

32-610-77-1

UNIVERSITE D'ORAN

INSTITUT DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 1983

TH. 61 - 269
EX.1

APPORTE DES EXPLORATIONS FONCTIONNELLES

DANS L'ETUDE DU PRONOSTIC DES

CARDIOPATHIES VALVULAIRES ACQUISES :

CORRELATIONS ENTRE LES DONNEES
MORPHOLOGIQUES ET LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

avec toute mon affection.

T H E S E

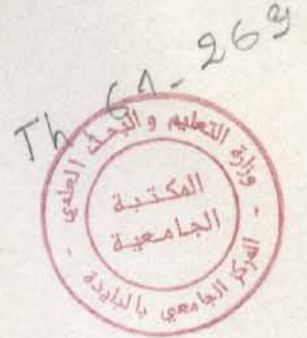
pour l'obtention du Grade

de DOCTEUR ES-SCIENCES MEDICALES

par

le Docteur ILES Fethi

né le 7 Novembre 1949





A mes parents,

A Madame le Docteur F. HERREMAN,

A ma femme,

C'est dans ton laboratoire, grâce à l'équipe
A mes enfants : Ibtissem et Sihem, aux moyens
exceptionnels que tu es mis à notre disposition,
que ce travail a pu être réalisé.

avec toute mon affection.

La rigueur et la clarté de ton raisonnement,
ainsi que tes qualités humaines resteront
pour nous le plus bel exemple.



A Madame le Docteur F. HERREMAN.

C'est dans ton laboratoire, grâce à l'équipe remarquable que tu as créée et aux moyens exceptionnels que tu as mis à notre disposition, que ce travail a pu être réalisé.

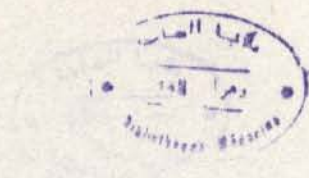
La rigueur et la clarté de ton raisonnement, ainsi que tes qualités humaines resteront pour nous le plus bel exemple.



A Monsieur le Professeur A. BOUKHROUFA,
A Monsieur le Professeur S. Mostefa KAPA.

qui m'a aidé tout le long de mes études médicales,
Ton dynamisme constant, ta compétence
m'ont beaucoup aidé dans l'accomplissement
qui m'a confié ce travail,
de la tâche que tu m'as confiée.

qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.
En témoignage de ma reconnaissance.



A Monsieur le Professeur M. DEGEORGES.
A Monsieur le Professeur S. Mostefa KARA.

Vous nous avez accueilli dans votre service
Ton dynamisme constant, ta compétence
m'ont beaucoup aidé dans l'accomplissement
de la tâche que tu m'as confiée.

En témoignage de ma reconnaissance.
considération.



A Monsieur le Professeur M. DEGEORGES.

Vous nous avez accueilli dans votre service
où nous avons pu réaliser ce travail.

Vous avez accepté spontanément de le juger.

Remerciements à Messieurs les Professeurs

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse
considération.

à Messieurs les Docteurs A. FAYE et A. LESSANA,

pour la qualité des biopsies.



A Madame le Docteur J. PERENNAC.

Pour l'aide précieuse qu'elle nous a accordée.

A Monsieur le Professeur C. CABROL.
pour son aide à réaliser
cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur M. SCHVED,
pour leur aide inestimable, avec toute mon amitié,
Remerciements à Messieurs les Professeurs

à Messieurs les Docteurs Y. AZANCOU et
G. GUIRAUDON et J. GRANDJBAKHCH
G. GEORGIPOULOS,

pour les calculs statistiques.

A Messieurs les Docteurs A. PAVIE et A. LESSANA,

à Mesdames les Infirmières du laboratoire
d'hémodynamique, D. GUERRET, C. TRINCHQUEL,
pour la qualité des biopsies.

A qui revient la qualité des données recueillies.

à Madame la Secrétaire J. MUZZAN,
pour sa gentillesse, sa patience et sa précieuse collaboration.

INTRODUCTION



Les progrès extraordinaires réalisés par la chirurgie valvulaire au cours des dernières années, ont entraîné une baisse très significative de la mortalité opératoire. La qualité des prothèses également très améliorée, devrait permettre d'apporter aujourd'hui une excellente évolution à distance dans la plupart des cas.

Mais si la correction de défaut valvulaire est totale, l'état de l'endocarde au moment de l'intervention par contre, peut être un facteur de complications à long terme.

Pour l'aide précieuse qu'elle nous a accordée.

Remerciements à tous ceux qui nous ont aidé à réaliser cette thèse,

à Madame le Docteur H. COSMA,

à Monsieur le Docteur M. SCHVED,

pour leur aide inestimable, avec toute mon amitié,

à Messieurs les Docteurs I. AZANCOT et

G. GEORGIPOULOS,

pour les calculs statistiques,

à Mesdames les Infirmières du laboratoire

d'hémodynamique, D. GUERRET, C. TRINCKQUEL,

A. JEAN-AIME,

à qui revient la qualité des données recueillies,

à Madame la Secrétaire J. MUZEAU,

pour sa gentillesse, sa patience et sa précieuse collaboration



INTRODUCTION

Les progrès extraordinaires réalisés par la chirurgie valvulaire au cours des dernières années, ont entraîné une baisse très significative de la mortalité opératoire. La qualité des prothèses également très améliorée, devrait permettre d'espérer aujourd'hui une excellente évolution à distance dans la plupart des cas.

Mais si la correction du défaut valvulaire ne pose plus aujourd'hui de problème majeur, l'état du myocarde au moment de l'intervention par contre, paraît essentiel et domine le pronostic post-opératoire à long terme.

L'évaluation pré-opératoire de la fonction ventriculaire gauche (VG) se pratique maintenant de façon courante à partir des données hémodynamiques et angiocardigraphiques. Dans un proche avenir, ces techniques seront supplantées par des méthodes "non invasives" (échocardiographie bi-dimensionnelle et angiographie digitalisée) qui permettront l'étude séquentielle de la fonction VG.

L'évaluation en "routine" de la performance VG fait actuellement partie intégrante du bilan pré-opératoire de toute valvulopathie et constitue souvent une aide à la décision opératoire, en particulier au cours de l'insuffisance aortique.

Mais il faut insister sur une notion fondamentale, à savoir que la performance VG n'est pas synonyme de la valeur contractile intrinsèque du myocarde. Quatre paramètres essentiels, en effet, interviennent dans la mécanique ventriculaire gauche : 1) la valeur contractile du myocarde, 2) la post-charge ou impédance à l'éjection, 3) la pré-charge ou étirement télédiastolique des fibres, 4) la fréquence cardiaque.



PATIENTS

Si le rythme cardiaque n'intervient pas, à condition d'exclure les patients dont le cycle cardiaque est inférieur à 600 ms, les conditions de charge par contre sont le plus souvent très perturbées dans les valvulopathies surcharge de volume dans l'insuffisance mitrale et l'insuffisance aortique, surcharge de pression dans le rétrécissement aortique et gêne au remplissage VG au contraire dans le rétrécissement mitral.

Il nous a donc paru intéressant de confronter les données angiographiques ventriculaires gauches quantitatives aux données morphologiques du myocarde obtenues à partir de biopsies per-opératoires, de façon à préciser l'importance des altérations myocardiques présentes au moment de l'intervention dans le but de mieux comprendre l'évolution post-opératoire.

La structure du myocarde a été étudiée dans les myocardopathies (7, 12, 23, 27, 60, 70 et 81), dans certaines cardiopathies congénitales (45) et de nombreux travaux ont été déjà consacrés aux valvulopathies (17, 21, 24, 29, 39, 40, 44, 50, 51, 54, 55, 61, 63, 66, 67, 68, 77, 78, 79, 82 et 86).

Dans les cardiopathies valvulaires, les résultats de ces études sont assez discordants. Nous avons réalisé ce travail, pour tenter de préciser les relations existant entre les différents constituants myocardiques et les indices de fonction ventriculaire gauche tant systoliques, que diastoliques, dans le rétrécissement mitral, l'insuffisance mitrale, l'insuffisance aortique et le rétrécissement aortique.

- Groupe II : 17 insuffisances mitrales (IM) "

- Groupe III: 27 insuffisances aortiques (IA) "

- Groupe IV: 13 rétrécissements aortiques (RA) "

PATIENTS

Une biopsie myocardique ventriculaire gauche a été réalisée chez 110 patients atteints de valvulopathie depuis 1977.

Nous avons exclu de cette étude :

- les biopsies endomyocardiques effectuées au cours du cathétérisme cardiaque, les corrélations avec les biopsies transpariétales n'étant pas établies de façon certaine (n = 13),
- les biopsies dont la fixation de qualité insuffisante, ne permettait pas l'analyse des différents constituants cellulaires (n = 11),
- les biopsies effectuées dans les polyvalvulopathies, de façon à ne conserver que des groupes pathologiques homogènes (n = 10),

Toute lésion coronarienne associée risquant d'entraîner des anomalies myocardiques inhomogènes, a également été exclue.

Nous avons donc retenu pour cette étude 76 patients chez lesquels les données angiocardigraphiques, histologiques et ultrastructurelles, permettaient une étude quantitative de la fonction VG et de la structure du myocarde. Nous avons individualisé quatre groupes pathologiques (cf. tableau I) :

- groupe I : 19 rétrécissements mitraux (RM) purs ou prédominants,
- groupe II : 17 insuffisances mitrales (IM) "
- groupe III: 27 insuffisances aortiques (IA) "
- groupe IV: 13 rétrécissements aortiques (RA) "

T A B L E A U I - D O N N E E S C L I N I Q U E S

	GROUPE I Rétrecissement mitral n = 19	GROUPE II Insuffisance mitrale n = 17	GROUPE III Insuffisance aortique n = 27	GROUPE IV Rétrecissement aortique n = 13
Sexe	F 4 (21 %) M 15 (79 %)	12 (70 %) 5 (30 %)	4 (15 %) 23 (85 %)	7 (54 %) 6 (46 %)
Classe	I 1 (5 %) II 7 (37 %) III 11 (58 %) IV 0 (0 %)	0 (-) 4 (24 %) 9 (53 %) 4 (23 %)	7 (26 %) 11 (41 %) 4 (15 %) 5 (18 %)	2 (15 %) 3 (23 %) 7 (54 %) 1 (8 %)
Rythme	sinusal 12 (63 %) FA 7 (37 %)	8 (47 %) 9 (53 %)	25 (92 %) 2 (8 %)	12 (92 %) 1 (8 %)
Rapport Cardiothoracique (%)	54 + 7	60 + 13	59 + 7	54 + 9



METHODOLOGIE1) Etude hémodynamique et cinéangiocardigraphique

L'exploration intra-cardiaque est effectuée sous prémédication légère (10 mg de diazepam per os) après arrêt de tout traitement tonicardiaque et diurétique depuis 48 heures au moins. Le cathétérisme droit est réalisé par voie fémorale percutanée associé à un cathétérisme gauche également par voie fémorale percutanée (technique de Seldinger). Le débit cardiaque est mesuré par la méthode de Fick ou par thermodilution (Edwards Laboratories). Les pressions droites et gauches sont mesurées de façon simultanée à l'aide de deux manomètres externes (Statham P 23 DB) associés dans certains cas à un micromanomètre (Millar ou Thomson 5 F). L'étude hémodynamique est complétée par une opacification ventriculaire gauche monoplane en oblique antérieure droite à 30 degrés (film Ilford 35 mm) à 60 images par seconde à raison de un cm³/kg de poids corporel de radiosélectan à 76 % injecté en trois à quatre secondes avec enregistrement simultané de l'électrocardiogramme, de marqueurs d'images et de la pression aortique en cas de micromanomètre associé.

La cinéangiographie est visualisée sur un projecteur 35 mm Vanguard. Le cycle cardiaque étudié est choisi entre le quatrième et le sixième cycle après le début de l'injection ventriculaire gauche ou entre le troisième et le cinquième cycle après le début de l'injection aortique de façon à éviter l'effet Starling initial puis secondairement la toxicité myocardique et l'hypervolémie dues au produit de contraste. Tout cycle extrasystolique ou post-extrasystolique est exclu. En cas de fibrillation auriculaire, seules les périodes proches de la valeur normale sont retenues. Les volumes ventriculaires gauches sont calculés par la méthode de Simpson après correction de l'agrandissement et de la distorsion radiologiques, le coefficient étant déterminé à l'aide d'une grille filmée à mi-épaisseur du thorax.

Les paramètres estimés à partir des données hémodynamiques et angiocardiographiques sont les suivants : index cardiaque (IC) exprimé en L/mn/m², volume d'éjection systolique effectif (VES ef) en cm³/m², résistances systémiques (RST) et pulmonaires (RPT) totales exprimées en dynes/s/cm⁻⁵, amplitude de raccourcissement du petit axe (ΔD), exprimée en pourcentage de la longueur initiale, volumes VG télédiastolique (VTD) et télésystoliques (VTS) exprimés en cm³, d'où sont déduits le volume d'éjection systolique total (VES) en cm³, la fraction d'éjection (FE) et la fraction de régurgitation (FR) exprimées en pourcentage, la vitesse moyenne de raccourcissement de fibre circonférentielle (\overline{VCF}), exprimée en circonférence par seconde, le quotient de la pression télésystolique VG par le volume télésystolique (PTS/VTS), le rapport des axes en télédiastole (L/DD) et en télésystole (L/DS), l'index de travail systolique (WSIn) exprimé en grammes/mètre/battement/m², la contrainte intramyocardique VG en télédiastole (6 TD) exprimée en grammes/cm², les indices d'élasticité passive de la chambre VG (α de Gaasch) et myocardique de Mirsky (EM et K).

Les valeurs moyennes obtenues sont comparées à l'aide du test "t" de Student, aux valeurs obtenues chez vingt sujets témoins indemnes de toute anomalie ventriculaire gauche. Tous les calculs ont été effectués grâce à un calculateur Hewlett-Packard 45.

L'étude globale de la fonction ventriculaire gauche est complétée dans tous les cas par une étude segmentaire, en divisant l'ensemble des contours antérieur et postérieur ventriculaires gauches en vingt segments suivant la méthode décrite par Azancot et col. (5).

2) Etude de la structure du myocarde au microscope optique et électronique

Une biopsie du myocarde est effectuée en cours d'intervention à thorax ouvert, à l'aiguille de Vim Silverman immédiatement avant le début de la mise en route de la circulation extra-corporelle ou pendant les cinq premières minutes de celle-ci en cas de chirurgie à coeur ouvert et immédiatement après commissurotomie mitrale en cas de chirurgie à coeur fermé pour sténose mitrale (Professeurs C. CABROL, G. GUIRAUDON et J. GRANDJBAKHCH).

La biopsie est transmurale dans tous les cas, portant toujours sur la face antérieure du ventricule gauche à distance des axes coronariens. Deux fragments sont habituellement prélevés dans cette région. Une biopsie de la face postérieure du VG est également effectuée lorsqu'il est possible de luxer le coeur.

Ce prélèvement n'a jamais entraîné de complication.

Tous les prélèvements sont immédiatement plongés pendant 20 secondes dans une solution "relaxante" de procaïnamide, puis fixés par de la glutaraldéhyde froide à 6 % tamponnée par du cacodylate de sodium (Ph de la solution : 7,2) pendant 24 heures.

Après plusieurs lavages dans la solution tampon de cacodylate de sodium, on effectue une post-fixation par l'acide osmique à 1 % tamponné par du cacodylate de sodium, suivie d'une série de déshydratations dans l'éthanol à concentration croissante et dans l'oxyde de propylène. Puis les fragments sont inclus dans le l'Epon 812.



Des coupes semi-fines (2 microns) sont examinées au microscope optique à contraste de phase et photographiées à divers grossissements (x 200, 600, 800).

Cette étude au microscope optique permet

- la reconnaissance des blocs sur lesquels des coupes fines pourront être pratiquées pour l'étude à l'ultra-microscope,
- la mesure du diamètre transverse des cellules (25 déterminations par biopsie),
- l'évaluation des espaces interstitiels par planimétrie de coïncidence par la méthode de WEIBEL (93),
- enfin, l'appréciation qualitative : signes d'hypertrophie, recherche de cellules en voie de dégénérescence, analyse des espaces interstitiels.

Des coupes fines (0,5 micron) sont examinées après coloration au citrate de plomb et à l'acétate d'uranyl au microscope électronique ZEISS EM 9. Les coupes sont photographiées à différents grossissements, (allant de 4 500 à 54 000).

Une estimation semi-quantitative (score) est effectuée pour apprécier certaines anomalies des constituants cellulaires : lyse myofibrillaire, plages de clarification cellulaire et anomalies mitochondriales. Suivant la sévérité des lésions, le score est chiffré à :

- 0 : absence d'anomalie
- 1 : anomalies modérées à moyennes
- 2 : anomalies sévères.

Les résultats de notre série sont comparés à ceux d'un groupe témoin observé dans l'unité de recherche de pathologie cardiovasculaire INSERM du Professeur P. Y. HATT (hôpital Léon Bernard 94 100 LIMEIL BREVANNES) dans lequel les études structurelles de nos patients ont été réalisées.



RESULTATS

Les résultats hémodynamiques, angiocardio-graphiques et morphologiques sont présentés dans les tableaux II à VII.

I - RETRECISSEMENT MITRAL (RM) - groupe I (tableaux II, VI et VII)

1) Données hémodynamiques et angiocardio-graphiques (fig.1et2)

Pour l'ensemble du groupe :

L'épaisseur pariétale, la masse myocardique et la contrainte systolique maximale sont normales.

La fonction VG systolique est altérée comme en témoignent la diminution des valeurs moyennes du volume télésystolique, de la fraction d'éjection et de la vitesse moyenne de raccourcissement de fibre circonférentielle ($p < 0,001$) ; quinze patients en effet (80 %) ont une fraction d'éjection $<$ à 55 %.

En ce qui concerne les paramètres diastoliques, seule la pression télédiastolique VG est abaissée ($P < 0,05$), le volume télédiastolique, la contrainte télédiastolique et les indices de compliance de chambre et de rigidité myocardique sont normaux.

2) Données morphologiques (fig. 3 à 7).

A - Etude au microscope optique

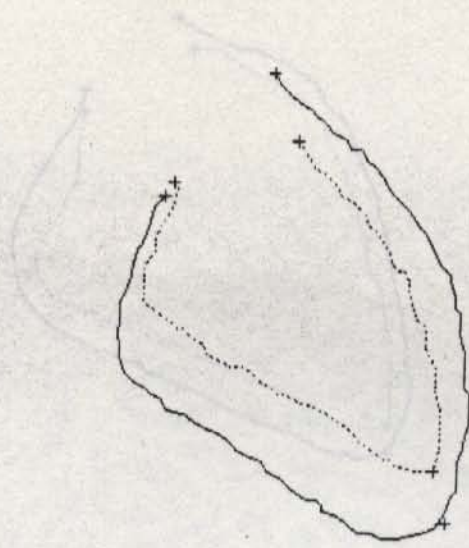
Le diamètre moyen des myocytes est normal.

La fibrose interstitielle par contre, est significativement augmentée ($P < 0,001$), occupant 37 % de la surface totale des prélèvements en moyenne.

TABLEAU II

RETRECISSSEMENT MITRAL

Age ans	IC 1/mm/m2	PSVG mmHg	σS_{max} g/cm2	σTS g/cm2	VTS cm3	FE %	VCF circ/s	M.myoc. g	eTD cm	PTD mmHg	VTD cm3	σTD g/cm2	α ml-1x10 ³	k μ mm	D.cel. μ mm	P.Inter. %	F. Inter. %	Clarif. An. mit 0 - 2
1 TAN.	2,1	105	298	205	83	51	0,84	161	0,6	5	171	17	14	13	20	27	0	0
2 BEN.	3,0	95	119	102	76	49	0,94	246	1,0	5	148	10	18	16	20	50	0	1
3 ABD.	2,8	110	-	-	50	57	1,23	-	-	7	116	-	-	-	18	40	0	2
4 CHE.	2,0	100	-	-	108	37	0,52	-	-	6	172	-	-	-	19	47	0	1
5 MOU.	3,2	120	273	165	60	54	1,17	121	0,6	6	129	17	20	14	20	35	0	0
6 ROC.	2,8	120	222	162	85	48	0,74	208	0,8	5	165	12	15	14	19	37	0	2
7 GAB.	1,8	115	253	200	89	48	0,80	154	0,6	5	171	15	14	13	19	28	0	0
8 DEB.	3,2	90	248	168	62	48	0,93	108	0,6	5	120	16	20	13	18	39	0	0
9 CHE.	1,9	100	218	162	105	38	0,73	188	0,8	8	168	20	17	16	-	40	1	1
10 RIV.	3,4	80	191	130	78	53	0,94	170	0,7	10	167	29	19	16	23	37	0	0
11 MIC.	4,5	110	-	-	51	63	1,54	-	-	5	139	-	-	-	20	39	0	0
12 BER.	1,5	125	272	219	95	37	0,69	182	0,7	6	151	15	17	15	25	34	0	0
13 BRI.	2,1	100	364	261	133	43	0,74	165	0,7	10	235	42	13	15	20	20	0	0
14 BON.	2,6	110	-	-	60	56	1,05	-	-	8	136	-	-	-	20	39	0	1
15 AMA.	2,8	95	250	187	112	46	0,95	163	0,8	5	205	16	12	13	24	37	0	1
16 ABD.	2,6	120	349	175	35	68	1,72	89	0,7	7	113	26	25	14	20	46	0	2
17 GOU.	2,1	110	260	188	120	40	0,79	211	0,9	10	202	28	16	16	29	37	-	-
18 BEL.	1,9	100	141	107	48	49	1,02	139	0,9	6	95	11	28	15	26	32	1	1
19 BAR.	2,8	120	267	198	133	44	0,82	262	1,2	10	240	27	13	16	26	34	0	1
m	2,25	106	248	175	83	49	1,0	171	1,0	7	160	20	18	15	21	37	-	-
s	0,7	11	66	42	30	9	0,3	48	0,2	2	40	9	4,4	1,3	3,2	7,0	-	-



NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm ³	139	79±226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm ³	51	18±78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	63	58±79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	1.54	.95±1.64

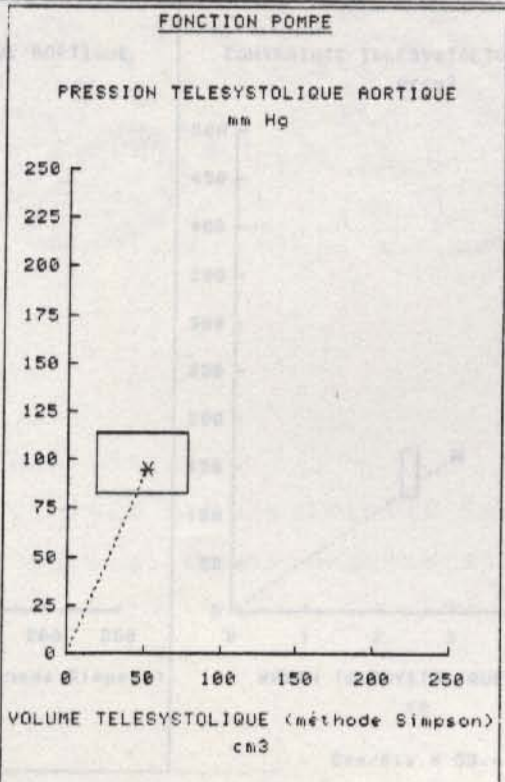
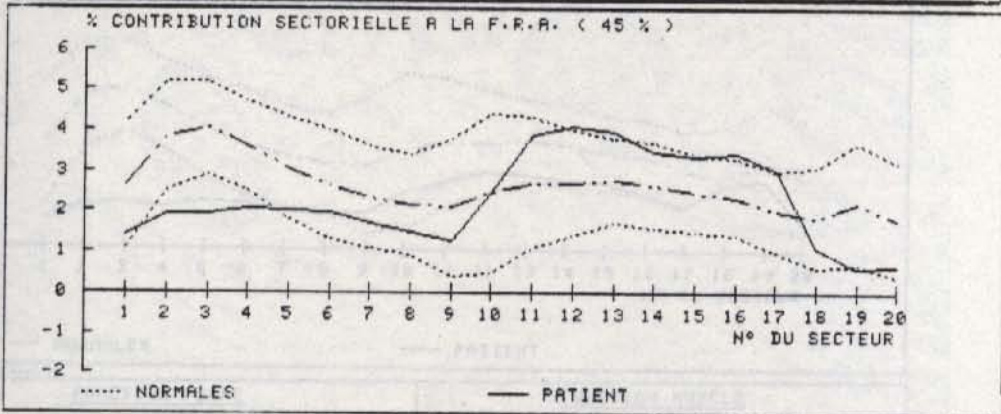
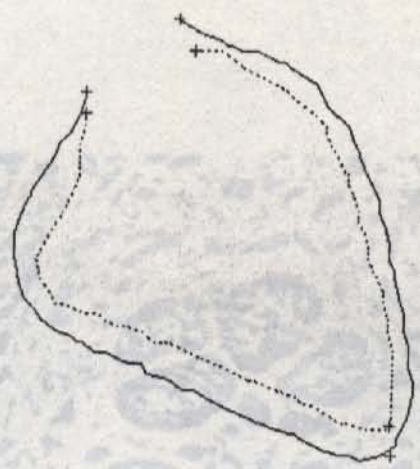


Figure 1



NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm ³	168	79 à 226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm ³	105	18 à 78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	38	58 à 79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	.73	.95 à 1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	188	64 à 238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	107	49 à 148
FRACTION REGURGITEE CORRIGEE	%	59	à

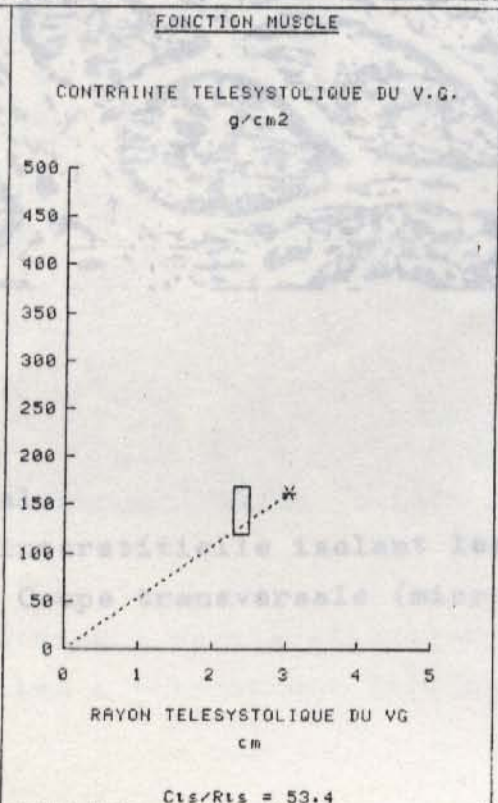
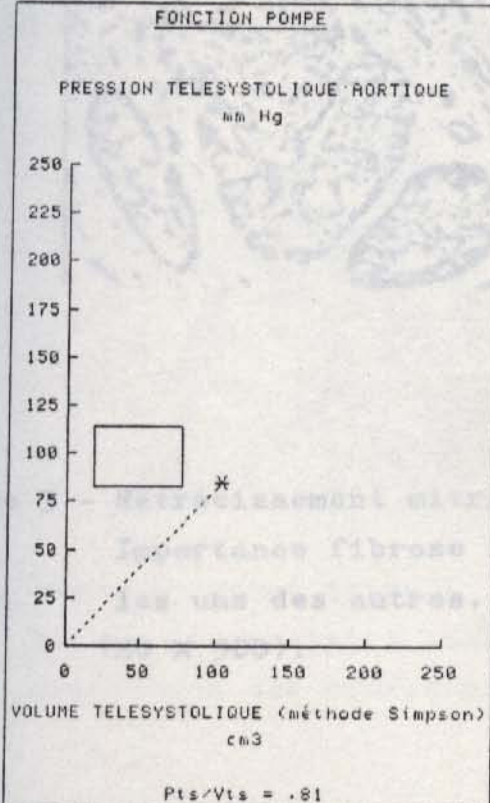
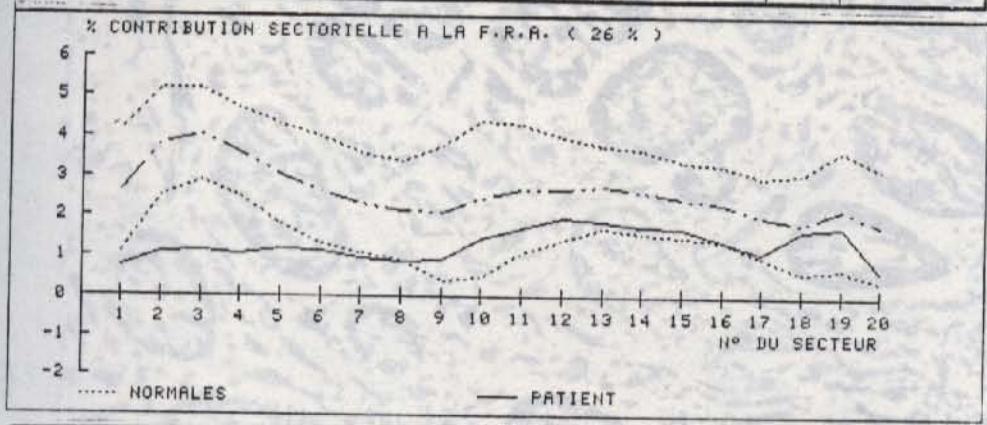


Figure 2

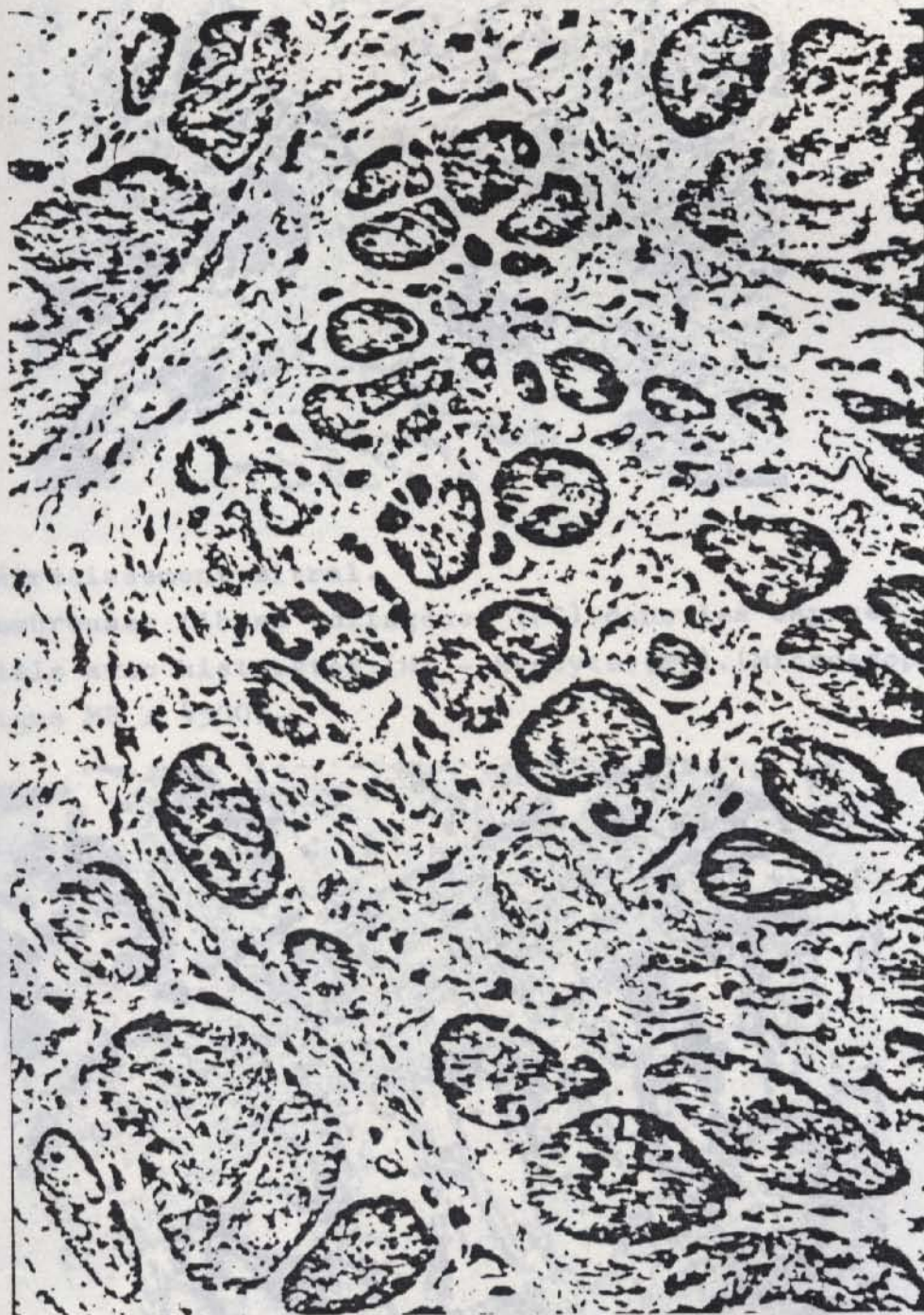


Figure 3 - Rétrécissement mitral.

Importance fibreuse interstitielle isolant les myocytes les uns des autres. Coupe transversale (microscope optique (MO X 500).

laire avec aspect de clarification due à une disposition des myofibrilles s'y insèrent (flèche) XE x 1500.



Figure 4 - Rétrécissement mitral.

Nombreuses fibres collagènes (FC) dans les espaces interstitiels avec histocytes (H) - Myocyte (My). (Microscope électronique ME \times 4500).



Figure 5 - Rétrécissement mitral.

Disque intercalaire avec aspect de clarification due à une diminution des myofibrilles s'y insérant (flèche). ME \times 1500.



Figure 6 - Rétrécissement mitral.

Irrégularités des bandes Z (flèche).

Noyau (N) - mitochondries (M) de taille variable (ME x 1500).



Figure 7 - Rétrécissement mitral.

Accumulation dans le sarcoplasme de petites mitochondries (M).
(ME x 1500).

L'étendue de la fibrose interstitielle dépasse 30 % chez la plupart des patients (84 %).

Notons que cette fibrose n'est pas répartie de façon homogène, ce qui en rend l'estimation parfois difficile. Il s'agit donc d'une valeur moyenne établie à partir de plusieurs coupes.

Dans le groupe des sujets témoins, les espaces interstitiels paraissent optiquement vides, alors que dans le groupe des RM, ils contiennent du tissu fibreux, des fibres de collagène, et quelques histiocytes et des fibroblastes.

B - Etude au microscope électronique

Chez 13 patients (68 % des cas), l'examen à l'ultra-microscope ne révèle pas d'altération cellulaire évidente. Chez les patients restants, les altérations cellulaires sont modérées.

Les noyaux des myocytes ont une taille normale avec parfois un aspect irrégulier de la membrane et des images pseudovésiculaires. Les disques intercalaires sont assez nombreux et paraissent anormalement riches en substances Z. On constate sur d'autres disques une raréfaction des filaments fins d'un côté, ce qui leur confère un aspect clarifié (fig. 5). Beaucoup de disques intercalaires ont un trajet irrégulier. Dans certains cas on remarque des altérations focales modérées des bandes Z de type dégénératif avec épaissement et irrégularités mais rarement des coulées de matériel Z (fig. 6).

Les mitochondries sont de taille et de structure normales (fig. 7). Les appareils de GOLGI sont nombreux et bien développés. Les tubes T semblent normaux. Le réticulum endoplasmique rugueux de forme hélicoïdale est souvent rencontré. On ne

constate pas d'accumulation anormale de grains de glycogène, ni de corps de lipofuscine, ni de gouttelettes lipidiques.

En résumé, les altérations dégénératives au cours de rétrécissement mitral sont rares et modérées, touchant les disques intercalaires et les bandes Z.

3) Corrélations entre les données morphologiques et la fonction ventriculaire gauche.

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune corrélation entre les données morphologiques, la fibrose interstitielle en particulier, et les indices de fonction VG tant systoliques que diastoliques.

II - INSUFFISANCE MITRALE (IM) - groupe II (tableaux III, IV et VII).

1) Données hémodynamiques et angiocardigraphiques (figures 8 et 9).

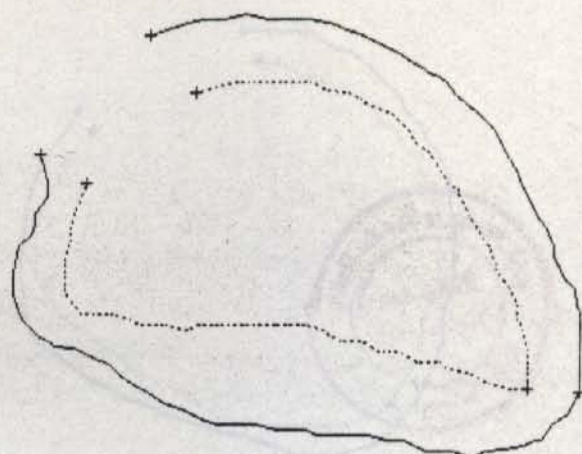
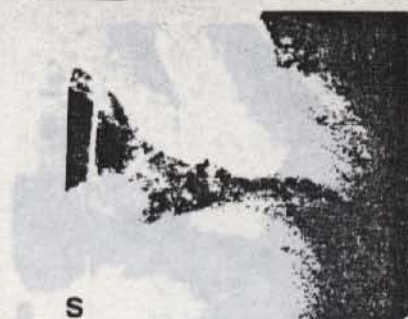
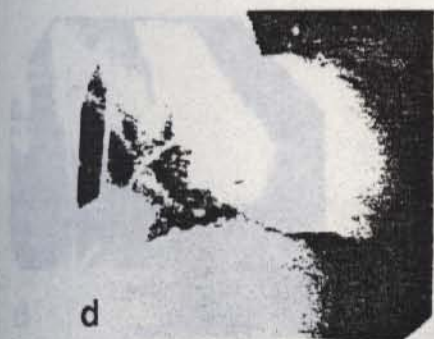
Dans ce groupe, la dilatation ventriculaire gauche est significative ($P < 0,001$), mais la masse myocardique est discrètement augmentée ($P < 0,05$).

La fonction VG systolique est altérée comme en témoignent les valeurs moyennes du volume télé-systolique ($P < 0,001$), de la fraction d'éjection ($P < 0,001$) et de la vitesse moyenne de raccourcissement de fibre circonférentielle ($P < 0,025$), 9 patients (53 %) ayant une fraction d'éjection < 55 %.

Les paramètres diastoliques sont tous modifiés : la pression télédiastolique VG est augmentée ($P < 0,05$), de même que la contrainte télédiastolique ($P < 0,002$),

Age ans	IC 1/mm/m2	PSVG mmHg	σ S.max. g/cm2	σ TS g/cm2	VTS cm3	FE %	\overline{VCF} circ/s	M.myoc. g	eTD cm	PTD mmHg	VTD cm3	σ TD g/cm2	α ml-1x10 ³	k D.cel. μ mm	F. Inter. L. myof. Clarif. An. %
1 HAE.	1,5	130	209	141	106	43	1,4	266	1,4	20	185	41	21	21	29
2 BENA.	-	90	240	158	143	40	1,4	196	1,0	10	238	32	13	15	27
3 DID.	2,1	110	377	259	85	58	1,1	133	0,8	10	203	42	16	15	40
4 FER.	2,6	130	305	265	186	30	0,7	187	0,9	8	268	23	11	14	29
5 CAB.	1,4	120	316	238	108	54	0,8	173	1,0	15	234	48	15	16	32
6 HOR.	2,3	115	278	185	88	52	0,9	176	1,0	10	184	29	17	16	37
7 BRA.	1,7	130	446	281	88	59	1,1	125	0,7	15	212	64	17	16	47
8 MAR.	1,9	110	246	205	105	29	0,5	181	1,1	10	148	10	15	13	32
9 HIR.	3,0	100	381	209	82	66	1,2	138	0,7	20	243	95	16	17	39
10 CHO.	3,0	100	349	215	162	47	0,9	220	0,9	6	307	24	9	13	35
11 KOU.	2,0	140	292	232	150	46	0,9	292	1,2	10	275	29	11	16	37
12 LED.	4,6	100	272	152	114	65	1,6	248	1,0	22	325	77	12	18	27
13 KIE.	4,0	115	346	225	46	60	1,8	87	0,7	5	113	18	22	13	27
14 CHI.	2,9	110	232	160	71	61	1,4	194	1,1	18	184	47	20	19	30
15 DEN.	2,0	95	212	150	94	50	0,9	168	1,0	9	185	28	17	16	37
16 DAO.	2,7	100	185	112	65	67	1,2	229	1,2	10	199	24	16	17	30
17 CHE.	-	120	237	127	42	66	1,7	137	1,0	10	124	25	25	16	25
m	3,6	98	290	195	102	52	1,1	185	1,0	12	213	39	16	16	33
s	0,9	12	72	52	40	12	0,4	54	0,2	6	59	22	4	2	6





NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (methode de Simpson)	cm ³	325	79 à 226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (methode Simpson)	cm ³	114	18 à 78
FRACTION D'EJECTION (methode de Simpson)	%	65	58 à 79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	1.61	.95 à 1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	248	64 à 238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	73	49 à 148
FRACTION REGURGITEE CORRIGEE	%	59	à

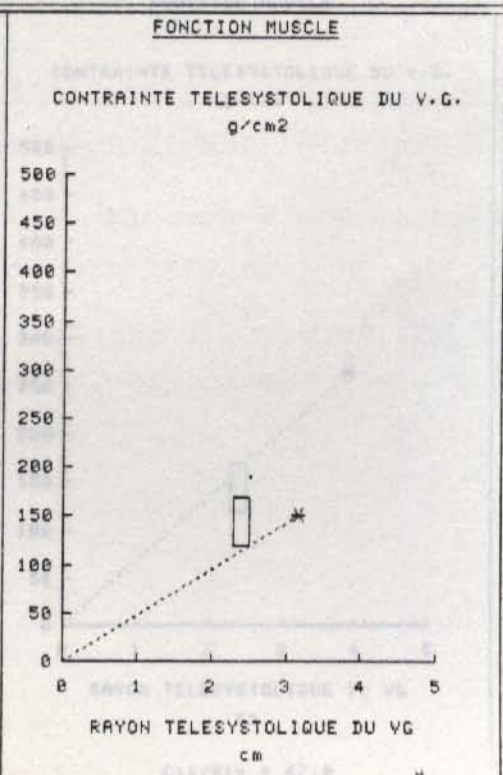
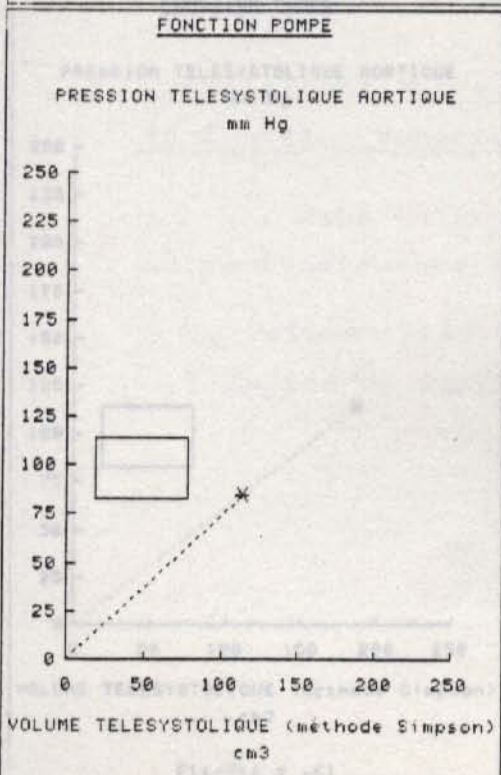
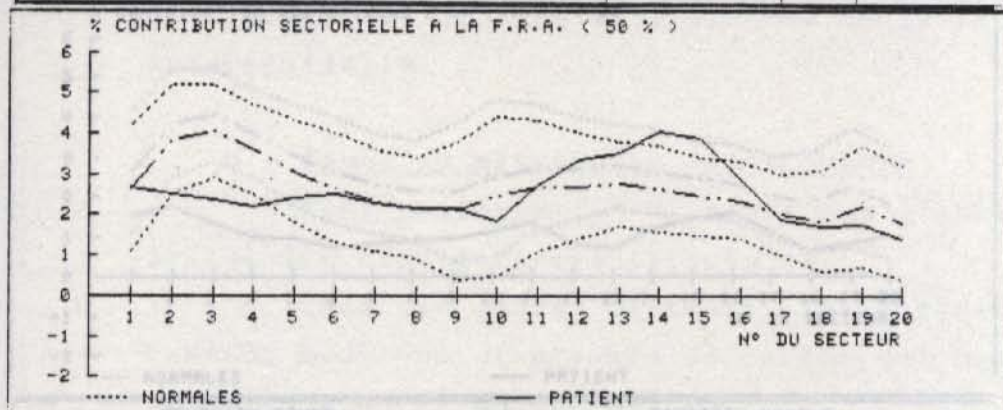
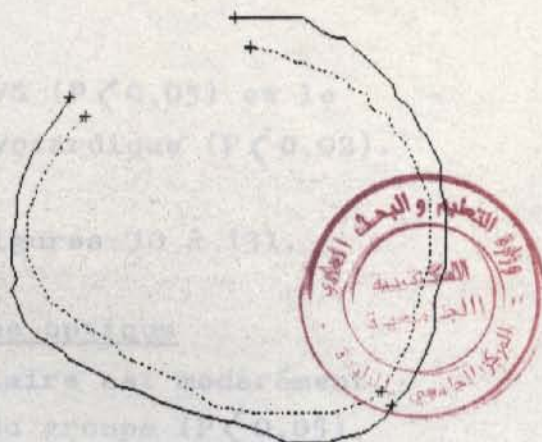
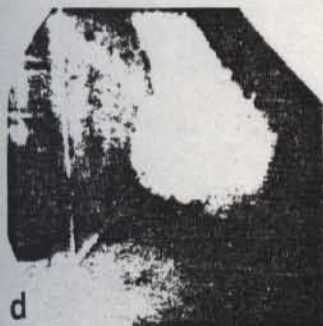


Figure 8



NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm3	268	79±226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm3	186	18±78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	30	58±79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s-1	.66	.95±1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	187	64±238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	66	49±148
FRACTION REGURGITEE CORRIGEE	%	18	±

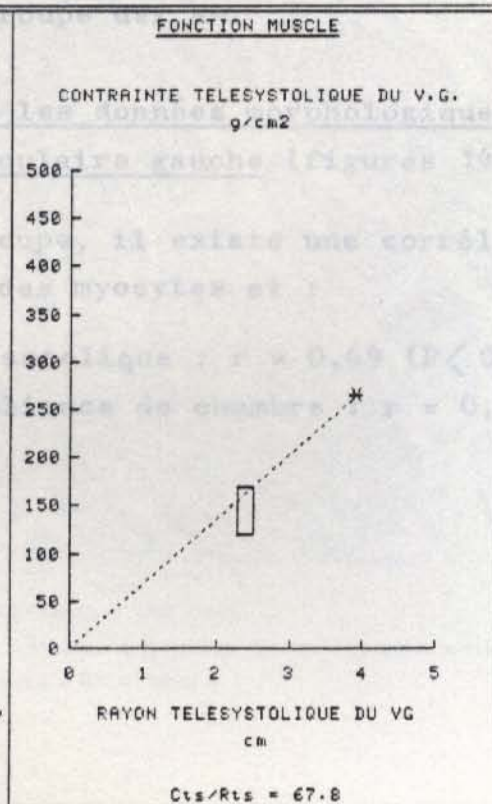
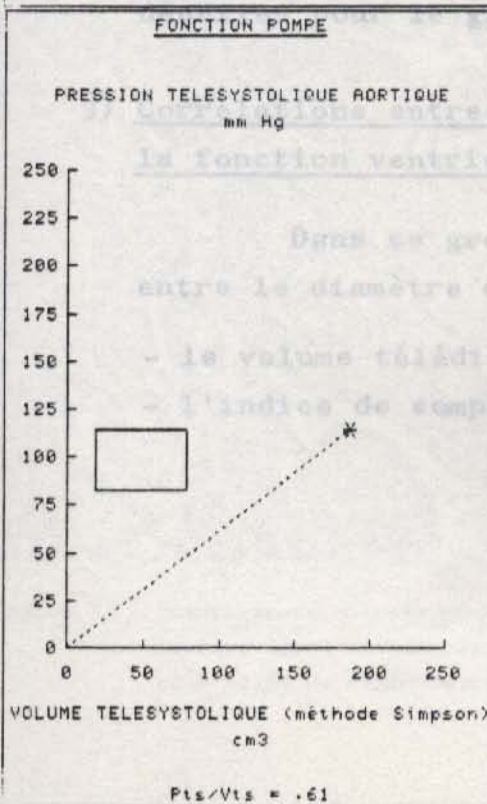
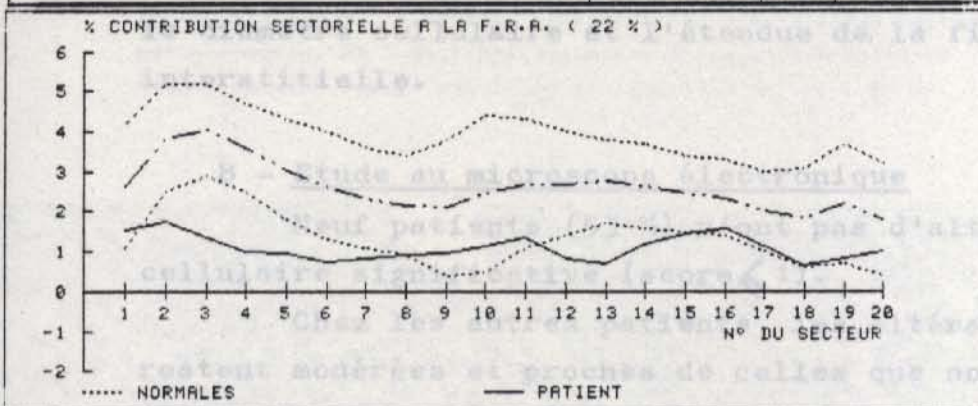


Figure 9

la compliance de chambre VG ($P < 0,05$) et le coefficient de rigidité myocardique ($P < 0,02$).

2) Données morphologiques (figures 10 à 13).

A - Etude au microscope optique

Le diamètre cellulaire est modérément augmenté dans l'ensemble du groupe ($P < 0,05$), trois patients seulement (18 %) ayant un diamètre cellulaire \geq 30 microns.

La fibrose interstitielle est également augmentée ($P < 0,001$), puisque 11 patients (65 %) ont une fibrose interstitielle \geq à 30 %. Comme dans le groupe du rétrécissement mitral, la fibrose est relativement inhomogène.

Notons qu'il n'existe pas de relation entre le diamètre cellulaire et l'étendue de la fibrose interstitielle.

B - Etude au microscope électronique

Neuf patients (53 %) n'ont pas d'altération cellulaire significative (score \leq 1).

Chez les autres patients, les altérations restent modérées et proches de celles que nous avons décrites pour le groupe des RM.

3) Corrélations entre les données morphologiques et la fonction ventriculaire gauche (figures 14 et 15)

Dans ce groupe, il existe une corrélation entre le diamètre des myocytes et :

- le volume télédiastolique : $r = 0,69$ ($P < 0,001$),
- l'indice de compliance de chambre : $r = 0,64$ ($P < 0,01$).

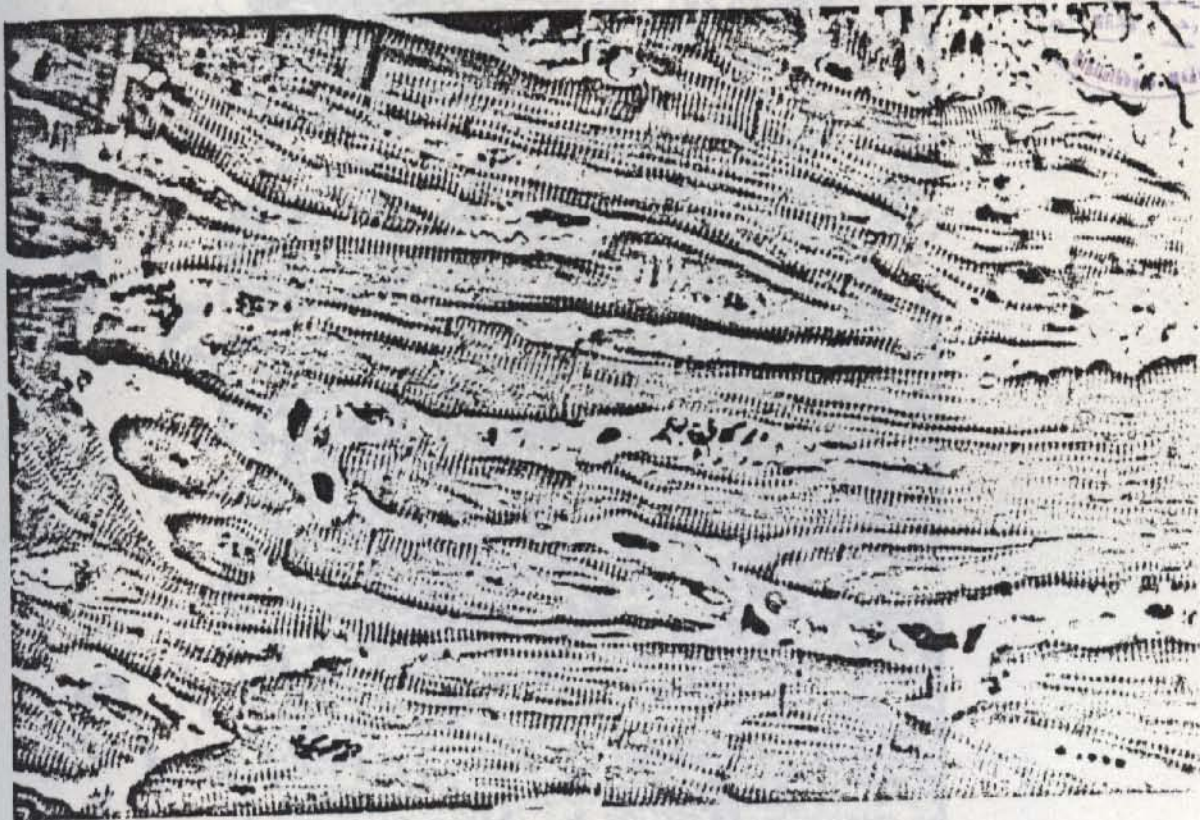


Figure 10 - Insuffisance mitrale rhumatismale (32 ans).
 Fibrose interstitielle lâche et étendue (40 %), discrète hypertrophie
 cellulaire (24 u), plages de clarification avec d'assez nombreuses
 mitochondries. NB : multiplication des disques intercalaires. (MO x 900).
 (VTD : 203 cm³, masse myoc. 133 g, eTD : 0,8 cm, FE : 58 %).

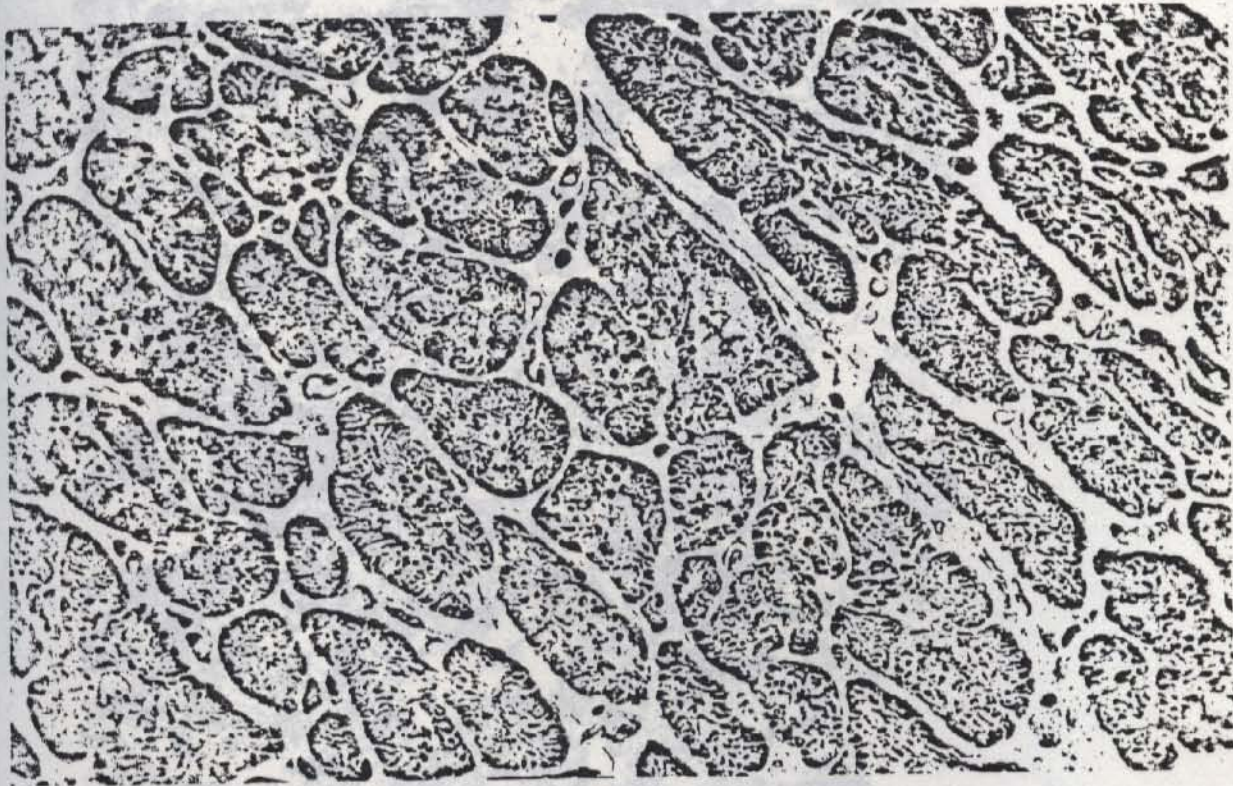


Figure 11 - Insuffisance mitrale rhumatismale (46 ans).
 Fibrose lâche et modérée (31 %), hypertrophie cellulaire modérée (27 u),
 sans signe de dégénérescence (MO x 900).

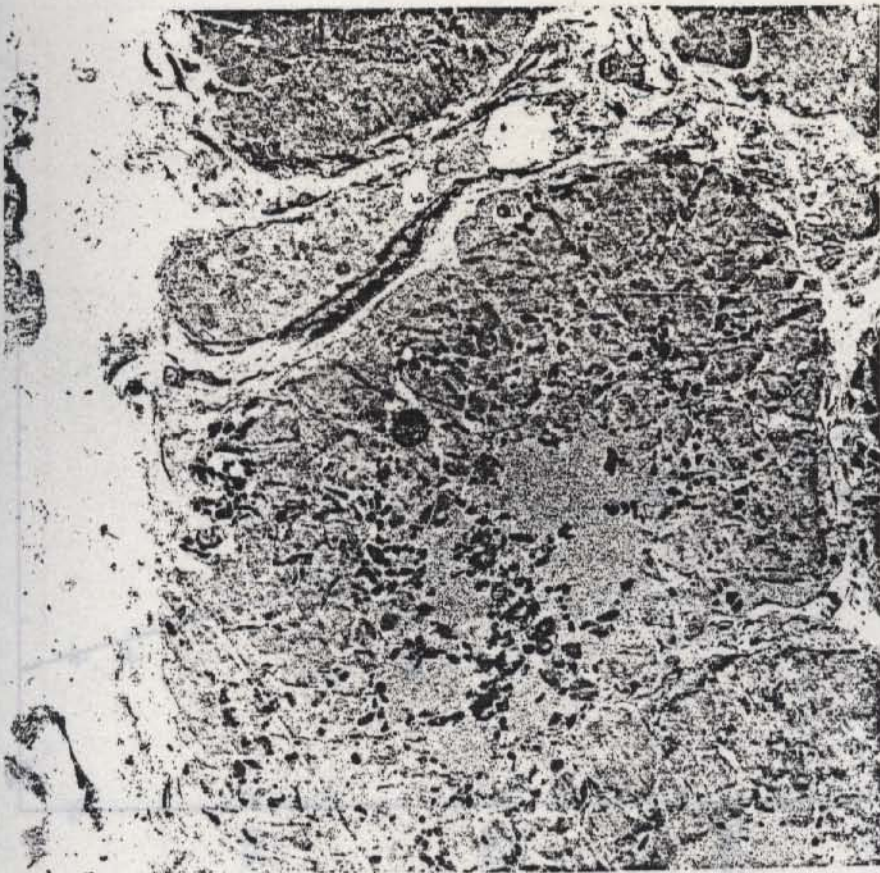


Figure 12 - Insuffisance mitrale rhumatismale (36 ans).

Fibrose interstitielle lâche (32 %) ; plage centrale de clarification cellulaire avec mitochondries de taille variable, petites dans l'ensemble et peu nombreuses (ME x 4500).

(VTD : 148 cm³, masse myoc. : 181 g, FE : 29 %).



Figure 13 - Insuffisance mitrale rhumatismale (même malade que figure 11).

Ergastoplasme en hélice avec mitochondrie de taille variable (ME x 17500).

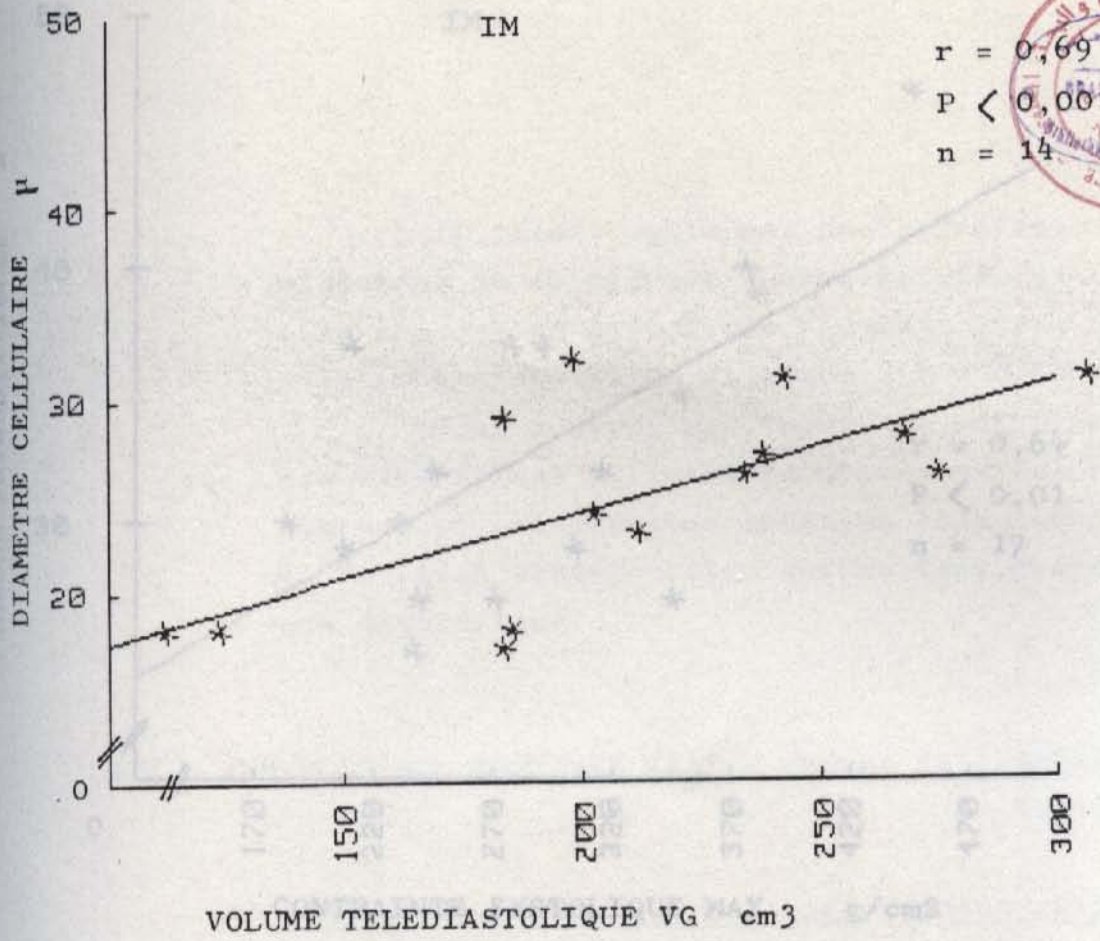


Figure 14

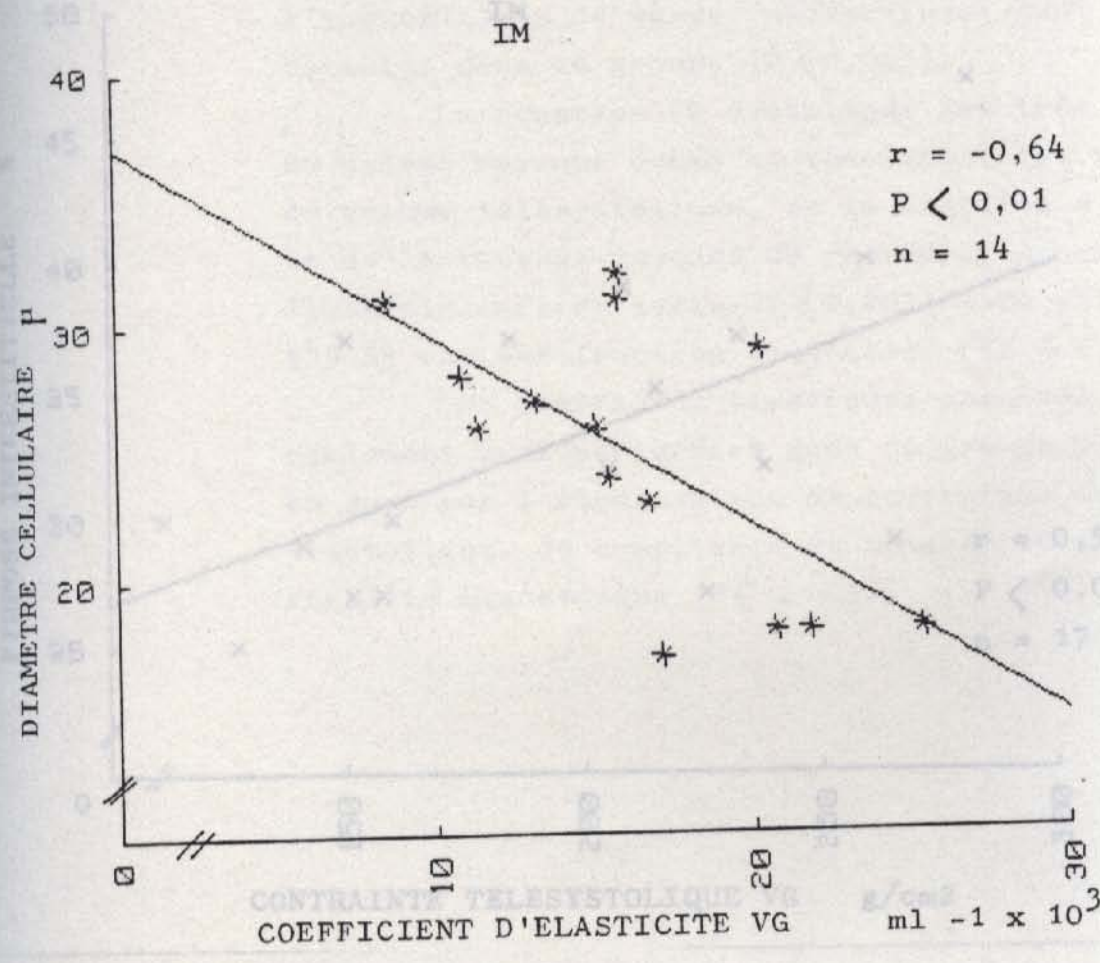


Figure 14bis

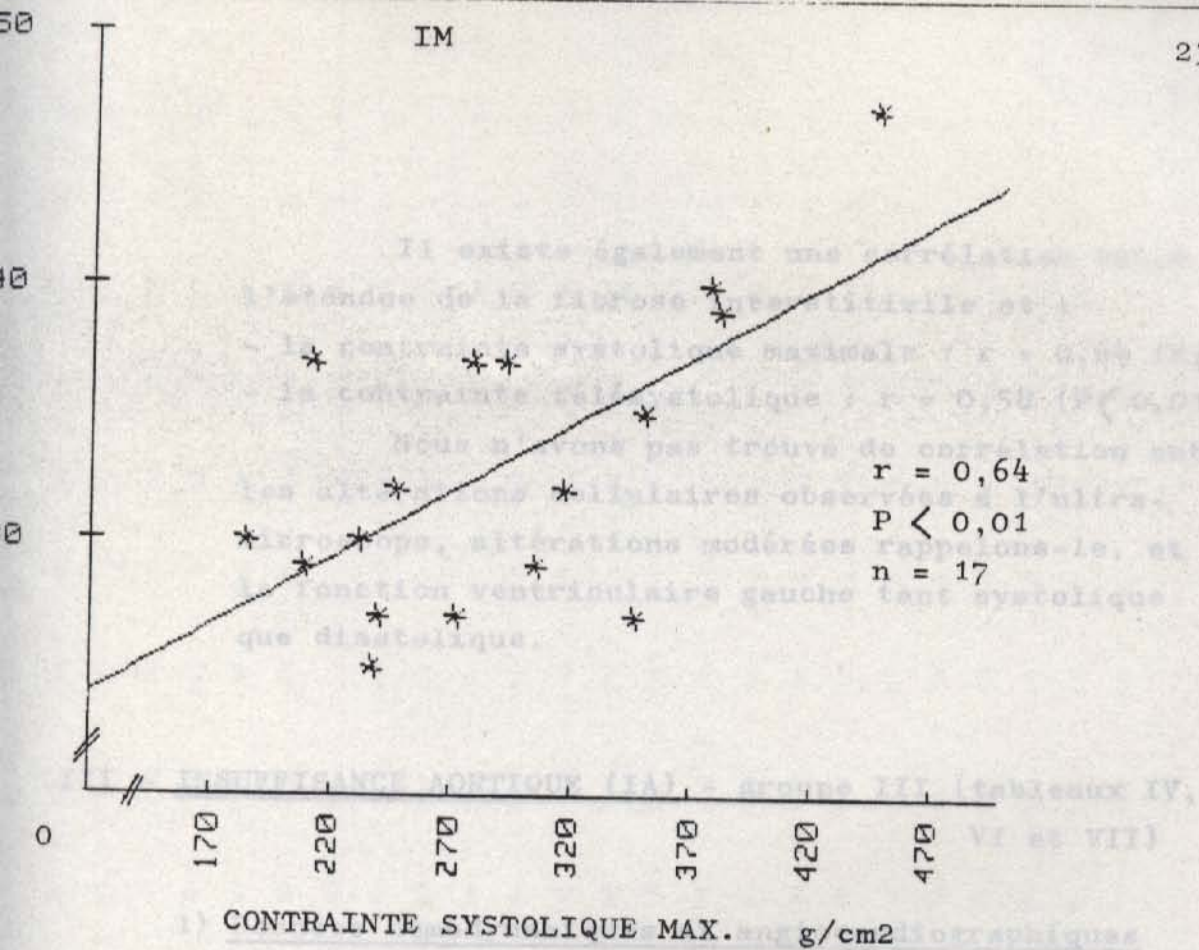


Figure 15

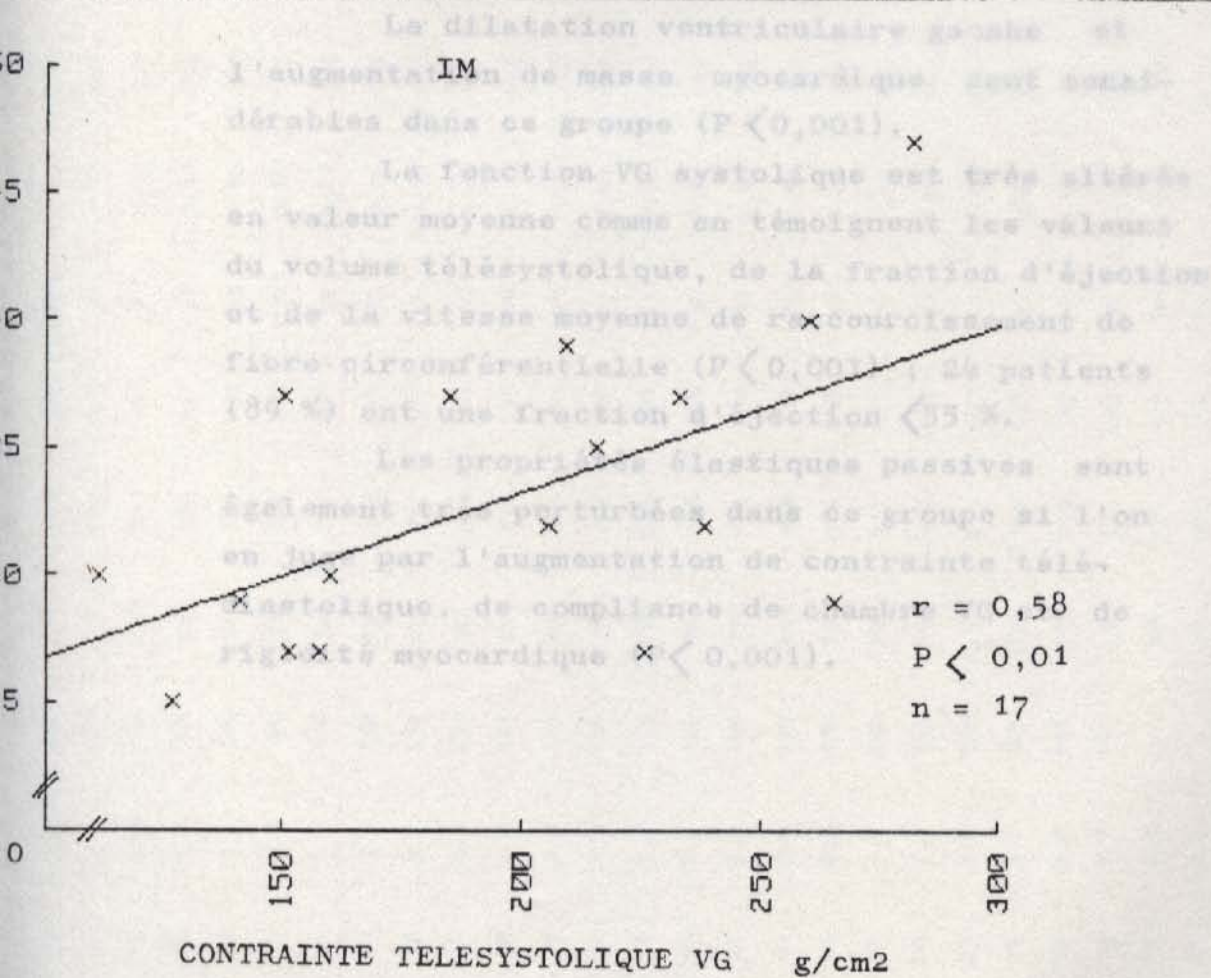


Figure 16

Il existe également une corrélation entre l'étendue de la fibrose interstitielle et :

- la contrainte systolique maximale : $r = 0,64$ ($P < 0,01$),
- la contrainte télésystolique : $r = 0,58$ ($P < 0,01$)

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les altérations cellulaires observées à l'ultra-microscope, altérations modérées rappelons-le, et la fonction ventriculaire gauche tant systolique que diastolique.

III - INSUFFISANCE AORTIQUE (IA) - groupe III (tableaux IV, VI et VII)

1) Données hémodynamiques et angiocardigraphiques

(figures 16 et 17)

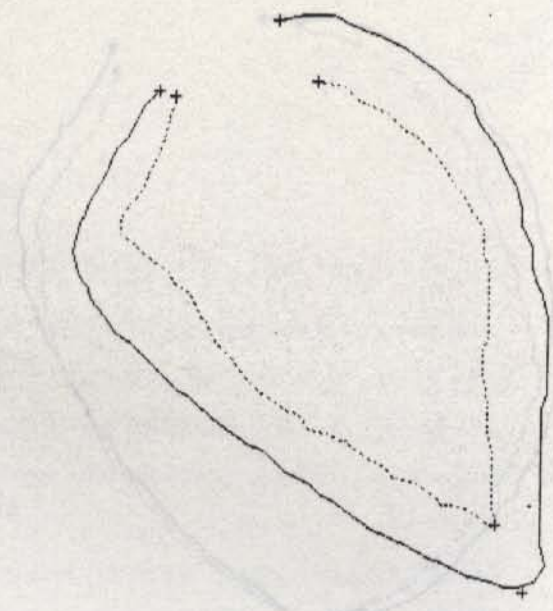
La dilatation ventriculaire gauche et l'augmentation de masse myocardique sont considérables dans ce groupe ($P < 0,001$).

La fonction VG systolique est très altérée en valeur moyenne comme en témoignent les valeurs du volume télésystolique, de la fraction d'éjection et de la vitesse moyenne de raccourcissement de fibre circonférentielle ($P < 0,001$) ; 24 patients (89 %) ont une fraction d'éjection < 55 %.

Les propriétés élastiques passives sont également très perturbées dans ce groupe si l'on en juge par l'augmentation de contrainte télédiastolique, de compliance de chambre VG et de rigidité myocardique ($P < 0,001$).

Age ans	IC 1/mm/m2	PSVG mmHg	σ 's.max. g/cm2	σ 'TS g/cm2	VTS cm3	FE %	VCF circ/s	M.myoc. g	eTD cm	PTD mmHg	VTD cm3	σ 'TD g/cm2	α ml-1x10 ³	k	D.cel.F.Inter.L.myof.Clarif.An.m μ mm	%			
1 REN.	49	1,7	-	201	150	46	0,74	353	1,4	-	277	-	-	-	36	25	0	1	2
2 SID.	34	1,2	260	208	438	18	0,22	413	1,2	30	534	96	8	20	44	65	2	2	2
3 DEG.	50	3,5	418	230	187	34	0,41	246	1,1	15	283	45	12	17	24	28	1	2	1
4 LIF.	48	2,4	243	228	271	30	0,52	464	1,5	18	385	32	8	20	30	28	0	1	0
5 AKK.	49	1,9	392	306	431	21	0,61	634	1,7	40	549	121	9	24	39	27	2	2	0
6 LIA.	22	1,6	316	180	197	43	0,75	267	1,0	27	344	85	12	19	25	30	0	0	1
7 BENKA.	17	3,0	380	228	403	36	0,60	483	1,2	18	626	65	6	18	22	32	0	0	0
8 BENEY.	24	2,5	324	251	205	50	0,81	322	1,1	20	412	71	9	18	25	26	1	1	1
9 ARB.	30	3,5	435	308	158	52	0,78	221	0,9	15	331	61	11	16	20	37	0	0	0
10 BOU.	26	3,5	275	177	314	44	0,72	641	1,6	20	551	51	7	20	20	30	1	1	0
11 SED.	24	3,0	355	254	375	35	0,66	533	1,4	20	582	62	7	19	37	30	1	2	2
12 CAL.	40	2,5	224	170	238	48	0,64	628	1,8	20	458	44	8	20	27	40	1	2	2
13 YOU.	19	2,8	394	217	341	44	0,65	456	1,2	30	612	111	7	20	30	27	0	0	0
14 AMO.	12	4,2	397	271	138	55	1,04	180	0,8	20	311	85	12	17	25	30	0	0	0
15 BENH.	28	2,7	470	349	385	41	0,66	386	1,0	8	657	37	4	14	27	31	0	0	1
16 BENKH.	20	2,5	407	232	284	46	0,72	342	1,0	14	532	61	5	16	42	27	0	1	0
17 BER.	21	2,2	271	192	330	33	0,62	527	1,5	35	493	80	9	21	34	38	2	1	2
18 LAH.	14	3,0	420	248	132	55	0,94	213	0,9	18	303	72	12	17	26	30	0	0	0
19 FLO.	45	2,0	590	374	217	51	0,72	218	0,8	16	445	87	8	16	30	28	2	2	2
20 MAT.	35	3,3	1106	917	277	32	0,46	195	0,7	12	409	69	8	15	20	36	0	0	2
21 SUB.	20	4,4	334	193	280	31	0,93	360	1,3	12	403	34	8	16	37	32	0	2	2
22 POU.	55	2,8	468	290	157	50	0,85	286	1,1	18	315	50	11	17	30	33	1	2	2
23 DJEL.	42	3,4	278	190	133	51	0,81	280	1,2	10	272	28	12	16	20	40	2	0	2
24 ABD.	25	4,0	488	255	247	52	0,92	379	1,1	15	515	59	7	17	32	27	1	1	1
25 DJEM.	52	1,4	532	323	262	32	0,47	200	0,8	30	389	155	11	18	35	36	2	0	2
26 LTN.	62	2,5	366	275	173	50	0,86	288	1,1	-	344	-	-	-	32	33	0	2	2
27 CHE.	74	2,8	567	363	132	58	0,82	207	0,9	-	319	-	-	-	34	42	1	1	0
m	35	2,8	412	276	254	42	0,7	360	1,2	20	432	69	9	18	30	33	3	7	8





NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm ³	383	79±226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm ³	132	18±78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	56	58±79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	.94	.95±1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	213	64±238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	67	49±148
FRACTION REGURGITEE CORRIGEE	%	63	±

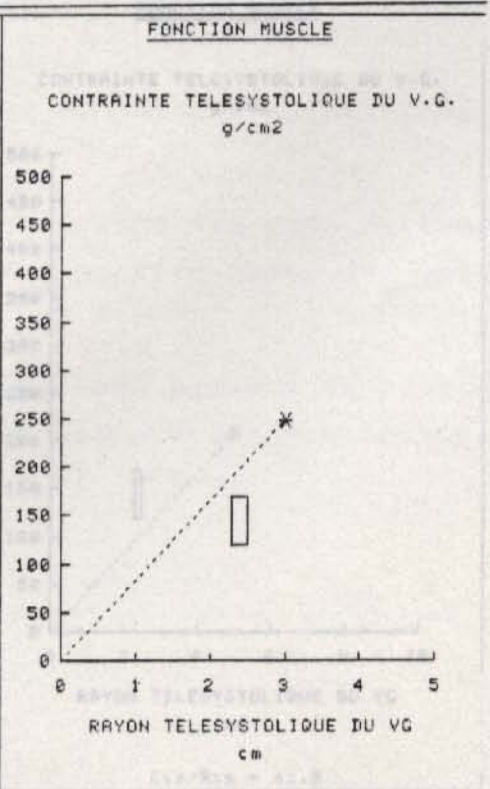
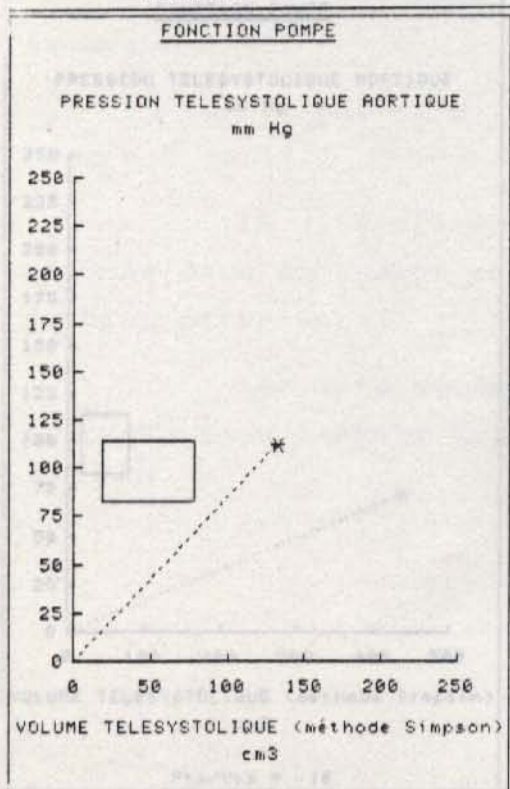
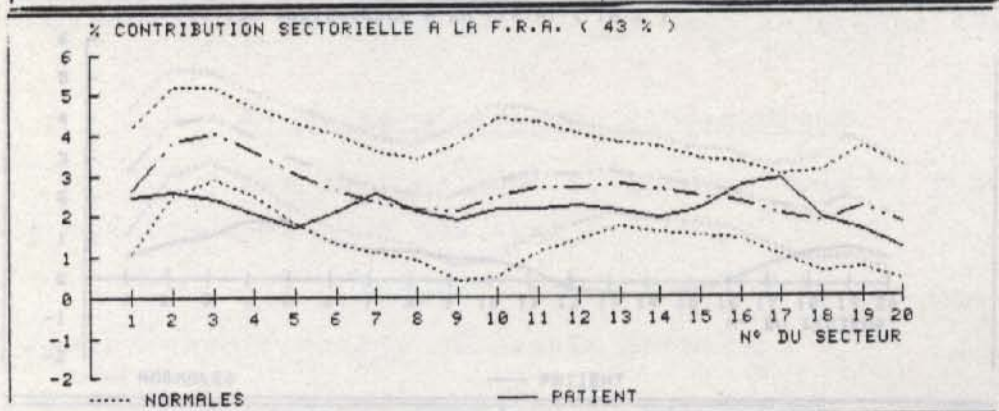
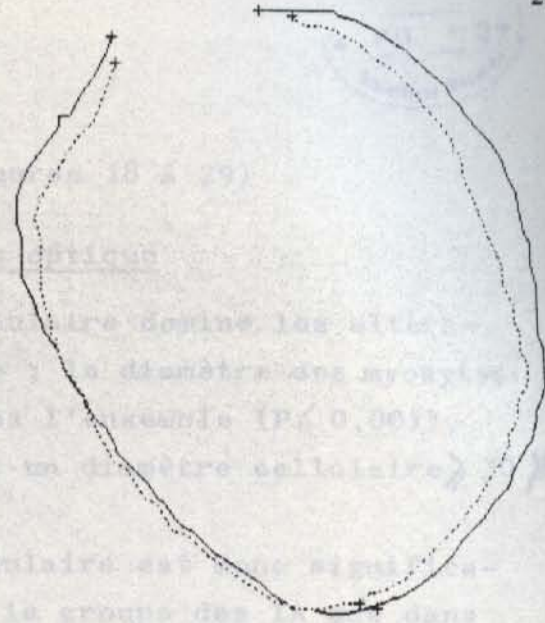
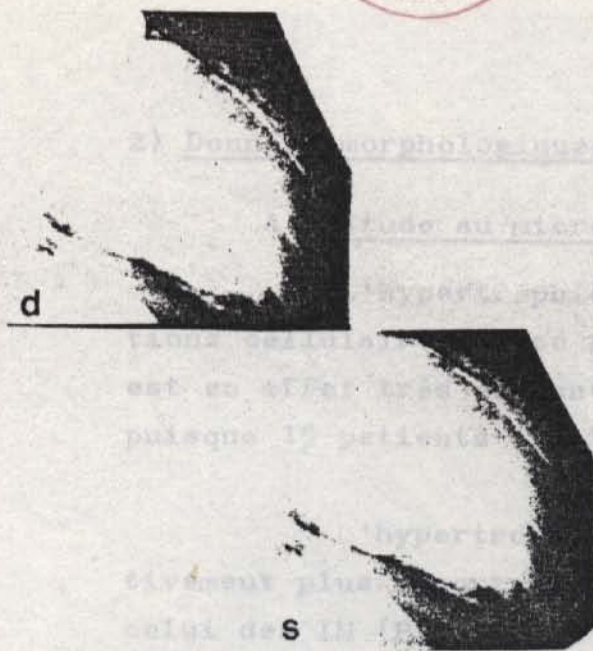


Figure 16



NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm ³	534	79±226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm ³	438	18±78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	18	58±79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	.22	.95±1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	413	64±238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	74	49±148
FRACTION REGURGITEE CORRIGEE	%	75	à

% CONTRIBUTION SECTORIELLE A LA F.R.A. (10 %)

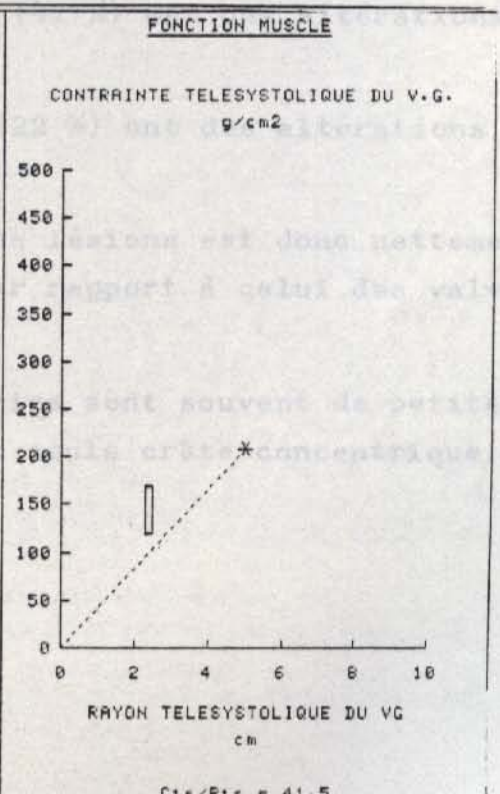
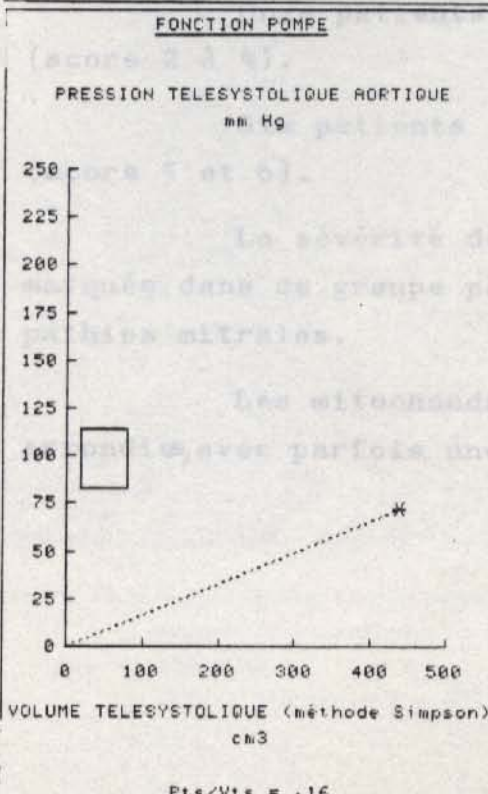
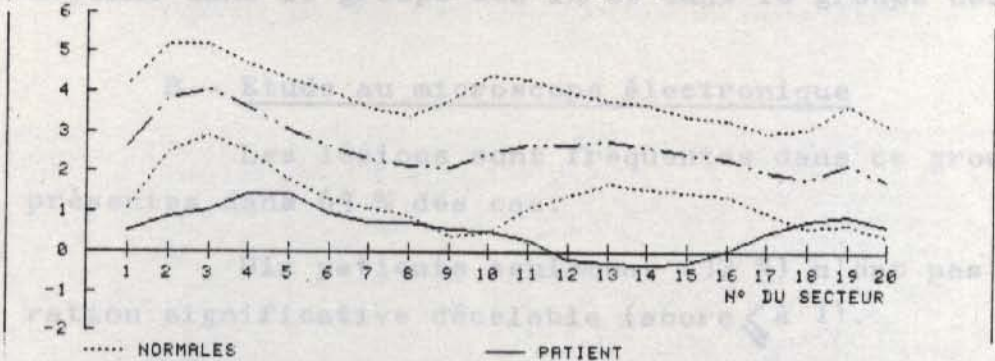


Figure 17

2) Données morphologiques (figures 18 à 29)

A - Etude au microscope optique

L'hypertrophie cellulaire domine les altérations cellulaires de ce groupe ; le diamètre des myocytes est en effet très augmenté dans l'ensemble ($P < 0,001$), puisque 15 patients (56 %) ont un diamètre cellulaire $\gg 30 \mu$.

L'hypertrophie cellulaire est donc significativement plus importante dans le groupe des IA que dans celui des IM ($P < 0,02$).

La fibrose interstitielle est également significativement augmentée ($P < 0,001$) et 18 patients (67 %) ont une fibrose interstitielle \gg à 30 %.

L'étendue de la fibrose est identique en valeur moyenne dans le groupe des IA et dans le groupe des IM.

B - Etude au microscope électronique

Les lésions sont fréquentes dans ce groupe, présentes dans 63 % des cas.

Dix patients seulement (37 %) n'ont pas d'altération significative décelable (score \leq à 1).

Onze patients (41 %) ont des altérations modérées (score 2 à 4).

Six patients (22 %) ont des altérations sévères (score 5 et 6).

La sévérité des lésions est donc nettement plus marquée dans ce groupe par rapport à celui des valvulopathies mitrales.

Les mitochondries sont souvent de petite taille, arrondies, avec parfois une seule crête concentrique.

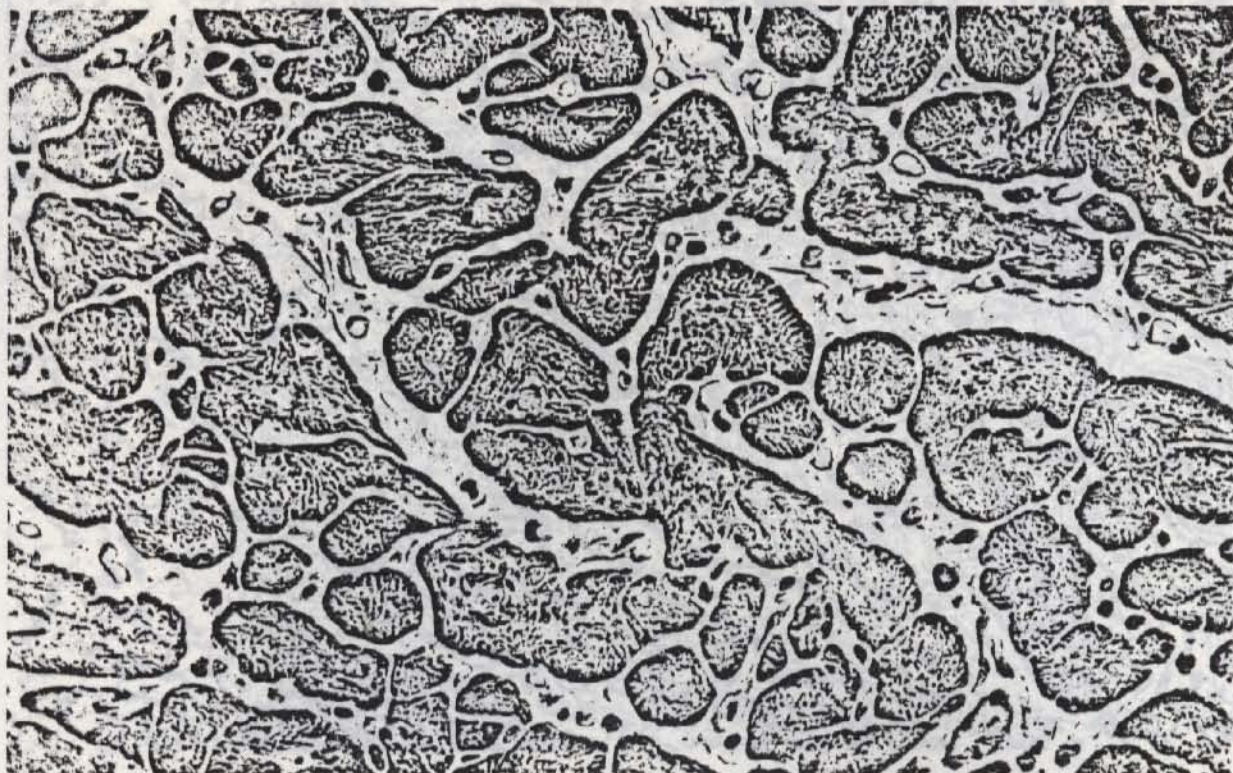


Figure 18 - Insuffisance aortique rhumatismale (12 ans).

Hypertrophie cellulaire (26 u) et fibrose interstitielle (30 %) modérées.
Pas d'altération cellulaire. (MO x 900).

(VTD:311 cm³, VTS : 138 cm³, eTD : 0,8 cm, masse mvoc. : 180 g, FE : 55 %).

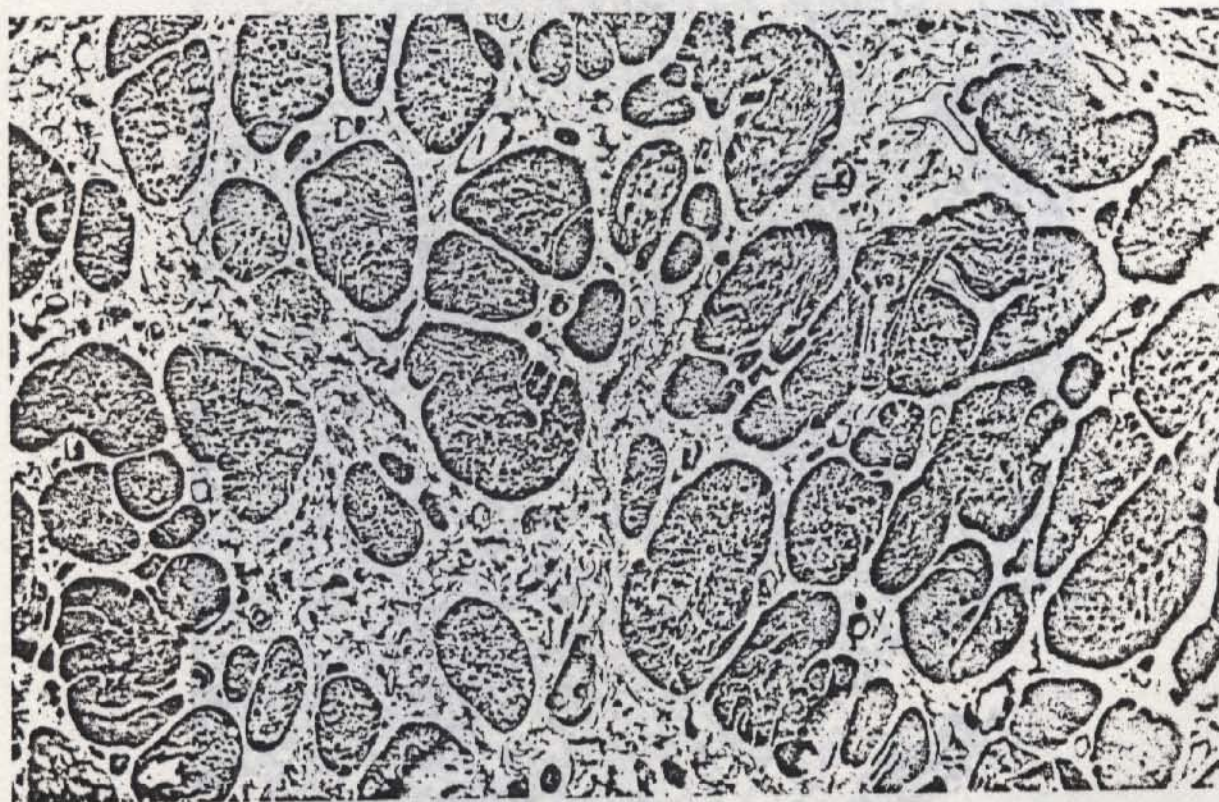


Figure 19 - Insuffisance aortique rhumatismale (52 ans).

Hypertrophie cellulaire (35 u) et fibrose interstitielle (36 %) sévères.
(MO x 900).

(VTD : 389 cm³, VTS : 262 cm³, eTD : 0,8 cm, masse myoc. : 200 g, FE : 32 %).



Figure 20 - Insuffisance aortique rhumatismale (40 ans).

Myocytes isolés dans une fibrose très dense constituée de fibres collagène.
 Très nombreux corps de lipofuscine. Aspect de souffrance cellulaire avec
 plages de clarification et anomalies nucléaires. (MO x 900).
 (VTD : 458 cm³, VTS : 238 cm³, eTD : 1,8 cm, masse myoc. : 528 g, FE : 48

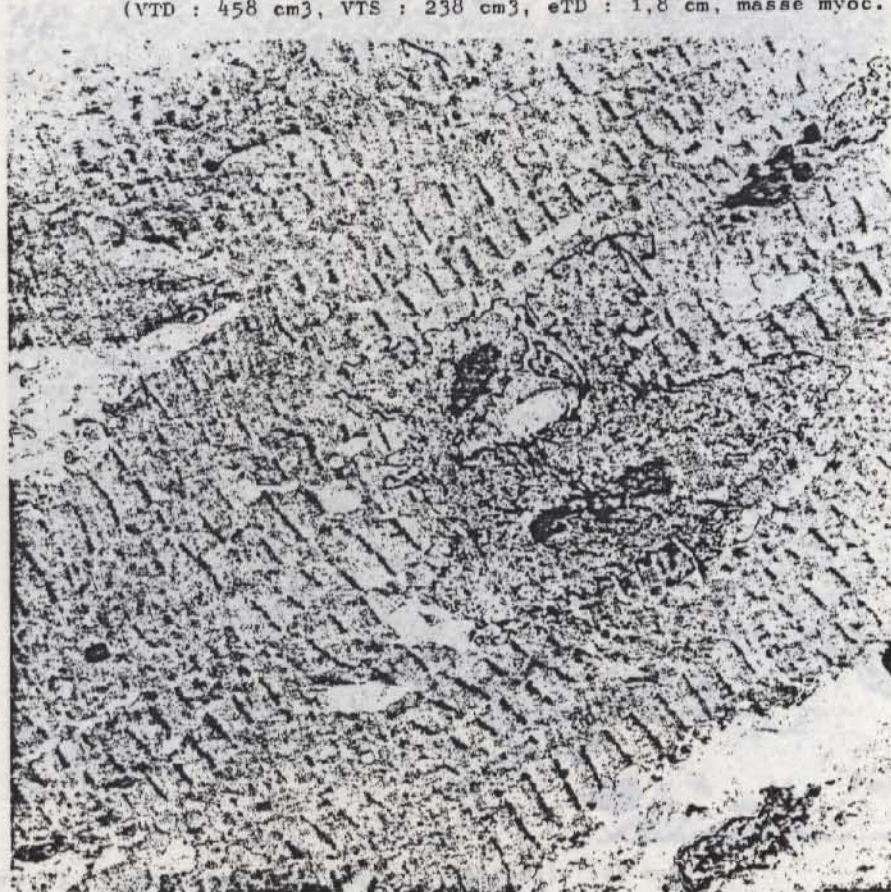


Figure 21 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 20).

Hypertrophie cellulaire modérée (27 u) avec fibrose étendue (40 %).
 Aspect de noyau très hypertrophié avec irrégularités de la membrane nucléaire.
 grande richesse en nucléoles avec mottes de chromatine. Perte de l'alignement
 bandes Z des sarcomères adjacents par glissement des myofibrilles (ME x 4600).

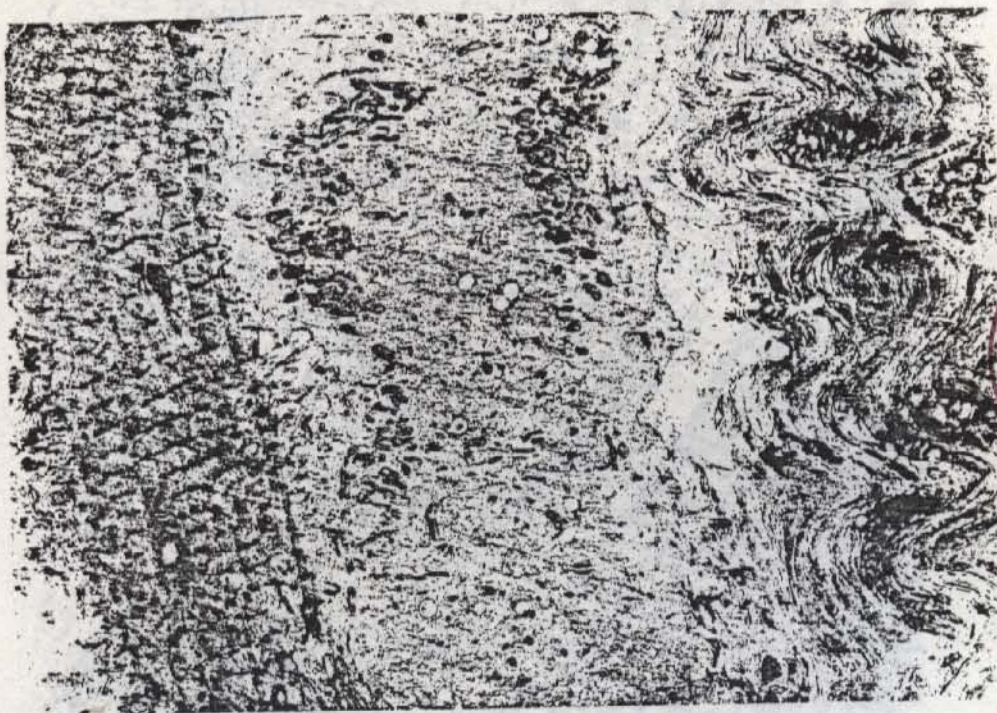


Figure 22 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 20).
Aspect "fantômatique" d'une cellule myocardique nécrosée. Fibres collagènes
abondantes (ME x 4600).

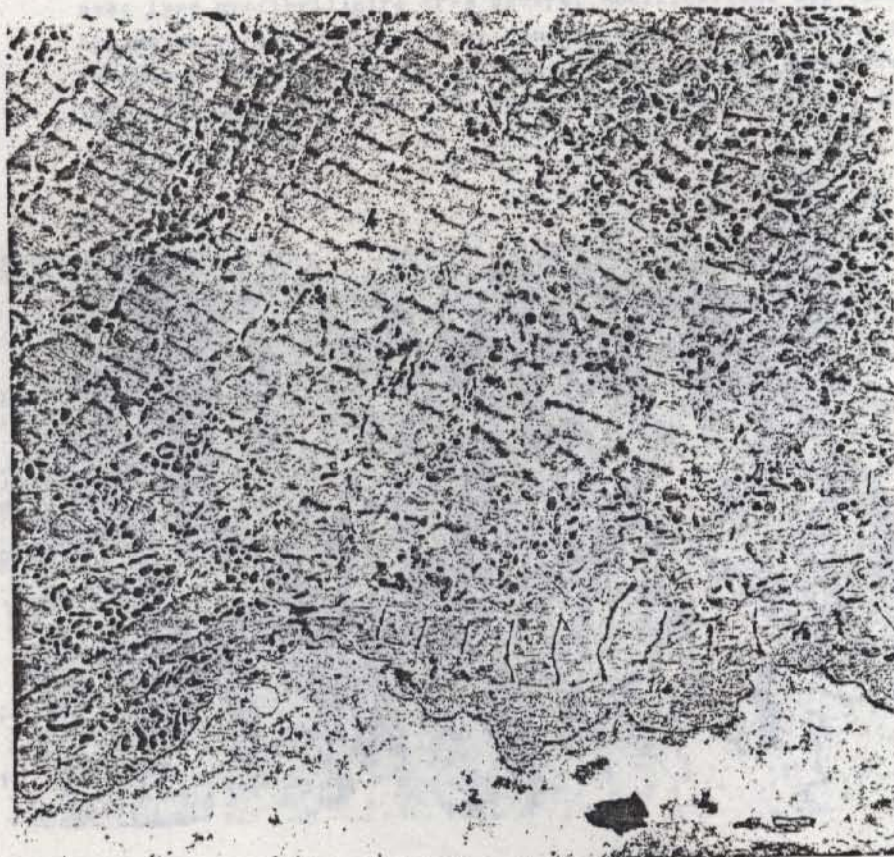


Figure 23 - Insuffisance aortique rhumatismale (24 ans).
Hypertrophie cellulaire très importante (37 u) avec orientation "anarchique"
des myofibrilles. Aspect un peu irrégulier et épaissi de certaines bandes Z.
Très nombreuses mitochondries de petite taille. (ME x 4600).
(VTD : 582 cm³, VTS : 376 cm³, eTD : 1,4 cm, masse myoc. : 533 g, FE : 35 %).



Figure 24 - Insuffisance aortique rhumatismale (34 ans).

Hypertrophie cellulaire très importante (44 u), larges espaces de clarification occupés par des mitochondries de petite taille. Rarefaction des myofilaments avec lyse myofibrillaire très sévère. Modifications des bandes Z qui sont épaissies et irrégulières avec coulées de matériel Z d'une bande à l'autre, entraînant la perte de l'alignement harmonieux des sarcomères (ME x 4500). (VTD : 534 cm³, VTS : 438 cm³, eTD : 1,2 cm, masse mvoc. : 413 g, FE : 18 %).

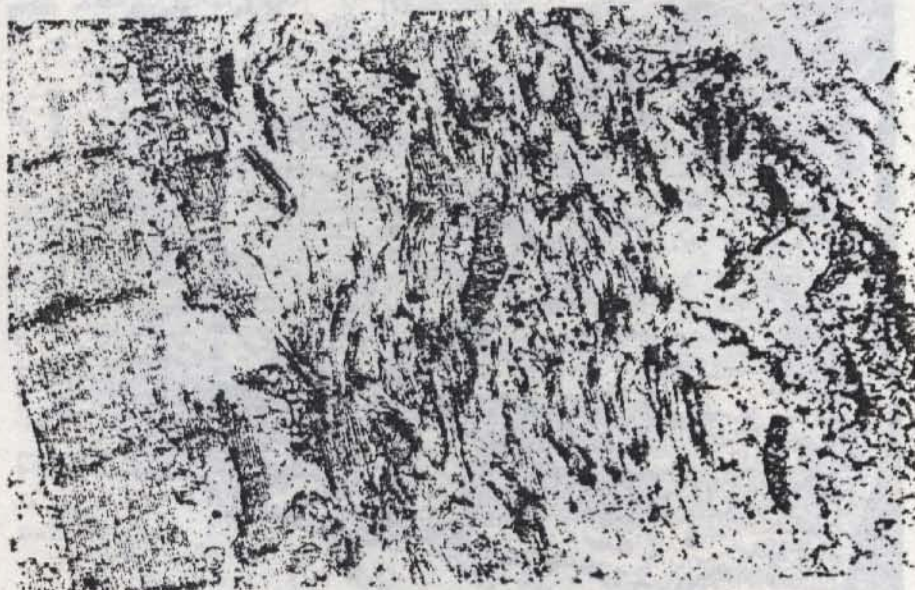


Figure 25 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 24).

Souffrance cellulaire très sévère ; les sarcomères ne sont plus individualisés, remplacés par des myofilaments rudimentaires (aspect en flammèches). (ME x 3500).



Figure 26 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 24).
Souffrance cellulaire sévère avec zone de clarification étendue, myofilaments isolés, dispersés sans ordre. Mitochondries de taille très irrégulière. Accumulation de matériel Z. (ME x 10000).

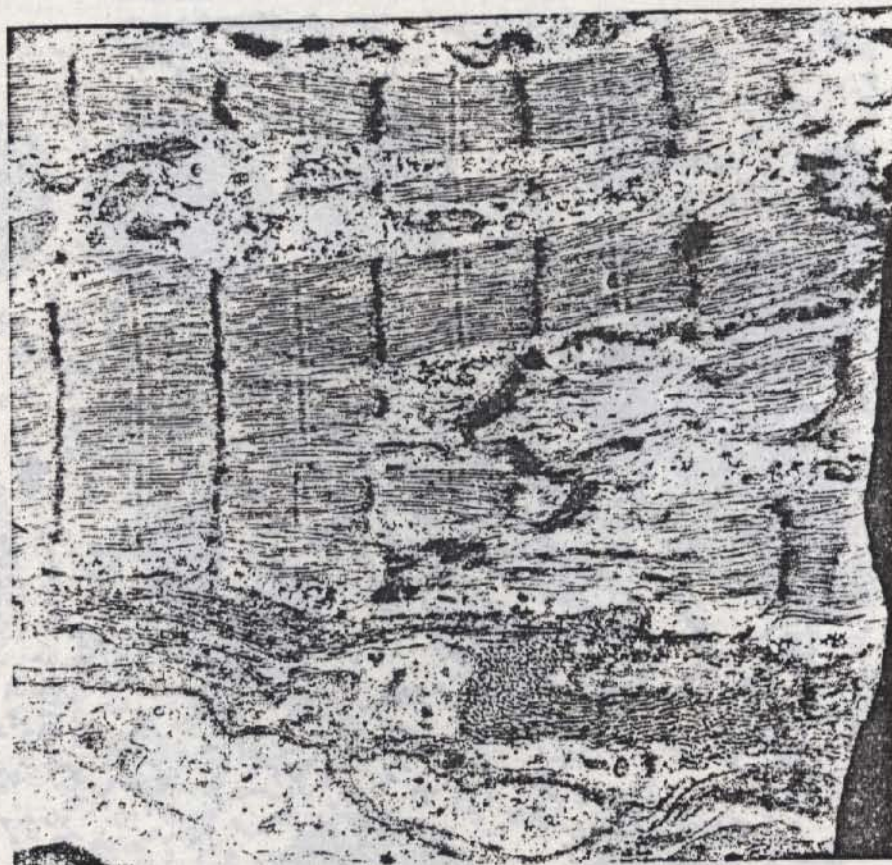


Figure 27 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 24).
Disques intercalaires très irréguliers, de densité accrue, avec accumulation de substance Z. Rarefaction des myofibrilles s'insérant sur le disque. Fibres de collagène denses dans l'espace interstitiel (ME x 10000).

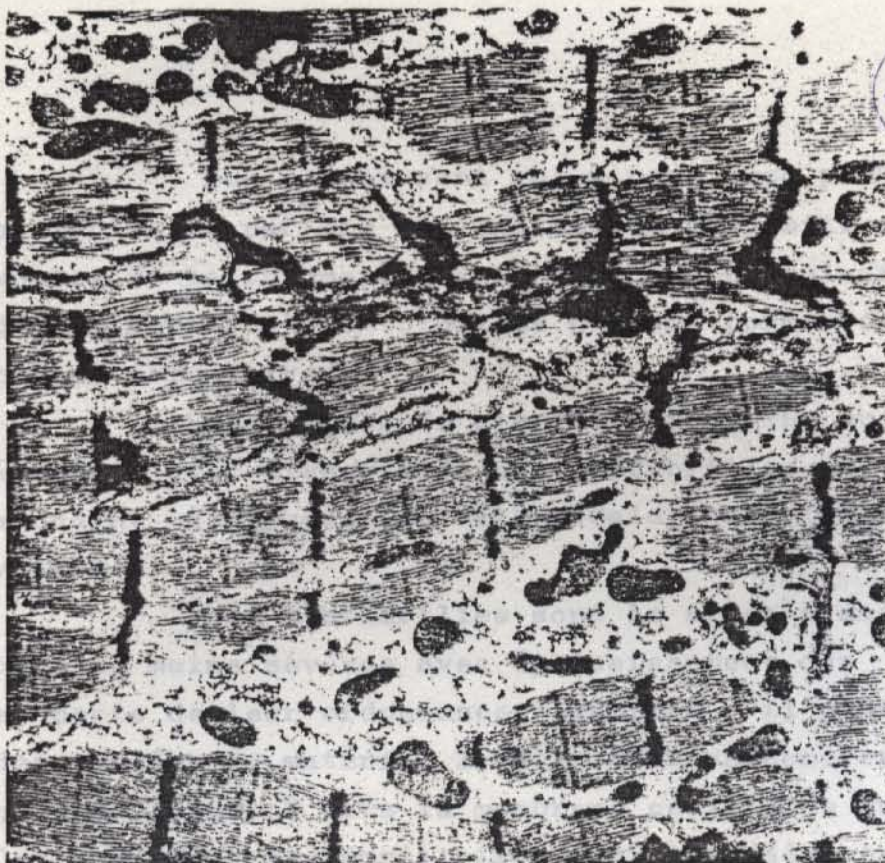


Figure 28 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 23).

Aspect irrégulier et épaissi de certaines bandes Z. Accumulation de matériel Z plus avec coulées d'un sarcomère à l'autre et vers la membrane cellulaire (ME x 1000).

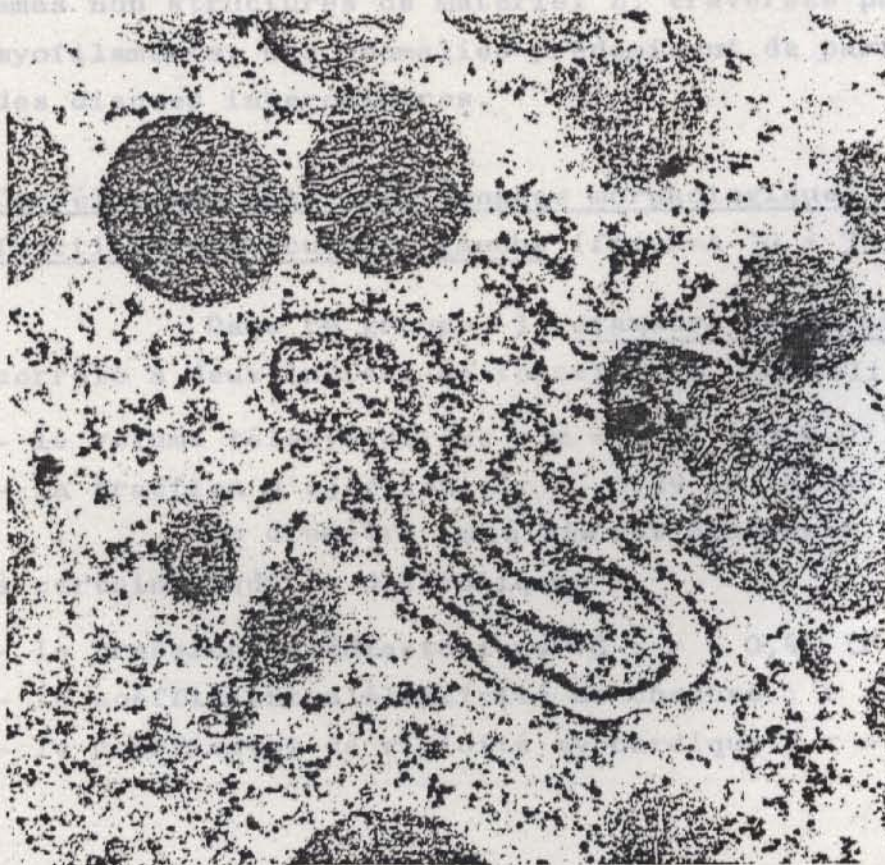


Figure 29 - Insuffisance aortique rhumatismale (même malade que figure 23).

Ergastoplasme en hélice avec nombreux ribosomes.
Mitochondries de taille très variable. (ME x 1800).

Les noyaux sont volumineux avec plusieurs nucléoles et parfois margination ou disposition en mottes de la chromatine ; la membrane cellulaire présente de nombreuses circonvolutions pouvant former des images pseudovésiculaires.

Des plages de clarification plus ou moins étendues avec disparition des myofibrilles et ergastoplasme abondant à disposition hélicoïdale, sont fréquemment visibles.

Les myofibrilles sont le siège d'anomalies plus ou moins sévères avec épaissement des bandes Z et perte de leur ordonnance régulière ; il peut exister des coulées de matériel Z entre deux sarcomères adjacents, ou d'une bande Z vers la membrane cellulaire ou le système T. Ces anomalies myofibrillaires sont très sévères chez 6 patients. La structure sarcomérique habituelle n'est plus reconnaissable ; les cellules sont occupées par des amas non structurés de matériel Z, traversés par quelques myofilaments. Ces anomalies prédominent de part et d'autre des disques intercalaires.

3) Corrélations entre les données morphologiques et la fonction ventriculaire gauche (figures 30 à 33)

Dans ce groupe, le diamètre cellulaire est corrélé à deux indices de fonction VG systolique

- le volume télésystolique : $r = 0,42$ ($P < 0,05$),
- la fraction d'éjection : $r = -0,39$ ($P < 0,05$),

Le diamètre cellulaire est également corrélé à certains indices diastoliques :

- la pression télédiastolique VG : $r = 0,47$ ($P < 0,01$),
- le coefficient d'élasticité de chambre : $r = -0,44$ ($P < 0,05$),
- le coefficient de rigidité myocardique : $r = 0,40$ ($P < 0,05$).

COEFFICIENT D'ELASTICITE VG $\times 10^3$

Coef. Elast

Figure 31

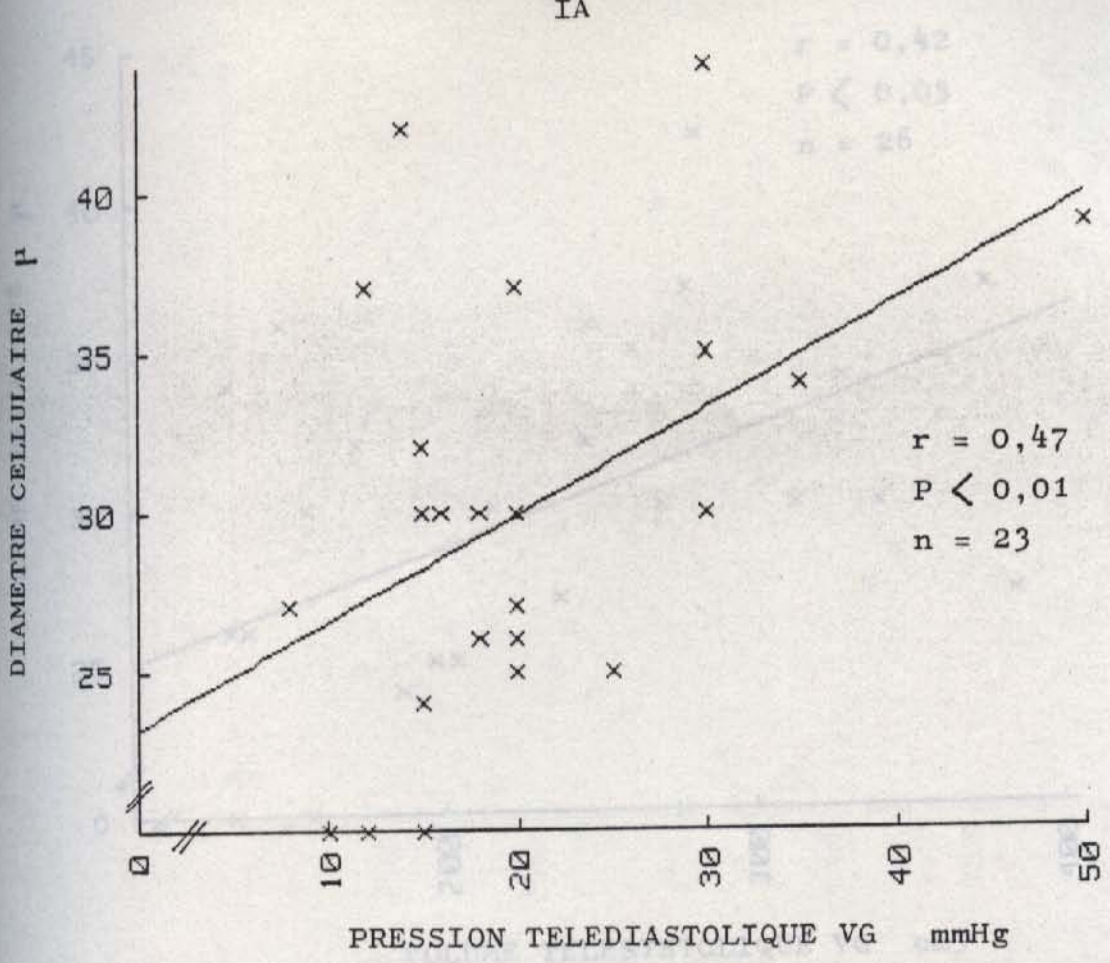


Figure 30

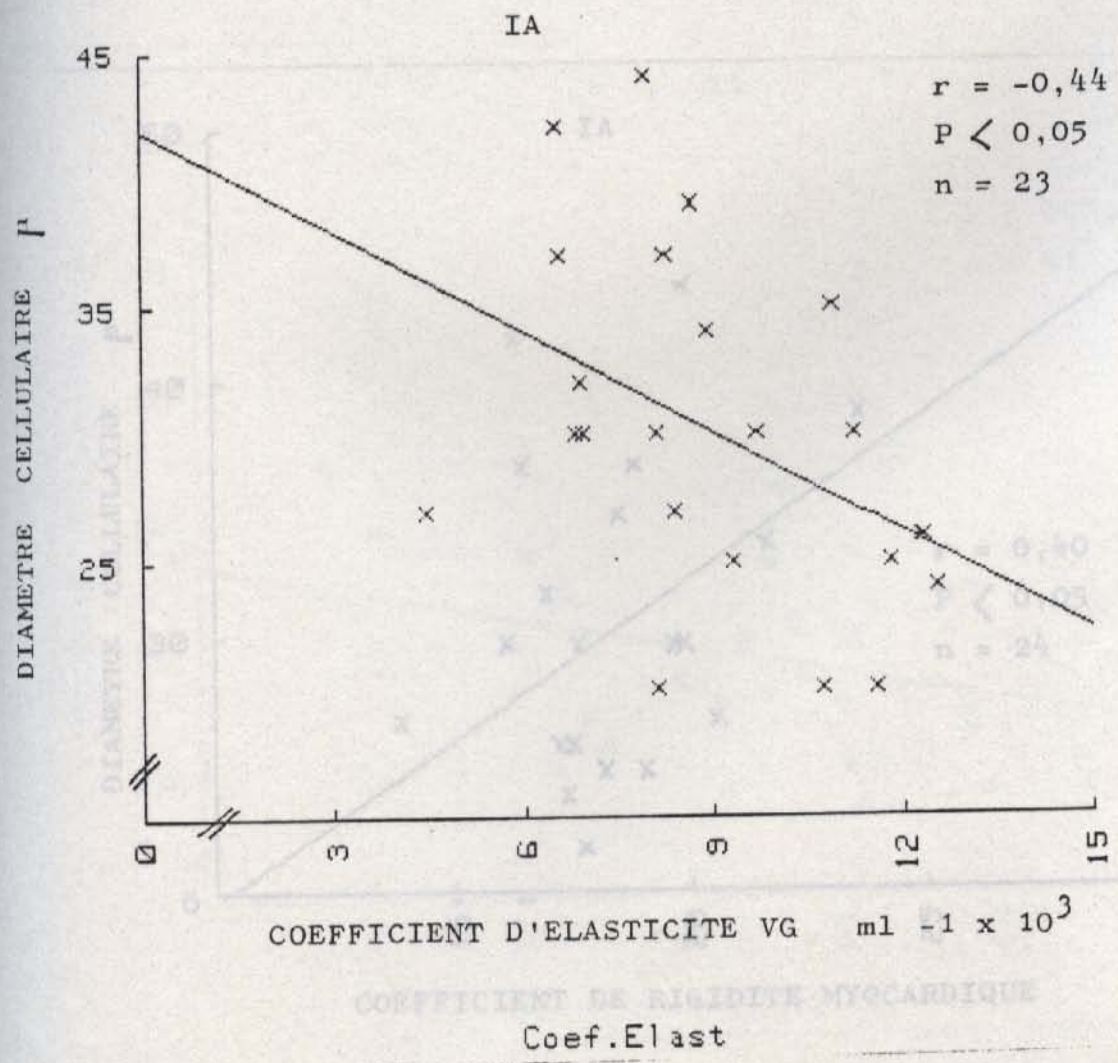


Figure 31

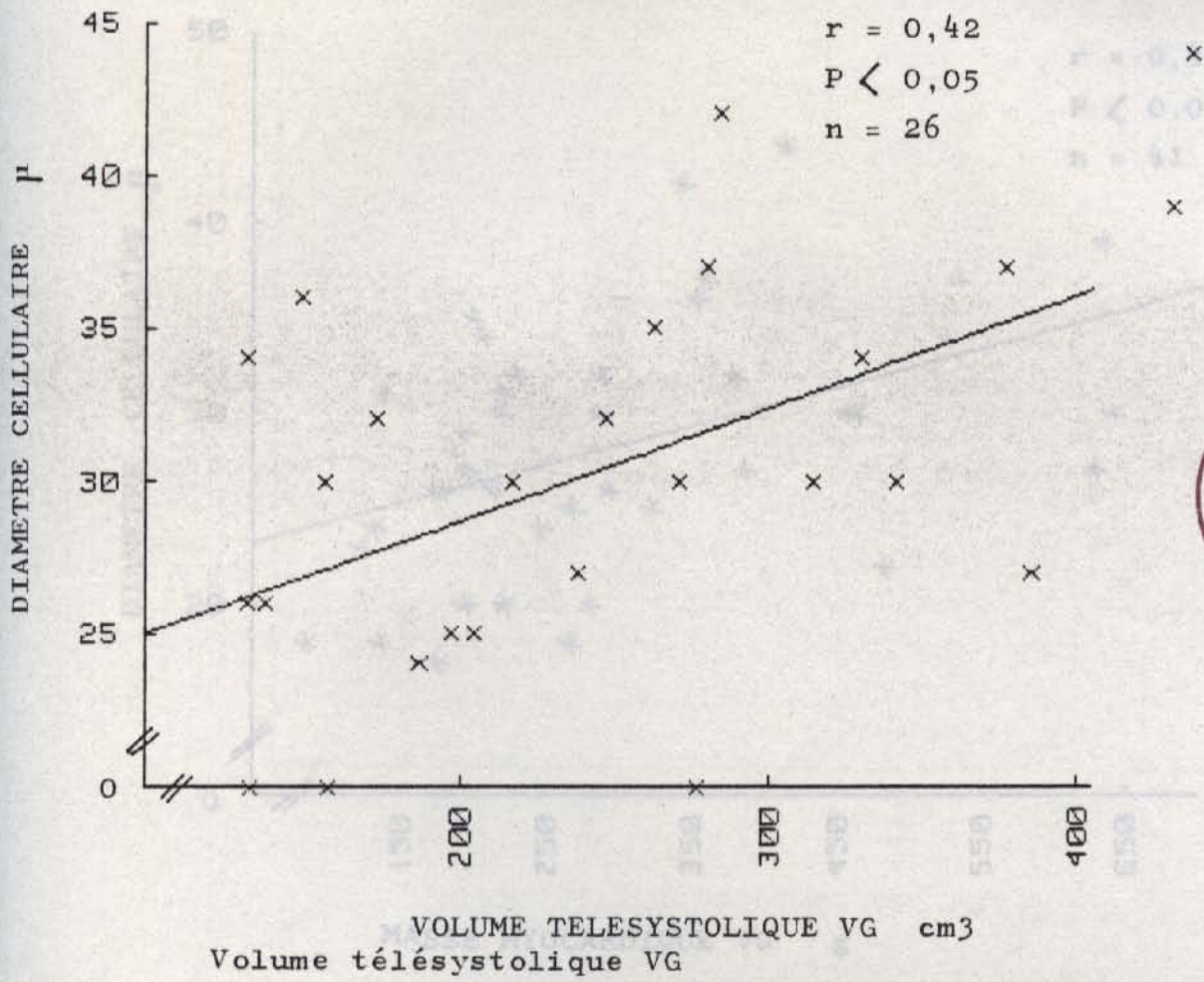


Figure 32

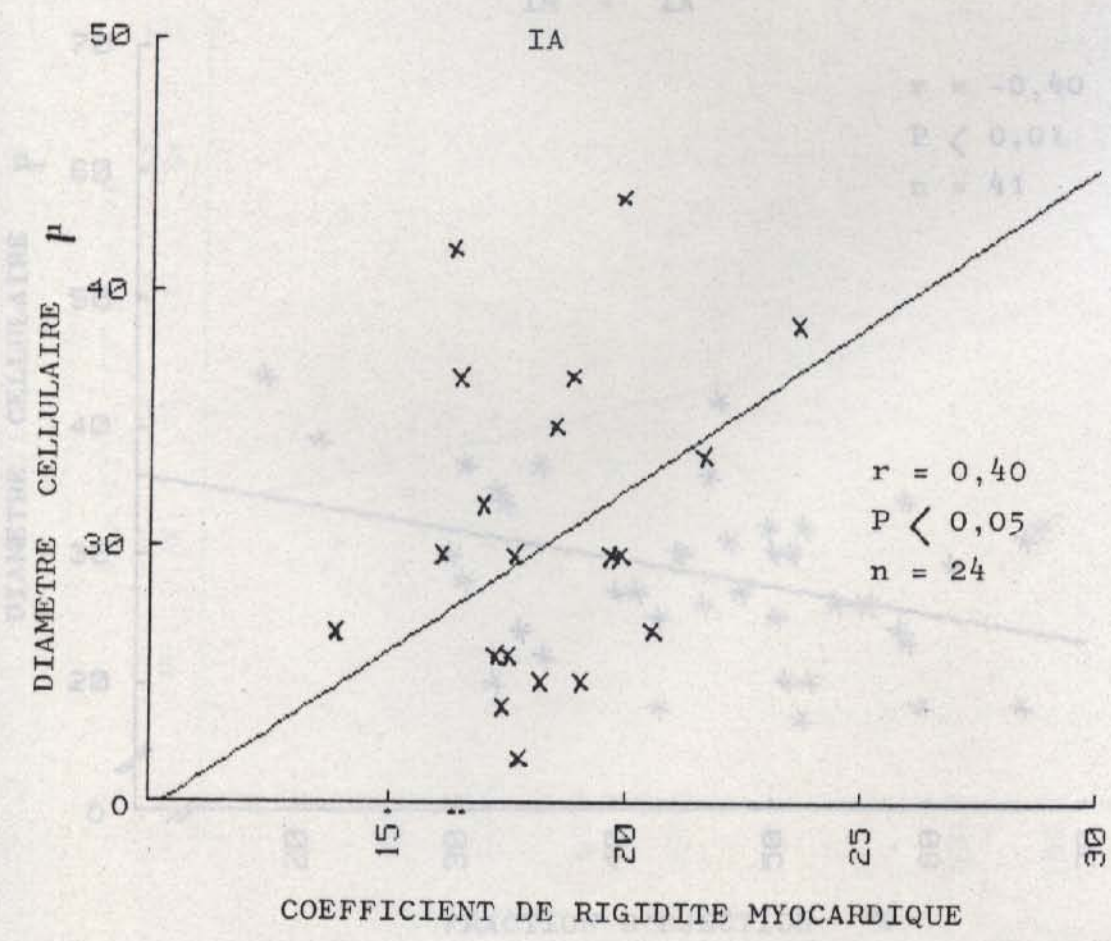


Figure 33

IM + IA

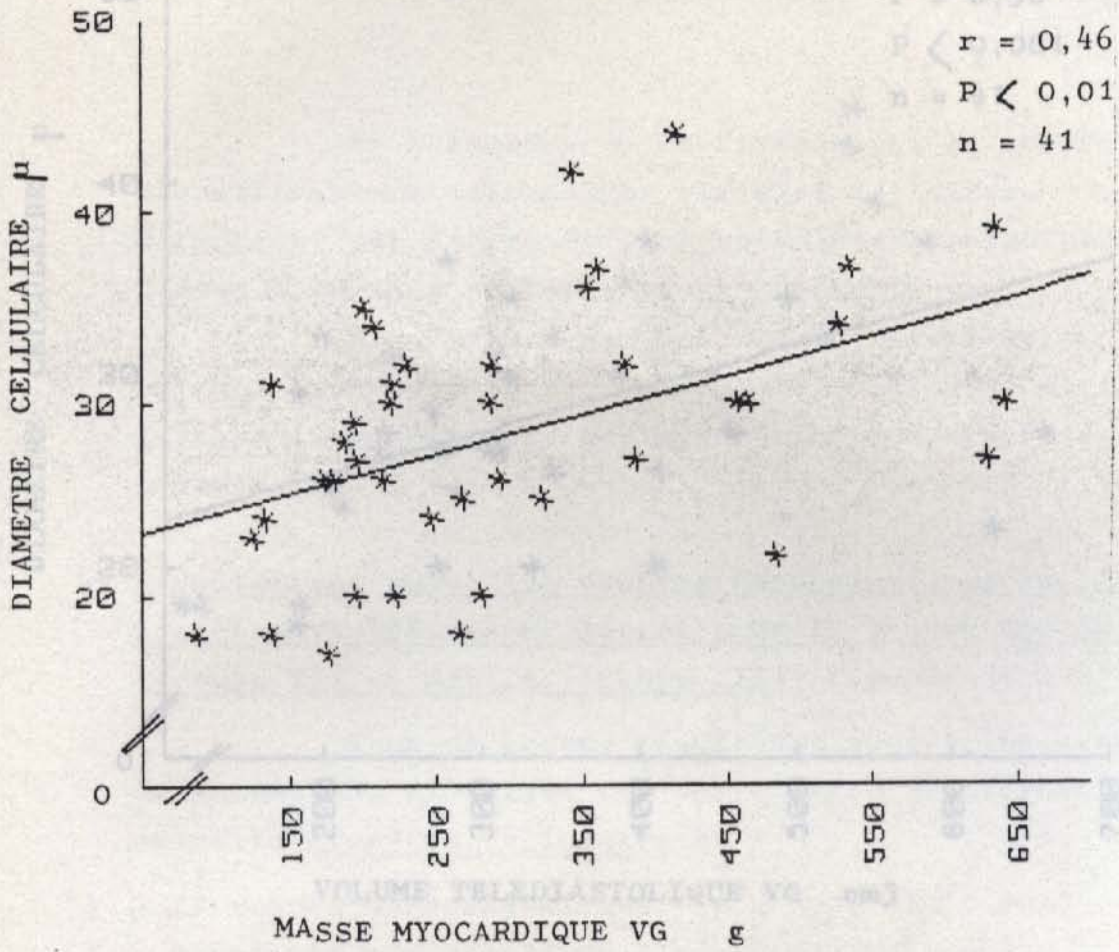


Figure 34

IM + IA

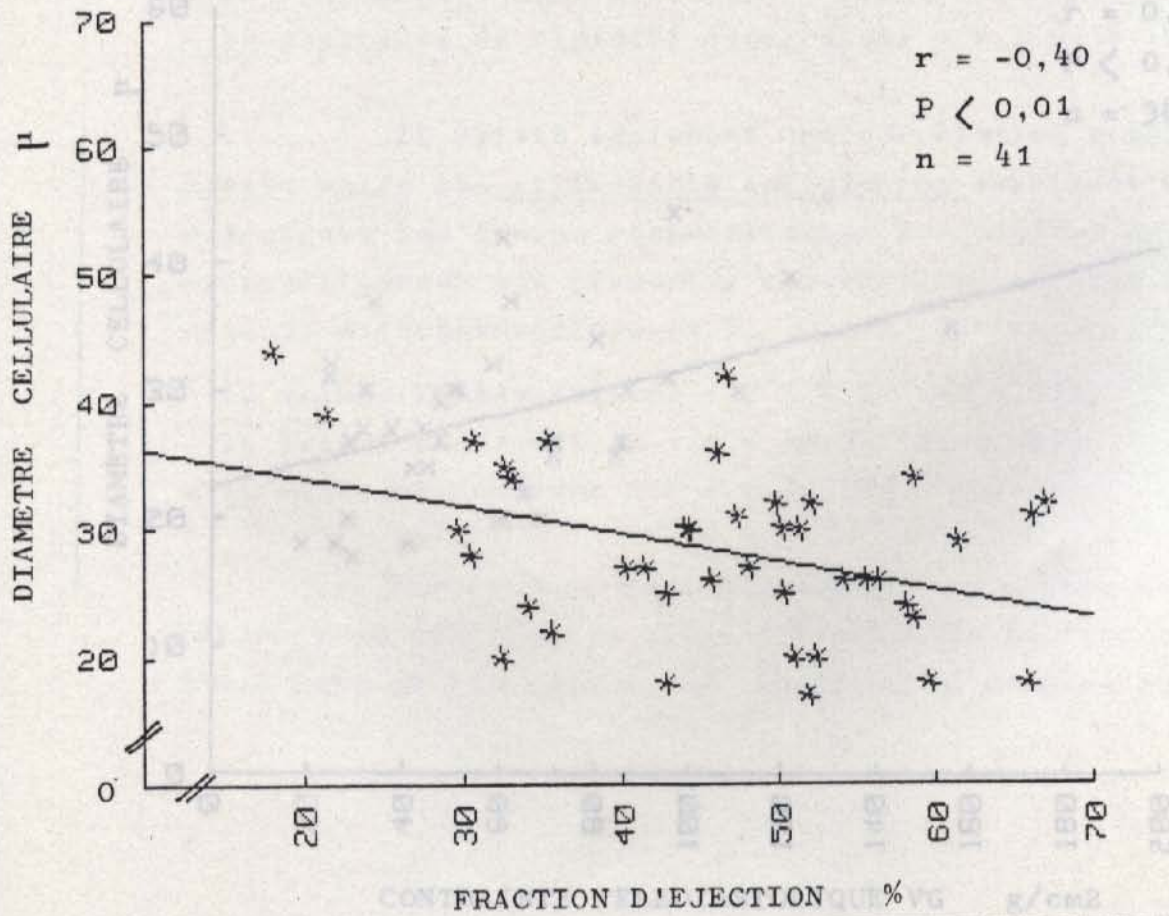


Figure 35

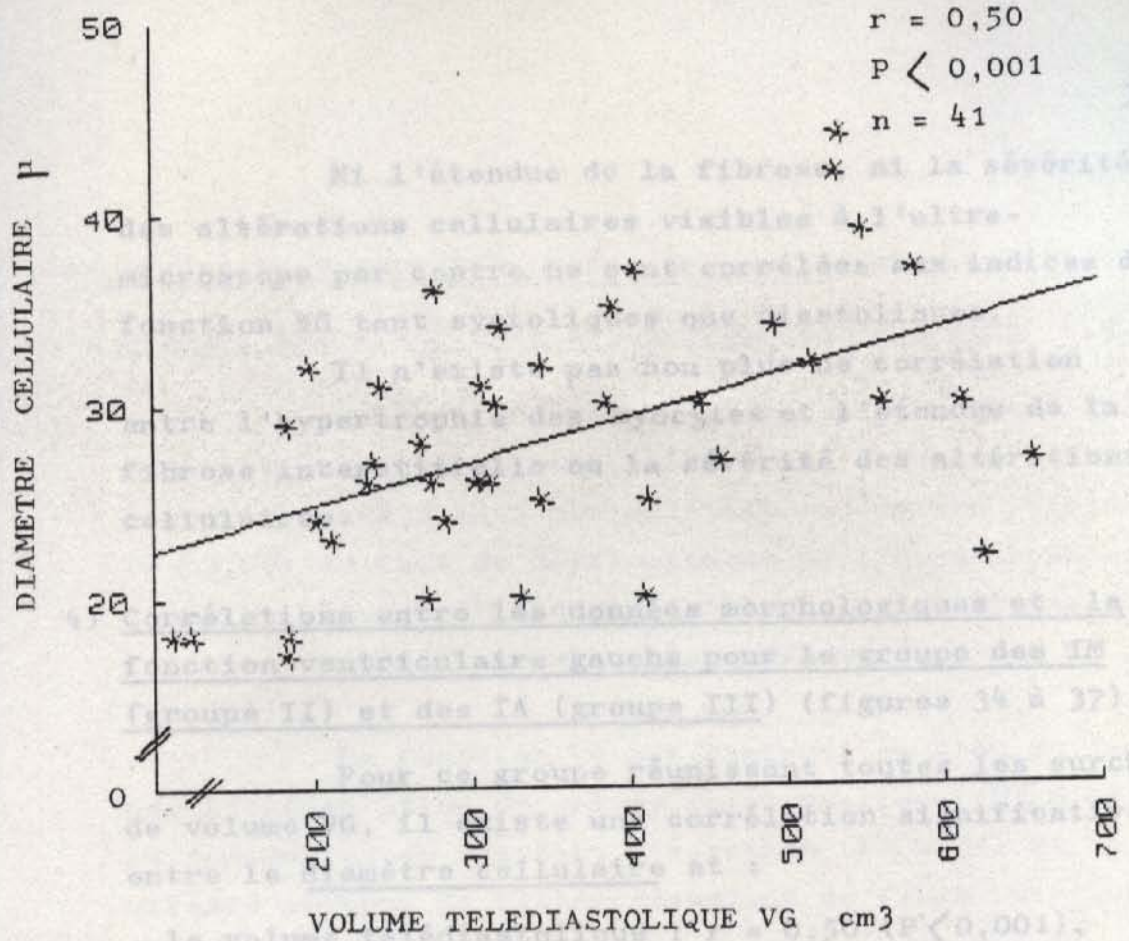


Figure 36

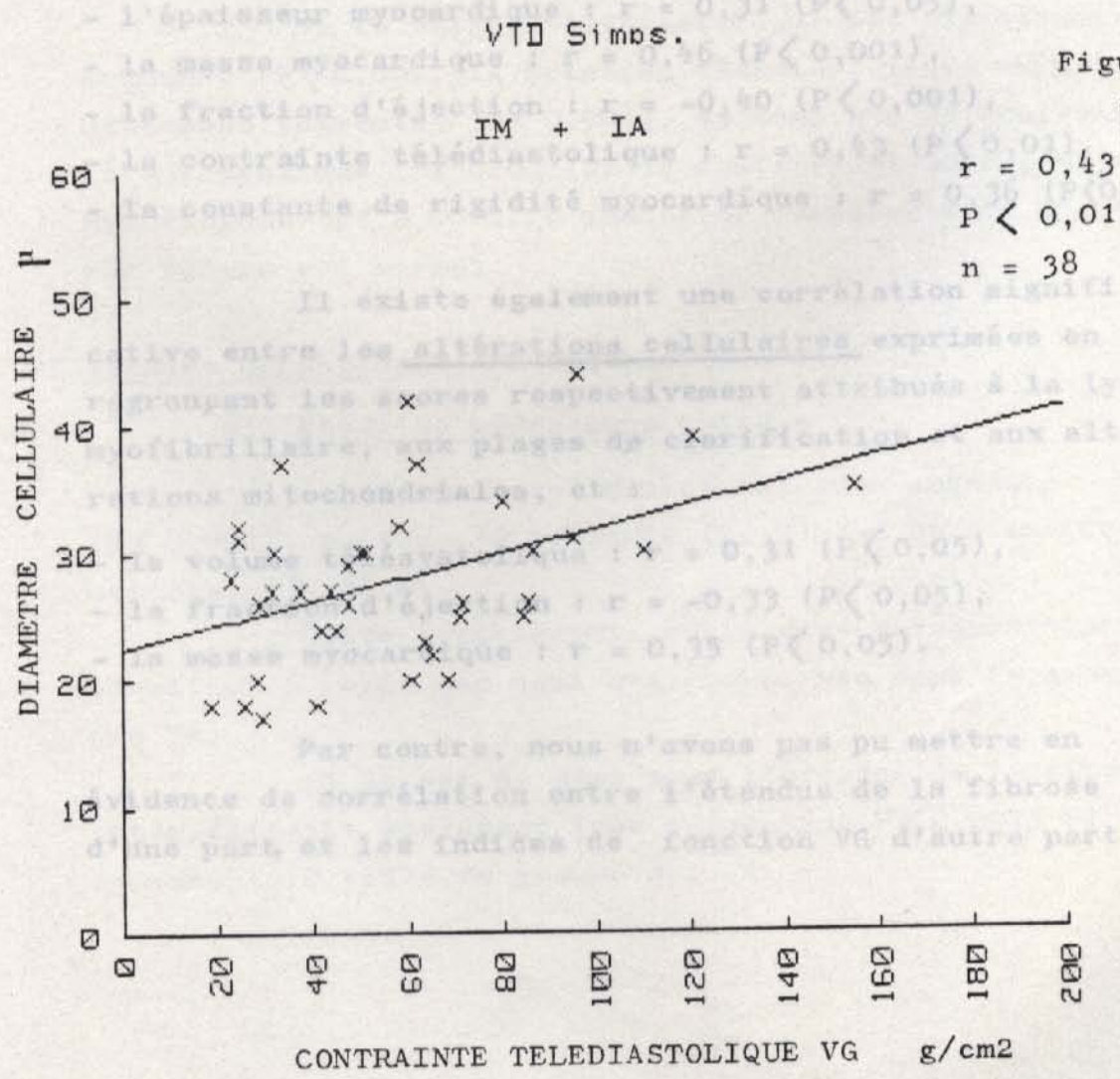


Figure 37

Ni l'étendue de la fibrose, ni la sévérité des altérations cellulaires visibles à l'ultra-microscope par contre, ne sont corrélées aux indices de fonction VG tant systoliques que diastoliques.

Il n'existe pas non plus de corrélation entre l'hypertrophie des myocytes et l'étendue de la fibrose interstitielle ou la sévérité des altérations cellulaires.

4) Corrélations entre les données morphologiques et la fonction ventriculaire gauche pour le groupe des IM (groupe II) et des IA (groupe III) (figures 34 à 37)

Pour ce groupe réunissant toutes les surcharges de volume VG, il existe une corrélation significative entre le diamètre cellulaire et :

- le volume télédiastolique : $r = 0,50$ ($P < 0,001$),
- l'épaisseur myocardique : $r = 0,31$ ($P < 0,05$),
- la masse myocardique : $r = 0,46$ ($P < 0,001$),
- la fraction d'éjection : $r = -0,40$ ($P < 0,001$),
- la contrainte télédiastolique : $r = 0,43$ ($P < 0,01$),
- la constante de rigidité myocardique : $r = 0,36$ ($P < 0,05$).

Il existe également une corrélation significative entre les altérations cellulaires exprimées en regroupant les scores respectivement attribués à la lyse myofibrillaire, aux plages de clarification et aux altérations mitochondriales, et :

- le volume télésystolique : $r = 0,31$ ($P < 0,05$),
- la fraction d'éjection : $r = -0,33$ ($P < 0,05$),
- la masse myocardique : $r = 0,35$ ($P < 0,05$).

Par contre, nous n'avons pas pu mettre en évidence de corrélation entre l'étendue de la fibrose d'une part, et les indices de fonction VG d'autre part.

IV - RETRECISSEMENT AORTIQUE (RA) - groupe IV (tableaux V, VI et VII)1) Données hémodynamiques et angiocardigraphiques (fig.38 et 39)

Dans ce groupe, la pression systolique VG maximale est très augmentée ($P < 0,001$), tandis que la contrainte systolique maximale est modérément augmentée ($P < 0,05$) du fait du développement de l'hypertrophie, comme en témoignent l'augmentation très importante de l'épaisseur pariétale et de la masse myocardique VG ($P < 0,001$).

La fonction VG est diminuée si l'on en juge par l'augmentation de volume télésystolique ($P < 0,01$) et la diminution de fraction d'éjection ($P < 0,01$) et de la vitesse moyenne de raccourcissement de fibre circonférentielle ($P < 0,001$).

Si le volume télédiastolique est discrètement augmenté ($P < 0,02$), la pression télédiastolique VG est nettement augmentée ($P < 0,001$), de même que la contrainte télédiastolique ($P < 0,01$) et le coefficient de rigidité myocardique ($P < 0,001$). L'indice de compliance de chambre par contre est normal.

2) Données morphologiques (figures 40 à 43)A - Etude au microscope optique

Le diamètre cellulaire est très augmenté ($P < 0,001$), puisque 10 patients (77 %) ont un diamètre cellulaire $> 30 \mu^m$

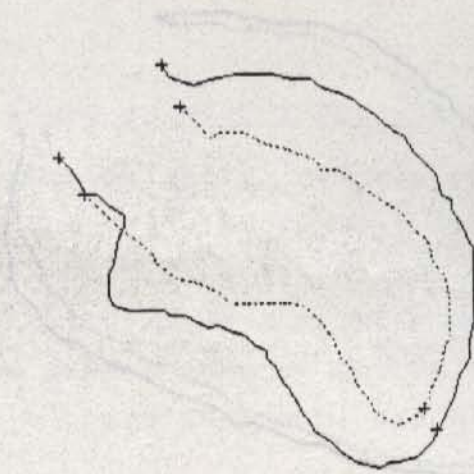
Cette hypertrophie cellulaire est sensiblement identique à celle que nous avons observée dans le groupe des IA.

Il en est de même pour l'étendue de la fibrose interstitielle également très augmentée ($P < 0,001$) et comparable à celle du groupe des IA.

	Age ans	IC 1/mm/m2	PSVG mmHg	σS.max. g/cm2	σTS g/cm2	VTS cm3	FE %	VCF circ/s	M.myoc. g	eTD cm	PTD mmHg	VTD cm3	σTD g.cm2 m1-1x10 ³	α %	k mm	D.cel. %	F.Inter.L.myof.Clarif.An.mit.				
1	COR.	55	2,2	220	339	134	40	68	1,1	206	1,3	10	125	20	25	18	33	20	0	0	
2	MAN.	69	3,3	205	469	190	148	47	0,7	332	1,3	15	280	41	13	18	34	40	0	1	1
3	ZIN.	69	2,6	-	-	21	87	81	1,5	238	1,5	-	113	-	-	-	30	27	0	0	0
4	MEN.	62	2,2	-	-	87	269	53	-	334	1,7	-	184	-	-	-	32	26	0	1	2
5	ROY.	45	1,8	-	-	164	119	19	-	602	2,0	-	333	-	-	-	31	27	0	1	1
6	LET.	59	1,8	-	-	119	61	50	0,8	281	1,4	-	239	-	-	-	34	27	0	0	0
7	BOU.	67	2,2	210	346	177	38	51	0,6	198	1,3	15	124	30	29	20	25	25	0	0	0
8	KOS.	62	2,8	200	362	105	58	76	1,4	211	1,2	15	160	36	22	19	30	25	0	0	2
9	BIL.	25	3,7	170	419	107	77	73	1,4	200	1,0	10	212	32	15	16	27	27	2	0	2
10	RAN.	29	3,0	220	390	126	114	56	0,9	263	1,4	25	176	55	23	22	35	28	0	0	1
11	CAN.	55	2,8	-	-	121	206	46	0,7	436	1,8	-	213	-	-	-	-	37	1	0	1
12	THE.	44	2,2	180	260	126	195	30	0,4	531	1,9	25	297	47	14	23	39	45	0	0	1
13	CAD.	50	1,8	-	-	139	75	29	0,4	532	2,2	-	275	-	-	-	31	42	0	2	0
m		53	2,4	200	368	139	110	52	0,9	336	1,5	17	210	37	20	20	33	30			
s		14	0,6	19	66	30	75	19	0,4	143	0,4	7	71	12	6	2	2,8	7,8			

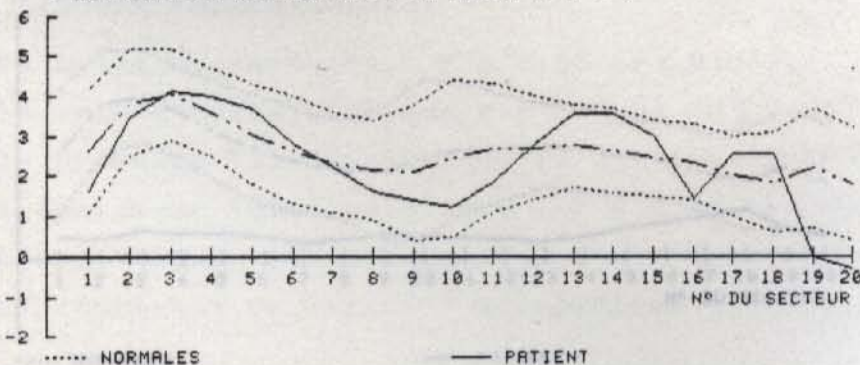


RA



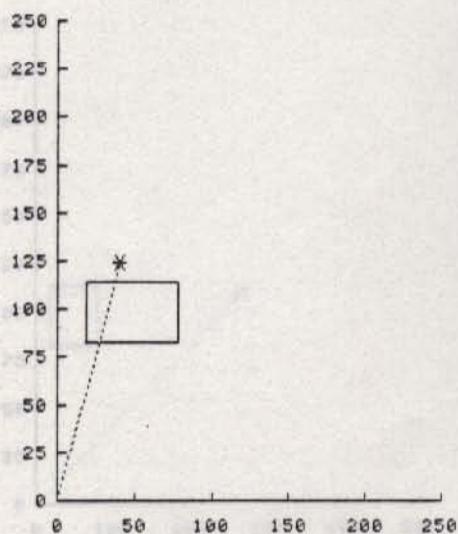
NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm ³	125	79±226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm ³	40	18±78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	68	58±79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	1.12	.95±1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	206	64±238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	158	49±148

% CONTRIBUTION SECTORIELLE A LA F.R.A. (47 %)



FONCTION POMPE

PRESSION TELESYSTOLIQUE AORTIQUE
mm Hg

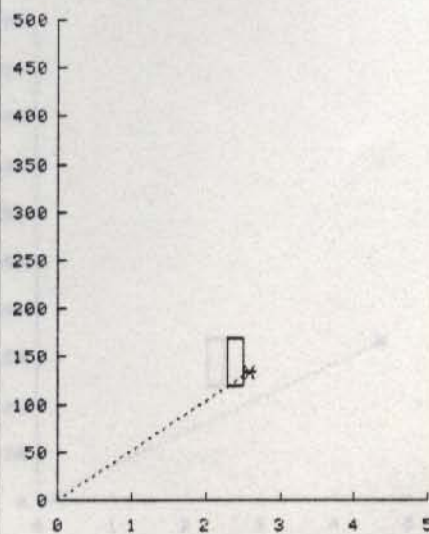


VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)
cm³

Pts/Vts = 3.07

FONCTION MUSCLE

CONTRAINTE TELESYSTOLIQUE DU V.G.
g/cm²

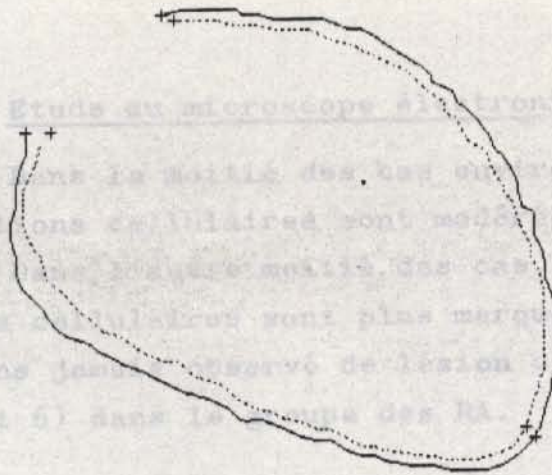


RAYON TELESYSTOLIQUE DU VG
cm

Cts/Rts = 51.6

Figure 38

RA



3) Corrélations entre les données morphologiques et la fonction ventriculaire gauche (figures 46 à 47)

NOM DU PARAMETRE	UNITE	VAL	NORME/BASAL
VOLUME TELEDIASTOLIQUE (méthode de Simpson)	cm ³	333	79±226
VOLUME TELESYSTOLIQUE (méthode Simpson)	cm ³	269	18±78
FRACTION D'EJECTION (méthode de Simpson)	%	19	56±79
V.C.F. (vitesse racc. circ. endocardique)	s ⁻¹	.24	.95±1.64
MASSE MYOCARDIQUE	g	602	64±238
COEFFICIENT D'HYPERTROPHIE (vol.myo/vol.td)	%	172	49±148
FRACTION REGURGITEE CORRIGEE	%	50	±

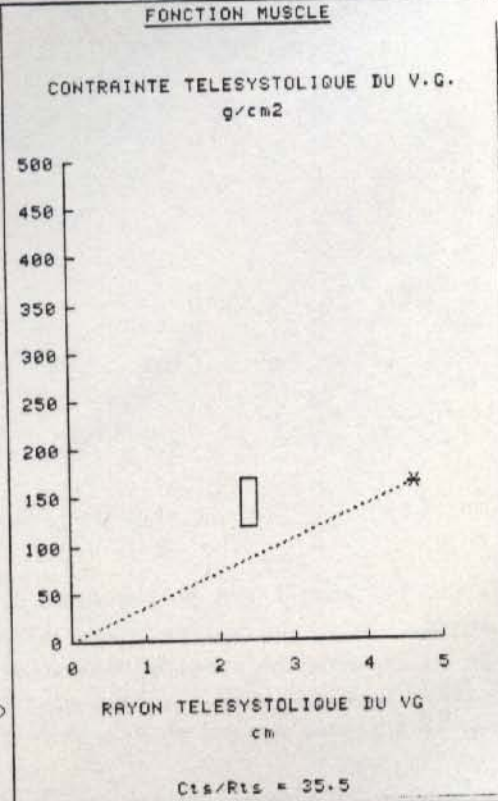
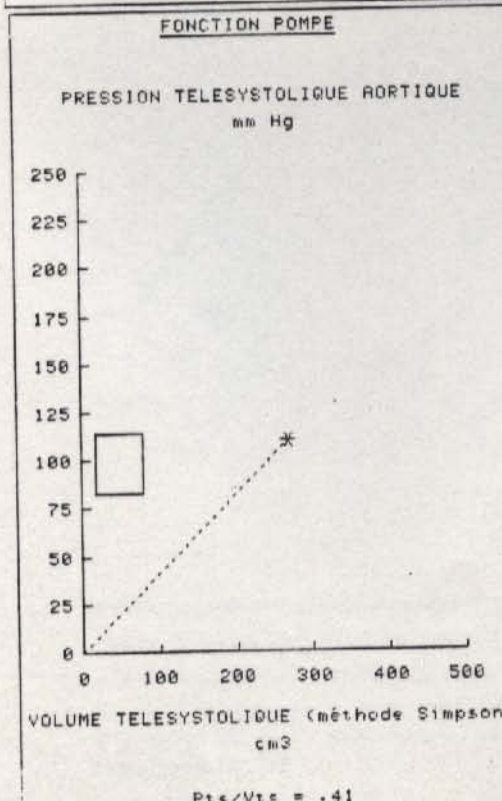
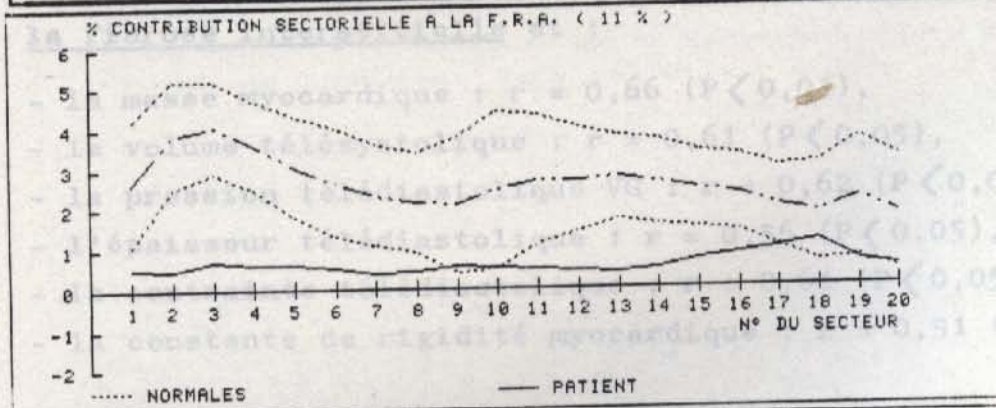


Figure 39

B - Etude au microscope électronique

Dans la moitié des cas environ (46 %), les altérations cellulaires sont modérées (score ≤ 1)

Dans l'autre moitié des cas (54 %), les altérations cellulaires sont plus marquées (score 2 à 4). Nous n'avons jamais observé de lésion cellulaire sévère (score 5 et 6) dans le groupe des RA.

3) Corrélations entre les données morphologiques et la fonction ventriculaire gauche (figures 44 à 47)

Nous n'avons pas trouvé dans ce groupe de corrélation significative entre le diamètre cellulaire ou la sévérité des altérations cellulaires d'une part, et la fonction VG d'autre part.

Il existe par contre une corrélation entre la fibrose interstitielle et :

- la masse myocardique : $r = 0,66$ ($P < 0,01$),
- le volume télésystolique : $r = 0,61$ ($P < 0,05$),
- la pression télédiastolique VG : $r = 0,62$ ($P < 0,05$),
- l'épaisseur télédiastolique : $r = 0,56$ ($P < 0,05$),
- la contrainte télédiastolique : $r = 0,61$ ($P < 0,05$),
- la constante de rigidité myocardique : $r = 0,51$ ($P < 0,05$).



Figure 40 - Rétrécissement aortique calcifié (69 ans).

Fibrose interstitielle très dense et étendue (40 %), pauci cellulaire ; hypertrophie (34 u) avec multiplication des disques intercalaires. Noter l'existence d'une cellule en voie de dégénérescence. (MO x 900). (VTD : 280 cm³, masse myoc. : 332 g, FE : 47 %).

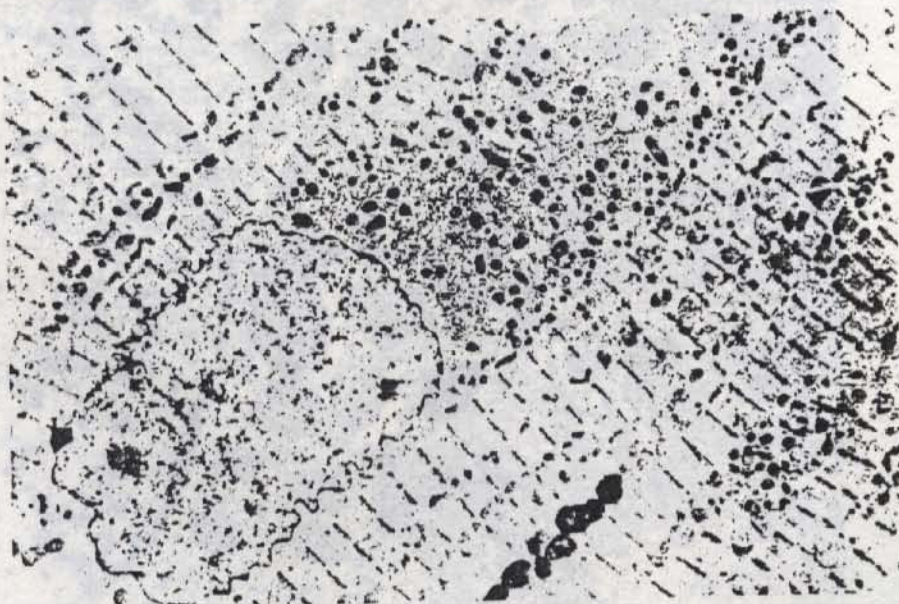


Figure 41 - Rétrécissement aortique calcifié (même malade que figure 40).

Hypertrophie cellulaire importante, augmentation de taille de noyau avec nombreuses circumvolutions, grande plage de clarification avec disparition des myofibrilles. Noter l'alignement bien régulier des stries Z dans les myofibrilles adjacentes d'aspect normal. Nombreuses mitochondries de petite taille avec quelques corps de lipofuscine (ME x 4000).



45
 كتاب الصافي
 دار
 مكتبة

وزارة التعليم والبحث العلمي
 المكتبة
 الجامعية
 المركز الجامعي بالبيضاء

Figure 42 - Rétrécissement aortique calcifié (même malade que figure 40).
 Duplication d'un disque intercalaire (ME x 17500).

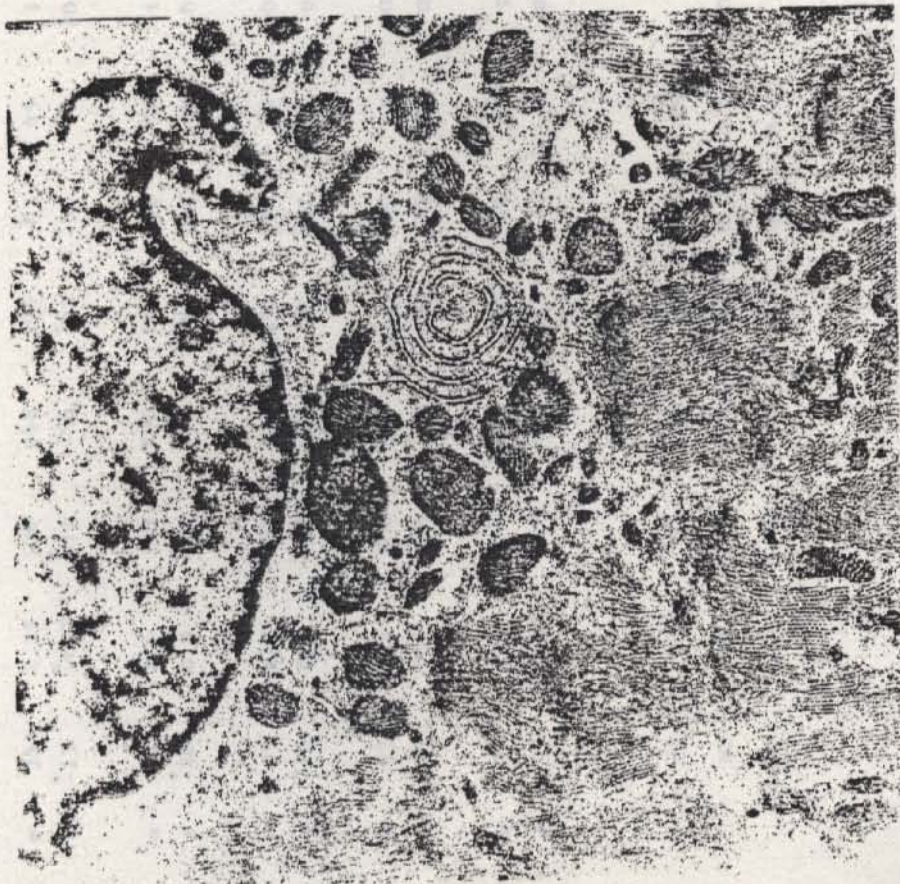


Figure 43 - Rétrécissement aortique calcifié (même malade que figure 40).
 Ergastoplasme : reticulum sarcoplasmique en hélice avec nombreux ribosomes
 (ME x 9000).

Age	IC	PSVG	OS.max.	OTS	VTS	FE	VCF	M.myoc.	eTD	PTD	VTD	OTD	α	k	D.cel.	F.Inter.	
ans	l/mm/m2	mmHg	g/cm2	g/cm2	cm3	%	circ/s	g	cm	mmHg	cm3	g/cm2 ml-1x10 ³	ml-1x10 ³	mm	%		
I RM (19)	34 ±13	2,25 ±0,7	106 ±11	248 ±66	175 ±42	83 ±30	49 ±8	1,0 ±0,3	171 ±48	1,0 0,2	7 ±2	160 ±40	20 ±9	18 ±4	15 ±1	21 3	97 7
II IM (17)	37 ±20	2,6 0,9	98 ±12	290 ±72	195 ±52	102 ±40	52 ±12	1,1 0,4	185 ±54	1,0 0,2	12 ±6	213 ±59	39 ±22	16 ±4	16 ±2	25 5	33 6
III IA (27)	35 ±16	2,75 0,8	137 ±29	412 ±172	276 ±141	254 ±97	42 ±11	0,7 0,2	360 ±143	1,2 0,3	20 ±9	432 ±119	69 30	9 ±2	18 ±2	30 7	33 8
IV RA (13)	53 ±14	2,4 0,6	200 ±19	368 ±66	139 ±30	110 ±75	52 ±19	0,9 0,4	336 ±143	1,5 0,3	17 ±7	210 ±71	37 12	20 ±6	20 ±2	33 ±3	30 8
TEMOINS (20)	27 ±13	3,2 0,6	114 ±10	292 ±90	145 ±13	48 15	68 5	1,35 0,2	152 44	1,0 0,2	8,5 2,5	153 ±37	23 ±10	21 7	14 ±2	22 1	23 2
P (RM vs IM)	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0,001	0,005	NS	0,05	0,05	NS	
P (IM vs IA)	NS	NS	0,005	0,01	0,05	0,001	0,005	0,001	0,001	0,025	0,005	0,001	0,001	0,01	0,02	NS	
P (IA vs RA)	0,001	NS	0,001	NS	0,01	0,001	0,05	NS	NS	0,005	NS	0,001	0,01	NS	NS	NS	
P (RM vs T)	NS	0,001	0,025	NS	0,01	0,001	0,001	0,001	NS	NS	0,05	NS	NS	NS	NS	0,001	
P (IM vs T)	NS	0,025	0,001	NS	0,001	0,001	0,001	0,025	0,05	NS	0,05	0,001	0,002	0,05	0,02	0,05	
P (IA vs T)	NS	0,05	0,001	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,01	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
P (RA vs T)	0,001	0,001	0,001	0,05	NS	0,01	0,01	0,001	0,001	0,001	0,001	0,02	0,01	NS	0,001	0,01	

	Diamètre cellulaire		Fibrose interstitielle		Altérations cellulaires		
	< 30 μ n (%)	≥ 30 μ n (%)	< 30 % n (%)	≥ 30 % n (%)	Score n (%)	2 - 4 n (%)	5-6 n (%)
RM- Groupe I (n=19)	19 (100)	0	3 (16)	16 (84)	13 (68)	5 (26)	-
IM- Groupe II (n=17)	11 (65)	3 (18)	6 (35)	11 (65)	9 (53)	7 (41)	-
IA- Groupe III (n=27)	12 (44)	15 (56)	9 (33)	18 (67)	10 (37)	11 (41)	6 (22)
RA- Groupe IV (n=13)	2 (15)	10 (77)	9 (70)	4 (30)	6 (46)	7 (54 %)	-



47:4

DISCUSSION

Les études quantitatives de la performance ventriculaire gauche à partir des données du cathétérisme et de l'angiocardiographie ont fait l'objet de nombreuses critiques. Aujourd'hui, cependant, leur intérêt clinique ne fait plus de doute (31,41,43,69) mais leur validité repose sur la rigueur avec laquelle l'estimation des propriétés mécaniques du myocarde ventriculaire gauche, tant systoliques que diastoliques est effectuée. Les cinéangiographies VG doivent être d'excellente qualité, en synchronisant les images avec l'électrocardiogramme au moyen de marqueurs enregistrés pendant l'angiographie.

Si les dilatations VG (IM et IA) se prêtent bien à la quantification, certaines valvulopathies, au contraire, se heurtent à des difficultés méthodologiques. Dans le rétrécissement aortique, en particulier, les contours sont difficiles à déterminer en télésystole et la déformation du ventricule rend le modèle ellipsoïde de révolution peu adapté.

Dans tous les cas pathologiques, l'estimation de la masse myocardique nous paraît fortement sujette à caution dans l'incidence oblique antérieure droite. Il est possible de minimiser ces erreurs en ne retenant que l'épaisseur myocardique du segment moyen de la face antérieure.

L'étude structurale du myocarde ventriculaire gauche au cours des valvulopathies acquises a fait l'objet d'un nombre assez important de travaux. (Cf. p.2) Les difficultés techniques au premier rang desquelles se situent les artéfacts de fixation : oedème cellulaire et bandes de contraction dus à la souffrance myocardique lors du prélèvement peuvent expliquer la rareté de ces études. Dans notre série, 90 % des prélèvements étaient exploitables. L'étude quantitative en microscopie optique nécessite des coupes perpendiculaires au grand axe des myocytes, ce qui n'est pas toujours facile à obtenir.

L'étude quantitative à l'ultra-microscope est plus difficile. Nous nous sommes donc limités à une étude semi-quantitative, visant à déterminer un indice de souffrance cellulaire (score) basé sur l'estimation de certaines anomalies des constituants cellulaires : lyse myofibrillaire, plages de clarification et altérations mitochondriales.



I - ESPACES INTERSTITIELS

1) Etude quantitative

A - Critiques méthodologiques

L'appréciation de l'étendue des espaces interstitiels au microscope optique par planimétrie de coïncidence, se heurte à deux obstacles essentiels :

- l'inhomogénéité fréquente de la fibrose en l'absence de toute anomalie myocardique segmentaire d'origine coronarienne en particulier.

Dans les cardiomyopathies étudiées par biopsie endomyocardique, SCHWARTZ (81), en effet, trouve un coefficient de variation de 43 % pour la quantification de la fibrose, ce coefficient étant très supérieur à celui du diamètre cellulaire (6 %) et de la fraction de myofibrille (3 %). Il ne peut donc s'agir que d'une approximation et le chiffre retenu pour chaque patient doit être la valeur moyenne obtenue à partir de plusieurs mesures. Pour minimiser ce facteur d'erreur, nous avons éliminé toute atteinte coronarienne associée et nous avons localisé le prélèvement à la face antérieure du ventricule gauche, donc à distance d'éventuelles altérations myocardiques segmentaires comme on en rencontre parfois à la face postérieure dans le rétrécissement mitral (fibrose extensive de l'appareil sous-valvulaire) ou dans l'insuffisance aortique (lésion de jet).

- le mode de fixation

L'estimation de l'étendue des espaces interstitiels exprimée en pourcentage de la surface totale examinée, est très variable suivant les auteurs. Ces espaces englobant tous les éléments extra-cellulaires sont estimés respectivement à 2 % pour HESS (44),

11 % pour SCHAPER (74), 23 % pour PERENNEC (66, 67 et 68) et 22 % pour NITENBERG (63).

Ces importantes variations prouvent la nécessité pour chaque laboratoire d'avoir sa propre valeur de référence en fonction de son mode de fixation.

B - Espaces interstitiels en fonction de la valvulopathie

Comme pour les valeurs normales, il existe suivant le type pathologique une grande variété des espaces interstitiels en fonction des différents auteurs.

. Dans les valvulopathies aortiques, les espaces interstitiels sont significativement augmentés pour tous les auteurs. (16, 44, 63, 66, 67, 68, 74, 81).

Les chiffres sont les suivants, respectivement dans le rétrécissement aortique et l'insuffisance aortique : 15 % et 11 % pour HESS (44), 19 % et 16 % pour SCHAPER (74), 15 % et 16 % pour SCHWARTZ (81), 27 % et 33 % pour PERENNEC (66, 67 et 68), 29 % et 39 % pour NITENBERG (63).

Dans notre série, nous avons respectivement 30 % et 33 %, ces deux valeurs n'étant pas significativement différentes. Notons cependant qu'il existe une fibrose interstitielle sévère (≥ 30 %) dans les deux tiers de nos insuffisances aortiques contre un tiers seulement dans nos rétrécissements aortiques (cf. tableau VII). Notons qu'il existe dans notre série une corrélation entre la fibrose et la masse myocardique dans le RA uniquement (P 0,01).

. Dans les valvulopathies mitrales, les espaces interstitiels sont évalués à 31 % par NITENBERG (63), 36 % dans les insuffisances mitrales compensées et 50 % dans les insuffisances mitrales décompensées pour FUSTER (29) et à 33 % dans notre série personnelle.

Il existe pour l'ensemble de notre groupe une fibrose interstitielle sévère ($\geq 30\%$) dans les deux tiers des cas (cf. tableau VII).

Quant au rétrécissement mitral, très peu de travaux lui ont été consacrés. Les espaces interstitiels sont évalués à 37 % par PERENNEC (66, 67 et 68), ce qui est en parfait accord avec notre série. Notons que 84 % de notre groupe de rétrécissement mitral ont une fibrose sévère.

2) Nature de la fibrose interstitielle

Dans le groupe des témoins, les espaces interstitiels paraissent optiquement vides ; dans les valvulopathies, au contraire, ils sont occupés par du tissu fibreux, des fibres de collagène et quelques histiocytes et fibroblastes. Nous n'avons pu mettre en évidence aucun signe de spécificité. La nature de cette fibrose reste donc discutée. Si dans les valvulopathies aortiques il est possible d'envisager une relation entre la surcharge mécanique et l'étendue de la fibrose, ce n'est pas le cas pour le rétrécissement mitral, groupe dans lequel la fibrose est la plus étendue en valeur moyenne sans qu'il existe cependant de différence significative entre les groupes. Pour expliquer ce fait, il est logique d'incriminer, du moins en partie, l'atteinte myocardique rhumatismale à l'origine de la fibrose interstitielle, celle-ci pouvant représenter l'aspect cicatriciel de l'atteinte initiale.

3) Espaces interstitiels et fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique

A - Fonction VG systolique

. Des corrélations ont été mises en évidence entre l'étendue de la fibrose interstitielle et la fonction VG systolique dans les cardiomyopathies idiopathiques avec dilatation par différents auteurs et en particulier SCHWARTZ (81), comme en témoigne la relation négative entre l'étendue de la fibrose et la fraction d'éjection : $r = -0,47$ ($P < 0,001$).

. Dans les valvulopathies, les résultats sont très controversés.

Pour certains auteurs, aucune corrélation n'existe entre l'étendue de la fibrose et la fonction VG : NITENBERG (63), PERENNEC (66), SCHWARTZ (78).

Pour d'autres auteurs au contraire, la fibrose interstitielle est corrélée à certains indices de fonction VG. Dans les valvulopathies aortiques, DONALDSON (21) et OLDERSHAW (64) trouvent une corrélation entre la sévérité de la fibrose et l'existence d'une insuffisance cardiaque post-opératoire ; HERREMAN (40) trouve une corrélation entre l'étendue de la fibrose et, d'une part le rapport : pression télé-systolique/volume télé-systolique et, d'autre part, le travail systolique sur la masse myocardique.

Dans les valvulopathies mitrales, FUSTER (29) trouve à partir d'une étude post-mortem, que la fibrose est plus étendue chez les patients qui, après l'intervention meurent dans un tableau d'insuffisance cardiaque (fibrose = 50 %), par rapport à ceux qui meurent sans insuffisance cardiaque (fibrose = 35 %), ce chiffre étant d'ailleurs peu différent de leur valeur moyenne normale.

Quant au rétrécissement mitral, aucune corrélation n'a été trouvée (66).

Dans notre série, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'étendue de la fibrose et la fonction VG systolique, ni dans le rétrécissement mitral, ni dans l'insuffisance aortique, ni dans le groupe associant insuffisance aortique et insuffisance mitrale.

Dans le groupe des IM, nous avons trouvé une corrélation avec la contrainte systolique maximale : $r = 64$ (P 0,01) et la contrainte télésystolique : $r = 0,58$ (P 0,01).

Dans le groupe des rétrécissements aortiques, nous avons trouvé une corrélation faiblement positive avec le volume télésystolique : $r = 0,61$ (P < 0,05).

B - Fonction VG diastolique

Très peu de travaux ont été consacrés à ce problème. HESS (44) trouve une corrélation entre l'étendue de la fibrose et le coefficient de rigidité myocardique, celui-ci ne paraissant pas être sous la dépendance de la masse myocardique, ni du diamètre des myocytes.

SCHWARTZ (81), à l'opposé, conclut que la fibrose interstitielle n'intervient pas dans les propriétés diastoliques qui paraîtraient être, au contraire, sous la dépendance du diamètre des myocytes.

Dans notre série, nous avons mis en évidence dans le groupe des RA une corrélation entre la fibrose interstitielle d'une part, et l'épaisseur télédiastolique, la masse myocardique, la pression télédiastolique VG, la contrainte télédiastolique et la constante de rigidité myocardique, d'autre part, ce qui rejoint les conclusions de HESS.

Nous n'avons pas pu mettre de corrélation en évidence entre la fibrose interstitielle et les indices de fonction VG diastolique dans les autres groupes pathologiques.

II - HYPERTROPHIE CELLULAIRE

1) Etude quantitative

A - Critiques méthodologiques

La mesure du diamètre cellulaire au microscope optique ne pose pas de problème lorsque la fixation des coupes est de bonne qualité. SCHWARTZ en effet (81) trouve un coefficient de variation de 6 % seulement pour l'estimation du diamètre cellulaire.

Suivant les auteurs, cependant, les chiffres de normalité retenus sont très variables : FUSTER (29) : 6 μm , HESS (44) et SCHAPER (74) : 13,5 μm , NITENBERG (63) et PERENNEC (67) \leq 20 μm .

B - Hypertrophie cellulaire en fonction de la valvulopathie

Dans le rétrécissement mitral le diamètre cellulaire moyen est normal : 20 μm pour PERENNEC (66) et dans notre série personnelle.

Dans l'insuffisance mitrale le diamètre des myocytes est discrètement augmenté, mais de façon significative ($P < 0,05$), avec une valeur moyenne de 25 μm , ce qui rejoint l'étude de NITENBERG (63) : 28 μm .

Dans les valvulopathies aortiques, au contraire, l'hypertrophie cellulaire est importante, le diamètre cellulaire est respectivement pour le rétrécissement aortique et l'insuffisance aortique, de 31 μm et 25 μm pour NITENBERG (63), de 27 μm et 22 μm pour HESS (44), de 35 μm et de 29 μm pour SCHWARTZ (78), de 23 μm et de 25 μm pour SCHAPER (74) et de 33 μm et de 30 μm dans notre série. La



La plupart des auteurs soulignent le fait que l'hypertrophie cellulaire est plus marquée dans le rétrécissement aortique que dans l'insuffisance aortique. Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre ces deux groupes dans notre étude. SCHAPER (74) a mesuré la longueur des cellules et trouve respectivement $60 \mu\text{m}$ dans le rétrécissement aortique et $69 \mu\text{m}$ dans l'insuffisance aortique en valeur moyenne contre $49 \mu\text{m}$ chez le sujet normal. Ces mesures rejoignent la notion classique d'allongement des fibres dans l'insuffisance aortique du fait de la dilatation VG. Il ne nous a pas paru souhaitable de mesurer la longueur des cellules en raison de la fréquente duplication des disques intercalaires, surtout en cas d'hypertrophie.

Dans notre série, le diamètre cellulaire est $\geq 30 \mu\text{m}$ dans la moitié des insuffisances aortiques et dans les trois quart des rétrécissements aortiques.

Dans l'insuffisance mitrale, le diamètre cellulaire est $\geq 30 \mu\text{m}$ dans 18 % seulement des cas.

2) Nature de l'hypertrophie

L'hypertrophie cellulaire est la réponse à une surcharge mécanique ventriculaire gauche, qu'il s'agisse d'une surcharge de pression ou d'une surcharge de volume. L'augmentation du volume cellulaire (par augmentation d'épaisseur et de longueur) résulte d'un accroissement du nombre des myofibrilles, donc des sarcomères ou unités contractiles. Cette hypertrophie cellulaire est, du moins en partie, à l'origine de l'augmentation du poids de myocarde.

. Hypertrophie physiologique

La croissance du volume des myocytes depuis la naissance jusqu'à l'âge adulte est un aspect de la réponse des myocytes aux variations de condition hémodynamique (pressions et débit) au cours de la

croissance, comme cela a été remarquablement montré par LEGATO (52). De nombreux auteurs ont pu mettre en évidence le développement de l'hypertrophie physiologique par des travaux expérimentaux chez l'animal, soit au cours de l'exercice, soit au cours de surcharges mécaniques. (33, 34, 35, 36, 49).

Le volume de l'unité contractile ou sarcomère étant constant, la croissance des myocytes en épaisseur résulte de la formation de nouvelles myofibrilles en parallèle, la croissance en longueur résulte de l'apparition de nouveaux sarcomères en série. La genèse des myofilaments semble se faire à partir du matériel Z, la sarcomérogenèse paraissant la plus active à proximité des disques intercalaires et du sarcolemme.

Suivant les auteurs, la croissance cellulaire est harmonieuse, le volume respectif de chacun des constituants cellulaires (myofibrilles, cytoplasme, mitochondries) restant constant, ou dysharmonieuse, la fraction représentée par chacun des constituants variant avec en particulier, augmentation de la fraction des myofibrilles en cas de surcharge de pression (rétrecissement aortique par exemple) et augmentation de la fraction de volume occupé par les mitochondries dans les surcharges de volume (insuffisance aortique par exemple). Il est difficile de dire si ces variations de constituants cellulaires sont uniquement physiologiques ou déjà pathologiques* ; nous les traiterons donc dans le chapitre de l'hypertrophie pathologique.

. Hypertrophie - dégénérescence

Les études expérimentales, comme les études réalisées sur le myocarde humain, montrent la fréquence des anomalies des constituants cellulaires associées à l'augmentation du diamètre cellulaire au cours de

*Références bibliographiques : 19, 22, 46.

l'hypertrophie. Ces anomalies pourraient résulter de la diminution du rapport entre le nombre de capillaires sanguins et l'unité de surface de myocarde, encore aggravées par l'augmentation de l'étendue des espaces interstitiels. La diminution de vascularisation de l'endocarde peut également être incriminée à l'origine de ces anomalies cellulaires lorsque la paroi myocardique est très hypertrophiée ou lorsque la pression intra-cavitaire est très élevée comme dans le rétrécissement aortique.

De nombreux auteurs ont précisé ces altérations cellulaires, tant dans les modèles expérimentaux que chez l'homme (33, 34, 36, 56, 58, 59). Les principales anomalies sont les suivantes :

- diminution de la fraction cellulaire des mitochondries dont la taille diminue et devient variable,
- hypertrophie du noyau souvent irrégulier, parfois multiple, avec circonvolution de la membrane, structure remaniée du nucléole parfois multiple, traduisant l'augmentation de la synthèse protéique,
- augmentation du reticulum endoplasmique et des corps de GOLGI,
- anomalies des myofibrilles portant électivement sur les myofilaments de myosine qui se rarefient, avec disparition de la structure cellulaire habituelle dans les cas les plus sévères,
- modifications du disque intercalaire (4), semblant être à l'origine de la formation des myofibrilles : les disques deviennent sinueux, les sinuosités dépassant 1 μ m de

longueur pour atteindre, dans certains cas la longueur de plusieurs sarcomères, avec myofilaments non encore organisés à l'intérieur des replis du disque intercalaire, ces replis permettant la genèse de nouveaux sarcomères,

- enfin coulées de substances Z, semblant relativement spécifiques de l'hypertrophie pathologique, toujours associées à des signes d'insuffisance cardiaque en pathologie expérimentale témoignant d'une insuffisance myocardique profonde.

Ainsi pour BISHOP (9), les études morphologiques permettent d'identifier l'hypertrophie pathologique à partir des données suivantes : disques intercalaires très sinueux, diminution de taille des mitochondries, diminution de la fraction de myofibrilles et coulées de matériel Z, ces altérations semblant être parallèles à l'altération de l'activité ATPasique myofibrillaire, comme cela a été montré par DONALDSON (21) et SWYNGHEDAUW (89).

Il est très difficile au vue de ces altérations cellulaires d'en affirmer le caractère réversible ou irréversible, sauf dans les cas extrêmes.

Les études quantitatives portant sur l'estimation des fractions respectives des différents constituants cellulaires permettront peut-être de résoudre ce problème. Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle est parfaitement réalisable à partir de la seule microscopie optique, comme l'a récemment démontré SCHWARTZ (81), trouvant une excellente corrélation entre les mesures au microscope optique et au microscope électronique.

Ainsi, plusieurs auteurs ont tenté une évaluation semi-quantitative ou quantitative des signes de dégénérescence dans diverses cardiopathies (21, 40, 67, 81 et 82).

Dans notre étude, nous nous sommes limités à une évaluation semi-quantitative des altérations cellulaires observées au microscope électronique. Ces altérations sont très modérées dans le rétrécissement mitral, puisque, dans ce groupe, 68 % des patients n'ont pas d'altération cellulaire significative. Dans notre groupe d'insuffisance mitrale, environ la moitié des sujets n'a pas d'altération cellulaire et l'autre moitié n'ont que des altérations modérées. Il en est de même dans le groupe des rétrécissements aortiques. Par contre, dans les insuffisances aortiques, 37 % seulement des patients n'ont pas d'altération significative, 41 % ont des altérations modérées, et 22 % ont des altérations sévères. La fréquente sévérité des altérations myocytaires dans l'insuffisance aortique a été soulignée par plusieurs auteurs et prouve l'évolution à bas-bruit de ces altérations parallèlement à la progression de la dilatation VG compensatrice.

3) Hypertrophie cellulaire et fonction ventriculaire gauche

Une corrélation entre le diamètre cellulaire et l'épaisseur myocardique d'une part, et la masse myocardique d'autre part, n'a pu être mise en évidence que dans le groupe des surcharges de volume (IM + IA) groupant 44 patients ; le coefficient de corrélation est respectivement de $P < 0,5$ et $P < 0,001$. Dans les autres groupes pathologiques, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le diamètre des myocytes et la masse myocardique. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce fait : l'étendue de la fibrose interstitielle et le nombre insuffisant de patients, en particulier dans le groupe du rétrécissement aortique.

Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre le diamètre cellulaire et la fonction VG pour le groupe des rétrécissements mitraux et celui des rétrécissements aortiques. Pour les surcharges de volume, par contre, il existe une corrélation entre certains indices de fonction VG systolique et diastolique.

A - Fonction VG systolique

Nous avons mis en évidence une corrélation faiblement positive ($P < 0,05$) dans le groupe des insuffisances aortiques entre le diamètre cellulaire et le volume télésystolique d'une part, et la fraction d'éjection d'autre part. La corrélation est par contre fortement positive ($P < 0,01$) entre le diamètre cellulaire et la fraction d'éjection pour l'ensemble des surcharges de volume.

B - Fonction VG diastolique

Dans le groupe des insuffisances mitrales, il existe une corrélation entre le diamètre cellulaire et le volume télédiastolique d'une part, ($P < 0,001$) et l'indice de compliance de chambre d'autre part, ($P < 0,01$).

Dans le groupe des insuffisances aortiques, il existe une corrélation entre le diamètre cellulaire et la pression télédiastolique VG ($P < 0,01$), l'indice de compliance de chambre ($P < 0,05$) et l'indice de rigidité myocardique ($P < 0,05$).

Dans le groupe des surcharges de volume (IM + IA), il existe une corrélation entre le diamètre cellulaire et la contrainte télédiastolique VG ($P < 0,01$) et l'indice de rigidité myocardique ($P < 0,05$).

Ces résultats sont en accord, du moins pour les insuffisances aortiques avec les études de SCHWARTZ (77). HESS (44), par contre, ne trouve pas de corrélation dans les valvulopathies aortiques entre le diamètre cellulaire et les indices de fonction diastolique.

4) Altérations cellulaires et fonction ventriculaire gauche systolique et diastolique

Notre étude s'est limitée à l'appréciation semi-quantitative au microscope électronique des altérations cellulaires. Cette appréciation très grossière explique le peu de corrélations mises en évidence dans notre série entre les altérations myocytaires et les indices de performance VG. En effet, nous n'avons trouvé aucune corrélation dans les rétrécissements mitraux, ni dans les insuffisances mitrales, ni dans les insuffisances aortiques.

Dans le groupe des surcharges de volume, le plus nombreux, il existe une corrélation faiblement positive ($P < 0,05$) avec la masse myocardique, le volume télésystolique, la fraction d'éjection.

Il est donc évident qu'un tel travail doit porter sur un grand nombre de patients, répartis dans des groupes homogènes.

L'appréciation quantitative des altérations cellulaires et en particulier l'estimation des volumes respectifs des différentes fractions cellulaires (myofibrilles, mitochondries, cytoplasme) permet de préciser la relation existant entre ces anomalies et la performance VG. Peu de travaux ont été consacrés à ces études quantitatives. SCHWARTZ (82) a réalisé une telle étude dans 19 rétrécissements aortiques.

Dans le groupe de patients dont la fraction d'éjection reste normale, la fraction de myofibrilles est sensiblement normale, tandis qu'elle est significativement diminuée dans le groupe de patients dont la performance VG est altérée. Il n'existe, par contre pas de différence significative entre les deux groupes pour la fraction de cytoplasmes ou la fraction de mitochondries. Ce même auteur (81) a réalisé une étude semblable dans les cardiomyopathies idiopathiques avec dilatation ventriculaire et trouve une corrélation fortement positive ($P < 0,001$) entre la masse de myofibrilles et la fraction d'éjection.

III - INTERET ET LIMITES DES CORRELATIONS ENTRE LES DONNEES MORPHOLOGIQUES DU MYOCARDE ET LA PERFORMANCE VENTRICULAIRE GAUCHE

1) Intérêt

De nombreux travaux prouvent le lien qui existe dans les valvulopathies entre la fonction VG pré-opératoire et le pronostic à distance, la survie étant d'autant plus brève que la fonction est plus altérée avant l'intervention. Il est donc intéressant de voir s'il existe une relation entre ces altérations fonctionnelles et la structure du myocarde.

Notre étude montre que l'étendue de la fibrose n'est liée, ni à la sévérité, ni au type de surcharge (pression ou volume) et qu'elle n'est pas un facteur déterminant de la fonction systolique VG dans les valvulopathies. Cette constatation prouve que l'augmentation des espaces interstitiels pourrait être, du moins en partie, secondaire aux séquelles myocardiques rhumatismales comme en témoigne son importance dans les rétrécissements mitraux.

L'augmentation du diamètre cellulaire, reflet de l'hypertrophie myocardique, est nulle dans le rétrécissement mitral, modérée dans l'insuffisance mitrale et très importante dans les valvulopathies aortiques, sans qu'il existe dans notre série, de différence significative entre les insuffisances aortiques et les rétrécissements aortiques, contrairement à la notion classique d'épaississement de fibre dans le rétrécissement aortique et d'allongement de fibre dans l'insuffisance aortique. La faible augmentation d'épaisseur télédiastolique ventriculaire gauche dans l'insuffisance aortique (1,2 cm vs 1,0 cm chez les témoins) malgré l'hypertrophie cellulaire, pourrait s'expliquer par le glissement des fibres dû à la surdistension ventriculaire sous l'influence de la régurgitation. Cette augmentation de diamètre n'est donc pas liée au type de surcharge, mais dans les surcharges de volume elle est corrélée au coefficient de rigidité myocardique et inversement corrélée à la fraction d'éjection.

Notons que nous n'avons pas observé d'atrophie cellulaire contrairement à MARON (58) en cas d'altération profonde de la fonction myocardique.

Les signes de dégénérescence cellulaire sont d'autant plus sévères que la fonction VG est plus altérée.

Dans le rétrécissement mitral, la fonction VG lorsqu'elle est diminuée, l'est de façon modérée et les signes de dégénérescence sont le plus souvent rares et discrets.

Dans l'insuffisance mitrale, les signes de dégénérescence n'existent que dans 40 % des cas, toujours modérés.

Dans le rétrécissement aortique, de tels signes également modérés sont présents dans la moitié des cas seulement.

Dans l'insuffisance aortique, par contre, des lésions de souffrance cellulaire, souvent sévères, existent dans deux tiers des cas, corrélées pour l'ensemble des surcharges de volume avec la fraction d'éjection, le volume télésystolique considéré comme reflet de la fonction VG et la masse myocardique.

2) Limite

Si des corrélations ont pu être établies pour le groupe des surcharges de volume entre la sévérité des signes de dégénérescence cellulaire et certains indices de fonction VG systolique et diastolique, il n'en est pas de même dans les autres groupes pathologiques. Plusieurs raisons peuvent être incriminées :

- les limites de la méthode angiographique (voir ci-dessus),

- les indices de fonction VG ne sont pas des indices de valeur contractile proprement dite(13),

les conditions de charge, très perturbées dans les valvulopathies, interférant avec la valeur contractile dans l'expression de la fonction ventriculaire,

- le caractère très approximatif de l'évaluation semi-quantitative des signes de dégénérescence cellulaire en microscopie électronique. Les études quantitatives des fractions des différents constituants cellulaires permettront sans doute de lever cet obstacle,



- l'inhomogénéité non exceptionnelle des altérations cellulaires ; cet inconvénient concerne plus encore les biopsies endomyocardiques que les biopsies transmurales et rend indispensable l'étude de plusieurs fragments (6, 25, 53, 70, 91),
- les altérations cellulaires ne reflètent pas obligatoirement les altérations enzymatiques, ATPase myofibrillaire en particulier, qui sont vraisemblablement à l'origine de l'insuffisance myocardique. Ces dosages enzymatiques n'ont pu être réalisés dans notre travail en raison de l'importance des fragments myocardiques nécessaires à cette étude jusqu'à présent.

VI - APPLICATIONS CLINIQUES - INTERET PRONOSTIQUE

L'étude ultra-structurale du myocarde associée à l'étude quantitative de la fonction VG permet de mieux comprendre les risques opératoires et l'évolution post-opératoire tardive.

1) Risques opératoires

Les altérations sévères du myocarde VG peuvent augmenter le risque opératoire des valvulopathies, aortiques en particulier. Il faut cependant souligner le fait que les suites opératoires peuvent être parfaitement simples malgré l'existence d'une altération myocardique très profonde.

Au cours de la circulation extra-corporelle (10, 26) la protection myocardique n'est pas toujours suffisante même avec les techniques actuelles de cardioplégie, en cas de forte hypertrophie et dilatation ventriculaire gauche, contrairement aux observations de certains (8).

La survenue, très rare actuellement, d'infarctus du myocarde per-opératoire en l'absence de toute pathologie coronarienne pré-existante, vérifiée par coronarographie, pourrait en être le témoignage. Des contrôles angiocardigraphiques post-opératoires systématiques dans les insuffisances aortiques opérées d'autre part, nous ont montré qu'en cas d'altérations myocardiques pré-opératoires, la diminution de fonction VG pouvait être plus marquée encore après l'intervention (42).

2) Evolution post-opératoire tardive

La notion de résultats mauvais ou incomplets à distance de la cure chirurgicale du défaut valvulaire, en l'absence de tout dysfonctionnement prothétique, est un fait maintenant bien connu, ces échecs étant liés à l'insuffisance myocardique.**

Il est difficile comme nous l'avons souligné plus haut de faire la part dans cette insuffisance myocardique des séquelles de l'atteinte rhumatismale initiale, des conséquences de la surcharge mécanique due au défaut valvulaire et éventuellement de l'insuffisance de protection myocardique pendant l'intervention.

Le risque d'insuffisance myocardique post-opératoire irréversible paraît d'autant plus important que les lésions sont plus sévères avant l'intervention comme c'est le cas des insuffisances aortiques très évoluées. Aucun critère absolu ne permet de prévoir de façon certaine l'irréversibilité des lésions myocardiques. Il est cependant probable que des lésions myocytaires diffuses avec souffrance cellulaire profonde sont irréversibles.

Le nombre de contrôles angiocardigraphiques post-opératoires avec étude pré-opératoire de la structure du myocarde est encore trop limité pour nous permettre de conclure de façon définitive. DONALDSON (21) a prouvé

par des biopsies comparatives pré et post-opératoires, qu'il existait une relation entre les perturbations fonctionnelles et les lésions structurales irréversibles dans les insuffisances aortiques.

3) Structure myocardique et indication opératoire

Dans les valvulopathies mitrales, l'indication opératoire repose essentiellement sur les signes fonctionnels secondaires au défaut valvulaire, pulmonaires en particulier.

Dans le rétrécissement aortique, l'indication opératoire est également basée le plus souvent sur les signes fonctionnels dominés par les douleurs angineuses, de la dyspnée d'effort, conséquences de l'obstacle à l'éjection ventriculaire.

Dans l'insuffisance aortique, par contre, il n'existe aucun parallélisme entre l'importance des signes fonctionnels et la sévérité des altérations cellulaires. Dans notre série, trois patients asymptomatiques avaient déjà des signes de dégénérescence cellulaire sévères (score 5 et 6). Cette constatation pose avec acuité le problème de la date opératoire dans les insuffisances aortiques. L'hypertrophie-dilatation, mécanisme compensateur du défaut valvulaire, est intimement liée à l'existence de signes de dégénérescence cellulaire souvent irréversibles, comme en témoignent les contrôles biopsiques post-opératoires effectués par DONALDSON (21). La seule chance de survie prolongée chez ces sujets le plus souvent jeunes, serait de corriger le défaut valvulaire avant la survenue de lésions irréversibles, c'est-à-dire avant que la dilatation-hypertrophie VG ne soit trop importante, la valeur limite retenue étant de $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2$.

Si la validité des biopsies myocardiques dans l'insuffisance aortique était prouvée, l'étude morphologique pré-opératoire du myocarde constituerait une aide précieuse à la décision opératoire.

Si la validité des biopsies endomyocardiques (6, 25, 53, 91) dans l'insuffisance aortique était prouvée, l'étude morphologique pré-opératoire du myocarde constituerait une aide précieuse à la décision opératoire.



CONCLUSION

Une étude comparative de la structure du myocarde et de la performance VG est réalisée chez 76 patients atteints de valvulopathie mitrale (19 rétrécissements mitraux et 16 insuffisances mitrales) ou aortiques (27 insuffisances aortiques et 13 rétrécissements aortiques).

La structure du myocarde est étudiée au microscope optique et électronique à partir de biopsies per-opératoires transmurales.

La performance VG est évaluée à partir des données angiocardiographiques et hémodynamiques pré-opératoires.

L'étendue de la fibrose interstitielle n'est liée, ni à la sévérité, ni au type de surcharge mécanique et n'est pas un facteur déterminant de la fonction VG.

L'augmentation de diamètre cellulaire, reflet de l'hypertrophie myocardique consécutive à la surcharge, est nulle dans le rétrécissement mitral, modérée dans l'insuffisance mitrale, très importante dans les valvulopathies aortiques, quel que soit le type de surcharge (pression ou volume).

Dans les surcharges de volume, le diamètre cellulaire est corrélé au coefficient de rigidité myocardique et inversement corrélé à la fraction d'éjection.

Les signes de dégénérescence cellulaire sont d'autant plus sévères que la fonction VG est plus altérée. Dans l'insuffisance aortique, en particulier, les lésions de souffrance cellulaire, souvent sévères, existent dans deux tiers des cas. Dans les surcharges de volume (IM + IA) la sévérité des signes de dégénérescence cellulaire est corrélée avec la masse myocardique, le volume télésystolique et la fraction d'éjection.

ABREVIATIONS

Cette étude permet de mieux comprendre le risque opératoire et l'évolution à distance des valvulopathies opérées, le pronostic étant d'autant plus réservé que les lésions cellulaires sont plus sévères.

Dans l'insuffisance aortique l'existence d'altérations myocardiques irréversibles chez les sujets encore asymptomatiques, doit orienter vers des indications opératoires plus précoces, avant que l'hypertrophie-dilatation ne soit devenue excessive.

différentiels

Masse myocardique

Épaisseur télédiastolique

Pression télédiastolique

Volume télédiastolique

Contrainte télédiastolique

Indice de complaisance de chambre ventriculaire gauche

Indice d'élasticité myocardique

Diamètre cellulaire

Fibrose interstitielle

Lyse myofibrillaire

Zones de clarification intracellulaires

Anomalies mitochondriales

Rétrécissement mitral

Insuffisance mitrale

Insuffisance aortique

Rétrécissement aortique

Diastole

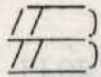
Systole

ABREVIATIONS

IC	Index cardiaque
PSVG	Pression systolique maximale ventriculaire gauche
\bar{S} .max.	Contrainte systolique maximale
\bar{S} TS	Contrainte télésystolique
VTS	Volume télésystolique ventriculaire gauche
FE	Fraction d'éjection
\overline{VCF}	Vitesse moyenne de raccourcissement de fibre circon- férentielle
M.myoc.	Masse myocardique
eTD	Epaisseur télédiastolique
PTD	Pression télédiastolique
VTD	Volume télédiastolique
\bar{S} TD	Contrainte télédiastolique
α	Indice de compliance de chambre ventriculaire gauche
k	Indice d'élasticité myocardique
D.cel.	Diamètre cellulaire
F.Inter.	Fibrose interstitielle
L.myof.	Lyse myofibrillaire
Clarif.	Zones de clarification intracellulaires
An.mit	Anomalies mitochondriales
RM	Rétrécissement mitral
IM	Insuffisance mitrale
IA	Insuffisance aortique
RA	Rétrécissement aortique
d	Diastole
s	Systole

TABLE DES MATIERES

	pages
INTRODUCTION	1
PATIENTS	3
METHODOLOGIE	5
RESULTATS	
I RM	9
II IM	16
III IA	24
IV RA	40
DISCUSSION	
I Espaces interstitiels	48
II Hypertrophie cellulaire	53
III Intérêt et limites des corrélations entre les données morphologiques du myocarde et la performance VG	61
IV Applications cliniques - Intérêt pronostique	64
CONCLUSION	67
ABREVIATIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	
BRANDRUP H; FLORIO RA; OLSEN EGJ, So endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium? European Heart Journal 3 : 471-478, 1982	



I B L I O G R A P H I E

1. ACAR J; LUXEREAU Ph; VAHANIAN A; PIEKARSKI A; GESCHWIND H;
MASSART J.D.; DUCIMETIERE P.
L'Insuffisance aortique opérée.
Le Devenir à long terme , les indications opératoires
Arch.mal. coeur 71 : 1387-1396, 1978
2. ACAR J; LUXEREAU Ph; DUCIMETIERE P; CADIHLAC M; ZIZI M; STARKMAN
Ch; PIERKARSKI A; VAHANIAN A; ZERMATTI R.
Les sténoses aortiques opérées.
Appréciation du pronostic à distance de l'intervention en fonction
des paramètres cliniques et hémodynamiques dans une série de 249
cas.
Arch. mal. coeur 72 : 973-982, 1979
3. ADOMIAN GE; LAKS MM; BILLINGHAM M.E.
The incidence and significance of contraction bands in endomyo-
cardial biopsies from normal human hearts.
American Heart journal 95 : 348-351, 1978
4. ADOMIAN G.; LAKS M; MORADY F.; SWAN H.JC.
Multiple intercalated discs in hypertrophied human hearts
Circulation 43 et 44 suppl. II (Oct.) :II. 133, 1971
5. AZANCOT I; GEORGIPOULOS G; BEAUFILS Ph; DABALIS D; KURAL S;
PIEKARSKI A; SLAMA R.
Méthode de traitement informatique des paramètres hémodynamiques
et échocardiographiques
Arch. mal.coeur 73 : 1299-1312, 1980
6. BAANDRUP U; FLORIO RA; OLSEN EGJ.
Do endomyocardial biopsies represent the morphology of the rest
of the myocardium ?
European Heart Journal 3 : 177-178, 1982

7. BAANDRUP V; FLORIO R.A; ROTERS F; OLSEN EGJ,
Electron microscopic investigation on endomyocardial.
Biopsy samples in hypertrophy and cardiomyopathy.
A.semiquantitative study in 48 patients.
Circulation 63 : 1289-1298, 1981
8. BEYERSDÖRF F; ELERT O; SATTER P.
Determination of maximal ischemic tolerance of the human heart
by ultrastructural recording of präischemic degree of myocardial
hypertrophy and degeneration
The Annals of thoracic surgery 30 : 356-362, 1980
9. BISHOP S.P.
Ultrastructure of the myocardium in physiologic and pathologic
hypertrophy in Experimental Animals
Perspectives in cardiovascular Research, vol.7.
Myocardial hypertrophy and failure
Edited by N.R. Alpert Raven Press. New York 1983
10. BJORK V.O; HULTQUIST G.
Left ventricular biopsy for evaluation of the myocardium before
and after perfusion
Ann. Surg. 163 (2) : 179-191, 1966
11. BOUCHER CA; BINGHAM J.B; OSBAKKEN MD; OKADA RD; STRAUSS HW;
BLOCK PC; LEVINE F.H.; PHILLIPS H.R.; POHOST GM
Early changes in left ventricular size and function after cor-
rection of left ventricular volume overload
Am J cardiol. 47 : 991-1004, 1981
12. BOUHOUR J.B; PETITIER H; DE LAJARTRE A.Y; ALMAZOR M; NICOLAS G;
HOREAU J.
La biopsie myocardique dans les myocardopathies congestives
en apparence primitives
Arch. mal.coeur 69 : 485-494, 1976

13. BRUTSAERT D.L.; SONNENBLICK E.M.
Cardiac muscle mechanics in the evaluation of myocardial contractility and pump function : problems, concepts and directions
Prog. cardiovasc. Dis 16-337, 1973
14. CARABELLO B.A; GREEN L.H.; GROSSMAN W; COLN L.H.; KOSTER J.K.; COLLINS J.
Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic. Stenosis and advanced congestive heart failure
Circulation 62 : 42 48; 1980
15. CARROL JD; GAASCH W.H.; NAIMI S; LEVINE HS.
Regression of myocardial hypertrophy : Electrocardiographic Echocardiographic correlations after aortic valve, replacement in patients with chronic aortic regurgitation.
Circulation 65 : 980-987, 1982
16. CASPARI P.G; NEWCOMB M; GIBSON K; HARRIS P.
Collagen in the normal and hypertrophied human ventricle
Cardiovascular Research 11 : 554-558, 1977.
17. CHOMETTE G; ACAR JC; LUXEREAU P; AURIOL M.
Le myocarde dans les cardiopathies valvulaires.
Modifications ultrastructurales et histoenzymologiques .
Corrélations fonctionnelles
Ann.Anapath. 21 : 387-398, 1976
18. CLARK D.G., Mc ANALTY JH; SHAHBUDIN H; RAHIMTOOLA H.
Valve replacement in aortic insufficiency with left ventricular dysfunction
Circulation 61 : 411-421, 1980
19. COFFELT J.W; PARMLEY W.W.; MASON D.T.
The cardiac hypertrophy process .
Analyses of factors determining pathological Vs physiological development
Circ.Res. 45 : 697-705, 1979

20. DALBY A.J., FIRTH B.G.; FORMAN R.
Pre operative factors affecting the outcome of isolated mitral valve replacement : A 10 year Review
Am J cardiol. 47 : 826-834, 1981
21. DONALDSON R.M.; FLORIO R; FRICKARDS A; BENNETT JG, YACOUB M; ROSS DN; EOLSEN.
Irreversible morphological changes contributing to depressed cardiac function after surgery for chronic aortic regurgitation
Br.Heart J 48 : 589 597, 1982
22. DOWLATSHAHI K and HUNT C
Electron microscopical findings in hypertrophied human ventricle
Brit. Heart J 31 : 200-205, 1969
23. EMERIAN J.P.; LEMENN R.; BESSE P.; BRICAUD H.
Etude ultra-structurale de 11 cas de myocardiopathie obstructive du ventricule gauche
Arch. mal.coeur 69 (5) : 475-483, 1976
24. FENOGLIO J.J., WAGNER B.M.
Studies in rheumatic fever .
VI ultrastructure of chronic rheumatic heart disease.
Ann.j.Path. 73 (3) : 623-635, 1973
25. FERRANS VJ;ROBERTS W.C.
Myocardial biopsy : A useful diagnostic procedure or only a research tool ?
Am J cardiol. : 41 : 965-967; 1978
26. FERRANS V.J.
Morphological methods for evaluation of myocardial protection
The Annals of thoracic surgery 20 (1) 11 20, 1975



27. FERRANS V.J.
Myocardial ultrastructure in human cardiac hypertrophy in cardiomyopathy and myocardial biopsy.
Edited by Kaltenbach M, Loogen F, Olsen EGJ, Berlin, Springer-Verlag, 1978, pp 100-120.
28. FORMAN R.; FIRTH B.G.; BARNARD M.S.
Prognostic significance of preoperative left ventricular Ejection fraction and valve lesion in patients with aortic valve replacement.
Am J cardiol. 45 : 1120-1125, 1980
29. FUSTER V.; DANIELSON MA; ROBB RA; BROADBENT J.C.; BROWN AL; ELVEBACK LR.
Quantification of left ventricular myocardial fiber hypertrophy and interstitial tissue in human hearts with chronically increased volume and pressure overload.
Circulation 55 : 504-508, 1977
30. GAASCH W.H.; ANDRIUS C.W.; LEVINE H.J.L.; WOODBURG L.M.
Chronic aortic regurgitation : the effect of aortic valve replacement on left ventricular volume, mass and function
Circulation : 58 : 825-836, 1978
31. GUNTHER S; GROSSMAN W.
Determinant of ventricular function in pressure overload hypertrophy in man
Circulation 59 : 679-688, 1979
32. HAMMERMEISTER KE; FISCHER L; KENNEDY J.W.; SAMUELS S.; DODGE H.T.
Prédiction of late survival in patients with mitral valve disease from clinical, hemodynamic and quantitative angiographic variables
Circulation : 57 : 341-9, 1978

33. HATT P.Y.; RAKUSAN K; GASTINEAU P., LAPLACE M.
Morphometry and ultrastructure of heart hypertrophy induced by chronic volume overload (Aorto-caval fistula in the rat)
Journal of molecular and cellular cardiology
11 : 989-998, 1979
34. HATT P.Y.; BERJAL G; MORAVEC J; SWYBGHEDAUW.
Heart failure : An electron microscopic study of the left ventricular papillary muscle in aortic insufficiency in the rabbit
Journal of molecular and cellular cardiology 1 : 235-247, 1970
35. HATT P.Y.; MORAVEC J; SWYNGHEDAUW B.
Ultrastructure myocardique : Apport de la microscopie électronique en matière de pathologie myocardique.
Ann. cardiol. angeiol 20 : 197-209, 1971
36. HATT P.Y.; JOUANNOT P.; MORAVEC J; PERENNEC J; LAPLACE M.
Development and reversal of pressure-induced cardiac hypertrophy (Light and electron microscopic study in the rat under temporary aortic constriction)
Basic res. cardiol. 73 : 405-421, 1978
37. HENRY W.L., BONOW R.O.; BORON J.S.; WAM J.H.; KENT K.M. REDWSOOL D.R.; EPSTEIN S.E.
Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. I. Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients.
Circulation, 61: 471-483, 1980
38. HENRY W.L.; BONOW R.O.; ROSING D.R.; EPSTEIN S.E.
Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. II. Serial echocardiographic evaluation of asymptomatic patients.
Circulation 61 : 484-492, 1980

39. HERREMAN F.; PERENNEC J; DEGEORGES M; HATT P.Y.
Structure du myocarde et fonction ventriculaire gauche dans les valvulopathies mitrales et aortiques -corrélations et intérêt pronostiqué.
Rapport DGRST (Action concertée biologique et fonction du myocarde)
1977
40. HERREMAN F.; PERENNEC J; HATT P.Y., CABROL C.; DEGEORGES M.
Structure du myocarde et fonction ventriculaire gauche dans les valvulopathies aortiques chroniques -corrélations et valeur pronostique.
8ème Congrès Européen de cardiologie : 22-26 Juin 1980
41. HERREMAN F.; AMEUR A., BOURGIN J.H.; GUERET P.; VERNEJOUL F. de;
GUERIN F. DEGEORGES M.
Evaluation angiographique de la fonction ventriculaire gauche dans les insuffisances aortiques chroniques et volumineuses.
Ann. Med.Int. 129 : 329, 1978
42. HERREMAN F.; AMEUR A., VERNEJOUL F. de; BOURGIN J.H.; GUERET P.;
GUERIN F.; DEGEORGES M.;
Pre and post operative hemodynamique and cineangiographic assessment of left ventricular function in patients with aortic regurgitation.
Am. Heart J. 98 : 63, 1979
43. HERREMAN F., BRUN P.H.; CANNET G.; NITENBERG A., VANNIER D.
Etude de la fonction ventriculaire gauche dans l'insuffisance et le rétrécissement aortiques.
Arch. Mal. Coeur. 66 : 539-, 1973.
44. HESS O.M.; SCHNEIDER J.; KOCH R.; BAMERT C.; GRIMM J.; KRAYENBUEHL
Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy,
Circulation 63 : 360-371, 1981

45. JONES M.; FERRANS V.J.; MORROW A.G.; ROBERTS W.C.
Ultrastructure of crista supraventricularis muscle in patients with congenital heart diseases associated with right ventricular outflow tract obstruction.
Circulation 51 : 39-67, 1975
46. KRAYENBUEHL H.P.
Is secondary myocardial hypertrophy a physiological or pathological adaptative mechanism ?
Z.Kardiol : 71 : 489-496, 1982
47. KRAYENBUEHL H.P.; TURINA M; HESS O.M.; ROTHLIN M; SENNING A.
Pre and postoperative left ventricular contractile function in patients with aortic valve disease.
British Heart journal : 41 : 204-213, 1979
48. KUMPURIS A.G.; QUINONES M.A; WAGGONER A.D.; KANON D.J.; NELSON J.G.; MILLER R.R.
Importance of preoperative hypertrophy, wall stress and end systolic dimension as echocardiographic predictors of normalization of left ventricular dilatation after valve replacement in chronic aortic insufficiency.
The Am. J. cardiol. : 49 , 1091-1100, 1982
49. LAKS M.M.; MORADY F.; SWAN H.J.C.
Canine right and left ventricular cell and sarcomere lengths after banding the pulmonary artery
Circulation res. 24 , 705-, 1969
50. LANNIGAN R.; ZAKI S.A.
Ultrastructure of lesions of rheumatic carditis
J.Pathol. Bactériol. 39 : 449-461, 1967.
Aspects ultrastructuraux du myocarde ventriculaire humain hypertrophié
Acquisitions nouvelles en pathologie cardiovasculaire 21: 381-426
1979

51. LAUFER A.; GARCES C.J.; RON N.; FRIEDMAN I; BORMAN J.B.
Morphological and immunological studies in valvular heart surgery
Pathol.Microbiol : 36 : 230-242, 1970
52. LEGATO M.J.
Sarcomérogenesis in human myocardium
J. Mol.Cell.Cardiol. 1 : 425-437, 1970
53. MACKAY E.H.; LITTLER W.A.; SLEIGHT P.
Critical assesment of diagnostic value of endomyocardial biopsy
Assesment of cardiac biopsy.
British Heart Journal 40 : 69-78, 1978
54. MADRAZO A.; POLNITSKY C.A; GIANELLI V..
Human left ventricular ultrastructure in valvular disease
Arch.Pathol.Lab.Med.100 (Nov.) 576-582, 1976
55. MALINOVSKY M.; SHAKHLAMOV; GOLLOVANOR Y.; BELOUSOVA T.
Ultrastructure of the myocardium in patients with rheumatic mitral stenosis
Arch.Path. RUSSIAN 34 : 58-64, 1972
56. MARON B.J.; FERRANS V.J.; ROBERTS W.C.
Ultrastructural features of degenerated cardiac muscle cells in patients with cardiac hypertrophy
Am.J.Path. 79 (3) : 387-434 ; 1975
57. MARON B.J.; FERRANS V.J.
The occurrence of glycogen in human cardiac muscle cells.
J.of Molecular and cellular cardiology 6 : 85-89, 1974
58. MARON B.J.; FERRANS V.J.
Aspects ultrastructuraux du myocarde ventriculaire humain hypertrophié
Acquisitions nouvelles en pathologie cardiovasculaire :21: 381-426, 1979

59. MARON B.J.; FERRANS V.J.
Significance of multiple intercalated discs in hypertrophied human myocardium
Am .J.Path.73 (1) : 81-96, 1973
60. MARON B.J.; FERRANS V.J.; HENRY W.L.; CLARK C.E.; REDWOOD D.R.; ROBERTS W.C.; MORROW A.G.; EPSTEIN S.E.;
Differences in distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and non obstructive asymmetric septal hypertrophy. Light and electron microscopic findings.
Circulation 50 (3) : 436-445, 1974
61. MARON B.J.; FERRANS V.J.; ROBERTS W.C.
Myocardial ultrastructure in patients with chronic aortic valve disease.
Am.J.Cardiol. 35 : 725-739, 1975
62. MIRSKY I.; MENSCHKE C; HESS O.M.; KRAYENBUEHL H.P.
Prédiction of postopérative performance in aortic valve disease
Am. J Cardiol. 48 : 295-303, 1981
63. NITENBERG A.; PERENNEC J; CURIEN N.; RICHALET J.P.; VEYSSIERE F; HATT P.Y.; LAURENT D.
Etude comparative de la performance ventriculaire gauche et de la structure du myocarde par biopsie endomyocardique dans les cardiopathies valvulaires.
Arch. mal.coeur : 72 : 1286-1295, 1979
64. OLDERSHAW P.J.; BROOKSBY J.A.; DAVIES M.J.; COLTART DJ; JENKINS B.S.;
Correlations of fibrosis in endomyocardial. Biopsies from patients with aortic valve disease.
Br. Heart J. 44 : 609-611, 1980.

65. O'TOOLE J.D.; GEISER E.A.; READDY P.S.; CURTISS E.I.; LANDFAIR RM.
Effect of preoperative ejection fraction on survival hemodynamic improvement following aortic valve replacement.
Circulation 58 : 1175-1184, 1978
66. PERENNEC J.; HERREMAN F.; AMEUR A.; HATT P.Y.
Etude histologique et ultrastructurale du myocarde ventriculaire gauche dans le rétrécissement mitral. Corrélation avec les indices angiocardiographiques de fonction ventriculaire gauche à propos de 11 observations.
Arch.Mal.coeur : 327-335, 1980
67. PERENNEC J.
Intérêt de l'étude morphologique du myocarde dans l'évaluation pronostique des valvulopathies opérées.
Thèse Paris 1979
68. PERENNEC J.; HERREMAN F.; AMEUR A.; DEGEORGES M.; HATT P.Y.
Ultrastructural and histological study of left ventricular myocardium in mitral stenosis.
Corrélation with angiographic indices of left ventricular function (in 11 observations)
BASIC RES.CARDIOL. 75 : 353-364 (ultrastructurR.M.FUG), 1980
69. PETERSON K.L.; TSUJO J.; JOHNSON A.; DISLOMA J.; LE WINTER M.
Diastolic left ventricular pressure. Volume and stress. Strain relations in patients with valvular aortic stenosis and left ventricular hypertrophy.
Circulation 58 : 77-89; 1978
70. PETITIER H.; BOUHOUR M.B.; DE LAJARTRE A.Y.; CROCHET D.; NICOLAS G.; HOREAU M.
La biopsie endomyocardique innocuité et intérêt clinique.
Arch.Mal.Coeur. 69 : 1005-1011, 1976

71. PHILLIPS H.R.; LEVINE F.H.; CARTER J.E.; BOUCHER C.A.; OSBAKKEN M.D.; OKADA R.D.; AKINS C.W.; DAGGETT W.M.; BUCKLEY M.J.; POHOST G.M.
Mitral valve replacement for isolated mitral regurgitation : Analysis of clinical course and late postoperative left ventricular ejection fraction
Am J cardiol. 48 : 647-654, 1981
72. RAHIMTOOLA S.H.
Early valve replacement for preservation of ventricular function ?
Am J cardiol. 40 : 472-475, 1977
73. RICHARDSON P.J.; OLSEN EGJ.; JEWITT D.E.; ORAM S.
Percutaneous technique of left ventricular biopsy, and comparison between right and left ventricular myocardial samples (Abstr)
Br.Heart J 37 : 556, 1975
74. SCHAPER J.
Hypertrophy in the human heart : Evaluation by qualitative and quantitative light and electron microscopy.
Perspectives in cardiovascular research, vol.7 myocardial hypertrophy and failure edited by N.R. Alpert .Raven Press, New York, 1983.
75. SCHULER G.; PETERSON K.L.; JOHNSON A.D.; FRANCIS G.; ASHBURN W.; DENNISH G.; DAILY P.O.; ROSS J.
Serial noninvasive assessment of left ventricular hypertrophy and function after surgical correction of aortic regurgitation.
Am. J. cardiol. 44 : 585-594, 1979
76. SCHULER G.; OLSHAUSEN K.; SCHWARZ F.; MEHMEL H.; HOFMANN M.; HERMANN H.J.; LANGE D.; KUBLER W.
Noninvasive assessment of myocardial contractility in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation and normal left ventricular ejection fraction at rest
Am J cardiol. 50 : 45-52, 1982

77. SCHWARZ F.; FLAMENG W.; SCHAPER J.; HEHRLEIN F.
Correlation between myocardial structure and diastolic properties of the heart in chronic aortic valve disease : effects of corrective surgery
Am J cardiol. 42 : 895 903, 1978
78. SCHWARZ F.; FLAMENG W.; SCHAPPER J.; LANGEBARTELS F.; SESTO M.
HEHRLEIN F.; SCHLEPPER M.
Myocardial structure and function in patients with aortic valve disease and their relation to postoperative results.
Am J cardiol. 41 : 661 669, 1978
79. SCHWARZ F.; SCHAPER J.; ENSSLEN R.; SESTO M.
Myocardial ultrastructure and cardiac function in aortic stenosis
Actualité C.V. médico.chirur.Masson : 153 159, 1978
80. SCHWARZ F.; FLAMING W. ; LANGEBARTELS F.; SESTO M.; WALTER P.
SCHLEPPER M.
Impaired left ventricular function in chronic aortic valve disease survival and function after replacement by BjörkShiley prosthesis.
Circulation : 60 : 48 58, 1979.
81. SCHWARZ F.; MALL G.; ZEBE H.; BLICKLE J.; DERKS H.; MANTHEY J.
Quantitative morphologic findings of the myocardium in idiopathic dilated cardiomyopathy.
Am J cardiol. 51 : 501 506, 1983
82. SCHWARZ F.; SCHAPER J.; KITTSTEIN D.; FLAMENG W.; WALTER P.;
SCHAPER W.
Reduced volume fraction of myofibrils in myocardium of patients with decompensated pressure overload.
Circulation 63 : 1299, 1981
83. SCHWARZ F.; BAUMANN P.; MANTHEY J.; HOFFMANN M.; SHULER G.;
MEHMEL H.L.; SCHMITZ W.; KUBLER W.
The effect of aortic valve replacement on survival.
Circulation 66 : 1105 1110, 1982

84. SEKIGUCHI M.; HAZE K.; HIROE M.; KONNO.S; HIROSAWA K.
Interrelation of left ventricular function and myocardial ultra structure as assessed by endomyocardial biopsy comparative study of hypertrophic and congestive cardiomyopathic.
In recent advances in studies on cardiac structure and metabolism vol. 12, cardiac adaptation edited by Kobayashi T.
Ilo y Rona G. Baltimore, University parkpress : 327-334, 1978
85. SMITH N.; Mc ANALTY J.H; SHAHBUDIN H.; RAHIMTOOLA
Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure : result of valve replacement.
Circulation 58 : 255-264, 1978
86. SONNENBLICK E.H.
Correlation of myocardial ultrastructure and function
Circulation 38 : 29, 1968
87. STRAUSS H.W.; PITT B.
Evaluation of cardiac function and structure with radioactive tracer technique
Circulation : 57 : 645-654, 1978
88. STRAUER B.E.; MOTZ W.; BURGER S.
Myocardial and metabolic consequences of development and regression of cardiac hypertrophy in chronic heart disease.
Perspective in cardiovascular research vol. 7, Myocardial hypertrophy and failure. Edited by N.R. ALPERT, RAVEN PRESS. New York, 1983
89. SWYNGHEDAUW B.; AUMONT M.C.; KOMADJA M.; MOALIC J.M.
Apports de la biologie moléculaire dans l'étude de la phase initiale d'une hypertrophie cardiaque par surcharge mécanique
Arc. Mal. Coeur : 72 : 1247-1252, 1979

90. THOMPSON R.; YACOUB M.; SEABRA G.R.; RICKARDS A.; TOWERS M.
Influence of preoperative left ventricular function on results
of homograft replacement of the aortic valve for aortic stenosis
Am J cardiol. 43 : 929-938, 1979
91. THOMSEN H.K.; TORP A.
Value and limitations of human myocardial biopsy.
Journal of molecular and cellular cardiology 11 : 467-475, 1979
92. TOUSSAINT C.; CRIBIER A.; CAZOR J.L.; SOYER R.; LETAC B.
Hemodynamic and angiographic evaluation of aortic regurgitation
8 and 27 months after aortic valve replacement.
Circulation 64 : 456-463, 1981
93. WEIBEL E.R.; GONZAGNE S.K.; WALTER F.
Practical stereological methods for morphometric cytology.
J.Cell.Biol. 30 : 23-37, 1966
-

