

L'INSUFFISANCE MITRALE PAR DÉGÉNÉRESCENCE MYXOÏDE : aspect biochimique et considérations physiopathologiques

M.A. RADERMECKER (1), K. BOULANGER (2), A. HULIN (3), CH. LAMBERT (4), R. LIMET (5), CH. LAPIÈRE (6),
B. NUSGENS (7)

RÉSUMÉ : La valvule mitrale est une structure complexe soumise par sa fonction à des sollicitations mécaniques importantes et répétées. L'insuffisance mitrale par dégénérescence myxoïde est actuellement l'une des étiologies les plus fréquentes des valvulopathies mitrales. Cette atteinte de la valve est par ailleurs retrouvée dans des affections génétiques du tissu conjonctif. Nous proposons l'hypothèse que l'insuffisance mitrale par dégénérescence myxoïde serait la résultante d'une anomalie de la fonction des cellules interstitielles des tissus conjonctifs et/ou de leurs rapports avec la matrice extracellulaire. Après un rappel général du rôle de la matrice extracellulaire conjonctive au niveau du coeur, nous caractérisons l'insuffisance mitrale dégénérative et en dressons, sur base de nos travaux et de la littérature un bilan biochimique permettant de proposer une hypothèse physiopathologique.

MOTS-CLÉS : Valvule mitrale - Dégénérescence myxoïde - Matrice extracellulaire - Myofibroblastes

INTRODUCTION

Le coeur peut, en première approximation, être assimilé à une pompe à élastance variable. Malgré cette conceptualisation très pertinente, la grande majorité des études cliniques et physiologiques ont porté sur la fonction systolique en mettant l'accent sur les éléments contractiles ou cardiomyocytes. Si leur importance ne peut être sous-estimée, il faut toutefois savoir que 75% des cellules constituant le myocarde ne sont pas des cardiomyocytes (1, 2) et que les fibroblastes, cellules conjonctives par excellence, représentent 90 à 95% de cette masse cellulaire non-cardiomyocytaire (3). Les cardiomyocytes sont en effet inclus et ancrés dans une matrice tridimensionnelle formée d'un réseau de fibres et de macro-molécules, laquelle détermine largement la structure et la fonction du myocarde (4). La mise en évidence d'un remodelage myocardique dans toutes les conditions physiopathologiques est responsable d'un regain d'intérêt pour la matrice conjonctive.

(1) Agrégé, (5) Professeur Ordinaire, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire et Thoracique, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Etudiant, Université de Liège.

(3) Licencié en Biochimie, (4) Docteur en Sciences biomédicales, (6) Professeur Emérite, (7) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Laboratoire de Biologie des Tissus Conjonctifs, CHU Sart Tilman, Liège.

MYXOMATOUS MITRAL VALVE DEGENERATION : BIOCHEMICAL ASPECTS AND PHYSIOPATHOLOGICAL CONSIDERATIONS

SUMMARY : Mitral valve is a complex structure which is submitted to repeated mechanical constraints. In clinical practice, an increasing incidence of mitral insufficiency resulting from myxomatous degeneration is observed. Since myxomatous degeneration is also observed in defined genetic diseases of connective tissues, we propose the hypothesis that idiopathic mitral insufficiency might result from a minor alteration of the interstitial valvular cells and / or their interactions with their support. After a brief review of the role of the extracellular matrix in the heart, some histopathological and biochemical aspects of myxomatous degeneration are presented. Our data and those of the literature will be summarized and a physiopathological hypothesis proposed for myxomatous mitral valve degeneration.

KEYWORDS : Mitral valve - Myxomatous degeneration - Extracellular matrix - Myofibroblast

Le remodelage myocardique est observé à l'échelon macroscopique (épaississement pariétal, dilatation et sphéricisation du myocarde), microscopique (hypertrophie, réorganisation des fibres et fibrose intra-myocardique) ou biochimique (5). Ce processus est observé après la perte de cardiomyocytes (infarctus, myocardite etc...) (6, 7) ou lors d'une surcharge en pression (sténose aortique, hypertension artérielle) ou en volume (insuffisance mitrale ou aortique) (8). Ces conditions physiopathologiques induisent les signaux pariétaux (stress pariétal) et, *via* l'insuffisance cardiaque, la réponse neuro-humorale qui vont orchestrer le processus de remodelage. Acteur de l'évolution vers l'insuffisance cardiaque décompensée, le processus de remodelage entraîne une perte d'efficacité mécanique, lors de la contraction d'un ventricule devenu sphérique (dysfonction systolique) et/ou altère les propriétés visco-élastiques des ventricules en diastole, responsable d'une augmentation des pressions de remplissage (dysfonction diastolique).

Le rôle de la trame conjonctive apparaît de façon encore plus évidente lorsque l'on considère les valvules cardiaques qui sont, par essence, des structures soumises à des contraintes mécaniques répétées.

LE TISSU CONJONCTIF OU DE SOUTIEN

Celui-ci a été bien étudié au niveau de la peau et est principalement formé de fibroblastes inclus dans un gel matriciel extracellulaire dont les principaux composants sont les collagènes (type I, III et V), les fibres élastiques formées par l'association des fibrillines et de l'élastine, les protéoglycans (lumican, biglycan, décorine etc...) et diverses glycoprotéines (fibronectine, tenascine, ...). Ces différents composants et les enzymes impliquées dans leur maturation et leur dégradation (catabolisme) sont sécrétés par les cellules de la matrice conjonctive (fibroblaste). Le niveau respectif entre synthèse et dégradation de la matrice en détermine la composition, la structure et l'abondance et, dès lors, les propriétés mécaniques. Les interactions entre les cellules conjonctives et leur support sont bi-directionnelles et réciproques pour conférer aux tissus des propriétés adéquates. De nombreux travaux ont mis en évidence la reconnaissance chimique des macromolécules extracellulaires de la matrice et l'influence de facteurs diffusibles (cytokines, hormones, facteurs de croissance) dans les interactions cellules-matrice (9). L'influence de stimuli ou de contraintes mécaniques a longtemps été sous-estimée, mais représente avec certitude une modalité d'interaction qui mérite l'attention (10).

Les contraintes mécaniques ou leur relaxation influencent le phénotype cellulaire par des mécanismes partiellement élucidés (11). Ceux-ci impliquent la reconnaissance des différentes macromolécules de la matrice par un ensemble de récepteurs (dont les intégrines constituent le groupe principal, mais incluant également les syndécans, le dystroglycan, le récepteur 67 kDa à la laminine, CD44 et les galectines) et les protéines cytoplasmiques des plaques d'adhésions focales associées. Par l'intermédiaire du cytosquelette réagissant aux forces mécaniques et de molécules de signalisation intracellulaire, cette interaction aboutit à la régulation de gènes susceptibles aux signaux mécaniques.

Au-delà du maintien de l'intégrité tissulaire, cette interaction entre cellules et matrice joue un rôle fondamental dans les processus aussi complexes que l'embryogenèse, la différenciation cellulaire ou l'invasion tumorale.

LA VALVULE MITRALE

Située entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche, elle s'ouvre largement en diastole, permettant le remplissage ventriculaire et se ferme durant la phase d'éjection systolique. Contraire-

ment aux valves aortique et pulmonaire, dont le fonctionnement relativement passif, est dépendant des gradients de pression ventriculo-artérielle et des flux sanguins, il apparaît que la valve mitrale a une physiologie propre, une ouverture et une fermeture comportant des mouvements actifs dans lesquels interviennent de façon coordonnée et synchrone les différents constituants de l'appareil valvulaire (annulus, voile, cordage et muscle papillaire) (Fig. 1). Au plan histologique, la valvule mitrale est un tissu constitué de quatre couches distinctes, qui sont, de la surface auriculaire à la région ventriculaire, l'auricularis, la spongiosa, la fibrosa et la ventricularis.

La fibrosa est la couche valvulaire maîtresse car elle assure, par son riche réseau en fibres denses de collagène, la rigidité du tissu valvulaire et lui permet de résister aux pressions élevées générées par le ventricule. Directement adjacente vers l'oreillette, la spongiosa est caractérisée par un tissu conjonctif moins dense et une richesse particulière en protéoglycans. La fonction de cette couche tissulaire est l'amortissement des chocs lors de la fermeture de la valve et l'atténuation des forces de friction entre auricularis et fibrosa. L'auricularis est, quant à elle, composée principalement de fibres élastiques, rendant compte de la déformation de la surface

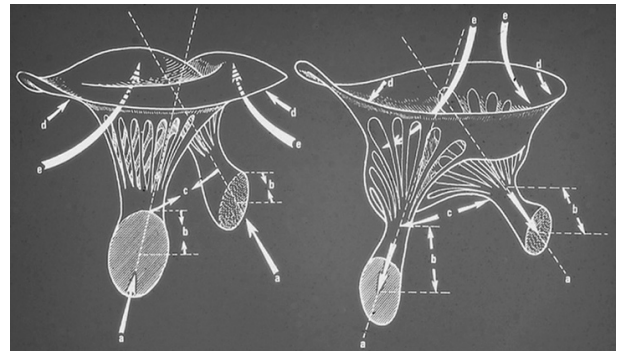


Figure 1. Fonctionnement intégré des différents éléments constituant l'appareil mitral en systole (gauche) et diastole (droite).

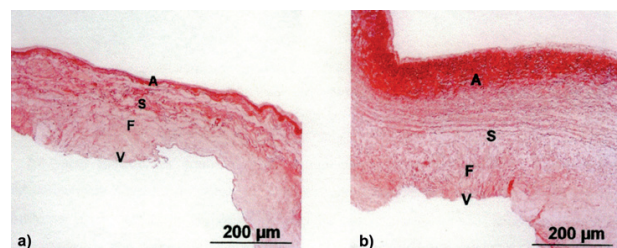


Figure 2. Valvule normale (a) et mixoïde (b). Le caractère dystrophique de la valvule mixoïde est traduit par l'excès de tissu et sa désorganisation.

auriculaire de la valve lors de la systole, tandis que la ventricularis se confond avec l'endocarde (Fig. 2).

La valvule mitrale est donc une structure lamellaire dont l'organisation tissulaire permet de faire face aux contraintes résultant des variations de volume, de pression et de forme au cours du cycle cardiaque. Plus qu'ailleurs, l'interaction entre les cellules interstitielles et la matrice extracellulaire doit y jouer un rôle important. Des modifications phénotypiques de la structure valvulaire ont déjà été documentées dans des conditions expérimentales de surcharge en pression ou en volume (12, 13).

LE PROLAPSUS VALVULAIRE MITRAL IDIOPATHIQUE ET LA DÉGÉNÉRESCENCE MYXOÏDE

Le prolapsus valvulaire mitral idiopathique est une cause fréquente d'insuffisance mitrale dans les contrées industrialisées. Sa prévalence est de 2 à 15% dans la population générale, ce qui en fait une des affections cardiologiques les plus fréquentes (14). Chez environ 15% des patients, il évoluera sur une période de 10 à 15 ans vers l'insuffisance mitrale (15). Le segment valvulaire malade présente habituellement un aspect myxoïde caractérisé par un épaississement du feuillet, un élargissement des espaces inter-cordages au niveau du bord libre et enfin, des cordages allongés et souvent rompus. La dilatation de la surface annulaire est particulièrement fréquente lorsqu'il existe une insuffisance mitrale associée. Ce prolapsus valvulaire avec ou sans insuffisance peut être idiopathique (dégénérescence fibro-élastique, maladie de Barlow) ou associé à une maladie génétique du tissu conjonctif (Marfan, Ehlers-Danlos, pseudo-xanthome elasticum etc...) (16).

Au plan clinique, on distingue l'insuffisance mitrale dégénérative idiopathique intéressant l'ensemble du tissu valvulaire avec ballonnisation et prolapsus des feuillets (maladie de Barlow) qui représente une entité clinique distincte, syndromique, et les autres formes (dégénérescence fibroélastique), en général limitées au segment médian de la valve postérieure. Il s'agit de deux entités distinctes sur le plan clinique et macroscopique. Elles sont situées, selon nous, aux extrêmes du spectre des valvulopathies dégénératives, puisqu'il n'existe que de très discrètes différences entre elles sur le plan de l'histologie qualitative (17).

En 1999, un premier locus génétique pour le prolapsus valvulaire mitral par dégénérescence myxoïde (maladie de Barlow) a été localisé sur

un intervalle de quelques centimorgans (chromosome 16p11.2- p12.1) (18). D'autres loci ont été identifiés sur les chromosomes 5, 11 et 13 (19). Les gènes responsables restent toujours, à ce jour, non identifiés. Différents éléments nous amènent à penser que le prolapsus idiopathique par dégénérescence myxoïde dans sa forme la plus fréquente pourrait être la traduction d'une altération au niveau du tissu conjonctif. Il surviendrait chez les sujets qui, comme nous l'observons fréquemment, ne présentent aucun stigmate de déficience du tissu conjonctif ailleurs dans l'organisme. L'atteinte isolée de la valvule mitrale pourrait être la conséquence de régulations intra-tissulaires spécifiques ou de la révélation de cette «faiblesse» du tissu conjonctif au niveau d'une structure soumise, quel que soit le style de vie des patients, aux sollicitations mécaniques imposées par le fonctionnement cardiaque. Le coeur tiendrait donc le rôle de banc d'épreuve permettant, par les contraintes que son fonctionnement impose aux tissus, de manifester certaines déficiences.

C'est sur base de cette hypothèse que s'articule notre recherche plus fondamentale. Nous avons d'abord étudié l'anatomie et l'histologie de la valvule mitrale normale puis pathologique. Ensuite, nous avons réalisé un bilan phénotypique au niveau du tissu conjonctif de la dégénérescence myxoïde (fragment de la valve postérieure prélevé lors de valvuloplastie) par rapport à des segments de valves témoins normales. Actuellement, nous avons identifié les cellules interstitielles (fibroblastes, myofibroblastes) peuplant le tissu de soutien de la valve mitrale et avons développé une technique pour les isoler et les cultiver *in vitro*. Cette approche va nous permettre de caractériser leur profil biosynthétique après plusieurs passages en culture en faisant la part de ce qui dépend d'une expression génétique intrinsèque ou de ce qui est régulé par les interactions cellules-matrice au sein du tissu. Ensuite, disposant de cellules interstitielles de valves normales et myxoïdes, nous pouvons de façon expérimentale par l'utilisation d'un système de contrainte *in vitro* (FlexerCell) étudier les modifications biosynthétiques en fonction de sollicitations mécaniques imposées à ces cellules. Enfin, le développement et l'expansion de cellules interstitielles *in vitro* nous permettront, le moment venu, d'utiliser ce matériel pour constituer une valve biologique autologue ou homologue *via* l'ensemencement d'une matrice artificielle et le développement d'un néo-tissu valvulaire en bioréacteur.

TABLEAU I. MESURE PAR RT-PCR DU NIVEAU D'EXPRESSION D'UNE SÉLECTION D'ARN MESSAGERS CORRESPONDANT AUX GÈNES CODANT POUR LES FIBRES ET LES ENZYMES CATABOLIQUES POUR LA MATRICE EXTRA-CELLULAIRE DANS LE TISSU VALVULAIRE NORMAL ET MYXOÏDE

	Nombre de Cycles	Valvules normales n=4	Valvules myxoïdes n=4	t-test
a1 I	23	100+-29	88+-20	NS
a1III	23	100+-43	107+-23	NS
élastine	35	100+-60	99+-28	NS
fibrilline 1	26	100+-58	118+-30	NS
fibrilline 2	34	100+-81	194+-88	0,8
décorine	23	100+-70	211+-48	<0,02
MMP2	26	100+-25	97+-21	NS
MMP14	28	100+-42	115+-33	NS

ANALYSE MORPHOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE DES VALVES MYXOÏDES ET NORMALES

La caractéristique anatomo-pathologique principale de la valve myxoïde réside dans une désorganisation du tissu valvulaire au niveau de ses quatre couches qui restent toutefois reconnaissables. Le feuillet valvulaire est redondant et trois à quatre fois plus épais que la valve normale (Fig. 1). Au niveau microscopique, on note une infiltration de la spongiosa par un matériel amorphe riche en protéoglycans (myxoïde). Celui-ci infiltre focalement la fibrosa et l'auricularis. Cette infiltration myxoïde se prolonge dans les cordages tendineux au niveau de la zone rugueuse. Cette observation peut rendre compte de la fragilité anormale des cordages tels que rencontrés dans les dégénérescences myxoïdes. Au niveau de l'auricularis, on note un accroissement de la densité des fibres élastiques et une fibrose significative. La densité cellulaire de la spongiosa est trois fois et demi supérieure dans le tissu myxoïde par rapport au tissu normal (20).

PHÉNOTYPE CELLULAIRE ET BILAN BIOCHIMIQUE AU NIVEAU DU TISSU CONJONCTIF DE L'INSUFFISANCE MITRALE MYXOÏDE

Les variations de composition des différents constituants de la matrice extracellulaire (protéines fibrillaires, métalloprotéases et protéoglycans) ont été analysées au niveau de leur ARN messenger (ARNm) à partir de bandes de tissu mitral (depuis l'anneau vers le bord libre) afin d'obtenir un échantillon représentatif du tissu dans son entièreté. Une technique de RT-PCR a été appliquée sur les ARN tissulaires extraits. L'intensité des signaux des produits d'amplification des ARNm sélectionnés est normalisée par rapport à un standard interne et exprimée en uni-

tés arbitraires par unité d'ARN 28S ribosomal, représentatif de l'ARN total de la prise d'essai.

Nous avons mesuré l'expression de différents gènes candidats potentiellement impliqués dans la dégénérescence myxoïde sur base des affections génétiques connues ou des observations morphologiques. Parmi ceux-ci, les collagènes de types I et III, l'élastine, la fibrilline 1 et 2, la décorine et les métalloprotéases (MMP2 et MT1 MMP) ont été étudiés. Nos résultats sont rapportés dans le tableau I : on remarquera que le collagène I et III, ainsi que la décorine, qui requièrent le moins de cycles d'amplification sont les ARNm les plus abondants, tandis que les ARNm de l'élastine et de la fibrilline 2 sont nettement moins exprimés. Le niveau de l'expression des ARNm par unité de 28S rARN pour les collagènes I et III est très similaire entre le tissu normal et myxoïde. On sait que le stress mécanique accroît la synthèse du collagène dans les insuffisances mitrales expérimentales et semble être la réponse habituelle du tissu conjonctif soumis à une tension accrue (10). Le dépôt de collagène dépend d'un équilibre dynamique entre synthèse et dégradation, mais la structure finale du tissu dépend de l'assemblage des molécules en fibres de collagènes. Cet assemblage peut être modulé par différents facteurs parmi lesquels les collagènes mineurs, des enzymes cataboliques et les protéoglycans (21). Nous n'avons pas observé de modification significative des métalloprotéases matricielles, la MMP2 et de son activateur membranaire MT1 MMP. Aucune élévation significative des ARNm pour la MMP3 n'a été notée, alors que cette enzyme, comme les précédentes, est connue pour être régulée par les contraintes et relaxations mécaniques (22). Un accroissement de leur synthèse a été rapporté en cas d'endocardite, situation pathologique très différente de la dégénérescence myxoïde. Il est néanmoins plausible que les métalloprotéases matricielles soient impliquées dans le remode-

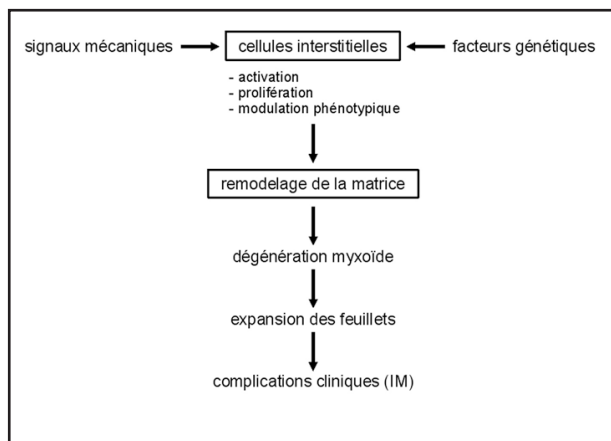


Figure 3. Schéma physiopathologique

lage de la matrice extracellulaire dans la dégénérescence myxoïde (23).

Le tissu myxoïde est caractérisé par une organisation architecturale anormale des faisceaux de collagène qui sont dispersés, irrégulièrement organisés et focalement associés en structure spiralée. Ces polymères anormaux conservent toutefois leur périodicité axiale, mais occupent un volume considérablement plus important que la normale. L'organisation architecturale des polymères dépend des fonctions des cellules qui en assurent la synthèse et des contraintes mécaniques auxquelles elles sont soumises. Une telle organisation anormale est également rencontrée dans certaines maladies du tissu conjonctif comme le Marfan et l'Ehlers-Danlos de type IV, où un déficit respectif en fibrilline 1 et en collagène de type III expliquent la fragilité valvulaire. Nous savons que dans certains cas, l'analyse de familles atteintes de prolapsus valvulaire mitral suggère une hérédité dominante (18). Les données de la littérature suggèrent qu'elle n'est en relation avec aucun gène du collagène, mais pourrait peut-être être en relation avec une anomalie des enzymes intervenant dans le processus complexe post-traductionnel du collagène. Cependant, toutes les déficiences enzymatiques de ce type sont récessives et, dès lors, incompatibles avec l'hérédité dominante rencontrée en clinique.

Notre observation d'un accroissement de l'ARNm pour la décorine suggère que ce petit protéoglycan riche en leucine pourrait être incriminé dans la fibrillogenèse anormale du collagène (24). Même si l'acide hyaluronique représente le glycosaminoglycan principal retrouvé au niveau de la spongiosa des valves myxoïdes, l'augmentation de production de décorine pourrait affecter la fibrillogenèse des collagènes de type I et

III, et des fibres élastiques. Nos résultats ne permettent toutefois pas de savoir s'il s'agit d'un facteur princeps dans le déclenchement de la dégénérescence myxoïde ou d'une conséquence secondaire de ce processus par l'intermédiaire des sollicitations mécaniques.

PROPOSITION D'UN SCHEMA PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'INSUFFISANCE MITRALE PAR DÉGÉNÉRESCENCE MYXOÏDE

Sur base de nos travaux et de la littérature, nous postulons que la dégénérescence myxoïde représente le «chemin final commun» d'une valve ou d'un segment de valve soumis à des contraintes mécaniques anormales. Celles-ci pourraient résulter d'un stress intrinsèquement anormal (surcharge en pression), d'une anomalie de composition des fibres de la matrice, d'un déficit de transmission des signaux mécaniques entre cellules interstitielles et matrice extracellulaire, ou enfin, d'une anomalie morphologique (anatomique) du support de la valve rendant compte d'un stress mécanique pathologique des feuillets. Dans la majorité des cas, le facteur causal n'est pas encore déterminé même si différentes observations que nous avons rappelées suggèrent une prédisposition génétique discrète qui rendrait la valve et ses cellules moins capables de réagir à des sollicitations mécaniques normales. Dans cette hypothèse, la dégénérescence myxoïde apparaîtrait principalement au niveau du segment médian de la valve postérieure qui est soumis aux contraintes mécaniques les plus importantes. C'est effectivement à ce niveau que l'on observe le plus souvent les processus de dégénérescence myxoïde et les dysfonctions valvulaires les plus significatives.

La réponse à un stress mécanique ou une perception anormale de ce stress au niveau des cellules interstitielles aboutirait au remaniement du tissu conjonctif valvulaire. Cette réaction s'apparenterait à l'observation faite sur les cartilages où un accroissement local de la pression induit une production de protéoglycans (25). Mutatis mutandis, l'augmentation des protéoglycans et glycosaminoglycans au niveau de la spongiosa pourrait être une façon de protéger les cellules de la valve des effets mécaniques des forces de compression. La littérature récente s'intéresse de très près à ce parallèle (26) et au fait que, comme les cartilages, le tissu valvulaire n'est pas vascularisé dans les conditions physiologiques. La présence de protéoglycans et certaines glycoprotéines de nature semblable à celles des cartilages pourrait en être la raison. Nous pensons que cette adaptation qui pourrait être transi-

toirement favorable porte en elle l'amorce de la déstructuration du tissu, peut-être par l'expression anormale de protéoglycans, parmi lesquels la décorine et d'autres que nous recherchons actuellement. Ceci entraînerait une fibrillogenèse anormale des fibres de collagène et élastiques qui, en fragilisant davantage le tissu, aboutirait à l'entretien d'un cercle vicieux. Dans ce scénario, les contraintes mécaniques exercées sur le tissu augmentent irrémédiablement avec l'apparition progressive, par l'élongation et la rupture de cordages, à une insuffisance mitrale qui ne fait qu'emballer le processus morbide (Fig. 3).

BIBLIOGRAPHIE

- Zak R.— Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Cir Res*, 1974, **35**, 17-26.
- Nag AC.— Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart : a fine structural analysis and distribution. *Cytobios*, 1980, **28**, 41-61.
- Eghabali M, Tomek R, Woods C, et al.— Cardiac fibroblasts are predisposed to convert into myocyte phenotype : specific effect of transforming growth factor β . *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**, 795-799.
- Caulfield JB, Borg TK.— The collagen network of the heart. *Lab Invest*, 1979, **40**, 364-372.
- Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, et al.— Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol*, 1992, **20**, 3-16.
- Pfeffer MA, Braunwald E.— Ventricular remodeling after myocardial infarction : experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 1990, **81**, 1161-1172.
- Jugdutt BI.— Prevention of ventricular remodeling post myocardial infarction : timing and duration of therapy. *Can J Cardiol*, 1993, **9**, 103-114.
- Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, et al.— Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodeling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res*, 1990, **67**, 23-34.
- Chiquet-Ehrismann R, Tannheimer M, Koch M, et al.— Tenascin-C expression by fibroblasts is elevated in stressed collagen gels. *J Cell Biol*, 1994, **127**, 2093-2101.
- Lambert CA, Soudant EP, Nusgens BV, Lapiere CM.— Pretranslational regulation of extracellular matrix macromolecules and collagenase expression in fibroblasts by mechanical forces. *Lab Invest*, 1992, **4**, 444-451.
- Bishop JE, Lindahl G.— Regulation of cardiovascular collagen synthesis by mechanical load. *Cardiovasc Res*, 1999, **42**, 27-44.
- Willems IE, Havenith MG, Smits JF, Daemen MJ.— Structural alterations in heart valves during left ventricular pressure overload in the rat. *Lab Invest*, 1994, **71**, 127-133.
- Quick DW, Kunzelman KS, Kneebone JM, Cochran RP.— Collagen synthesis is upregulated in mitral valves subjected to altered stress. *ASAIO J*, 1997, **43**, 181-186.
- Levy D, Savage D.— Prevalence and clinical features of mitral valve prolapse. *Am Heart J*, 1987, **113**, 1281-1290.
- Levine RA, Stathogiannis E, Newell JB, et al.— Reconsideration of echocardiographic standards for mitral valve prolapse : lack of association between displacement isolated to the apical four chamber view and independent echocardiographic evidence of abnormality. *J Am Coll Cardiol*, 1988, **11**, 1010-1019.
- Jaffe AS, Geltman EM, Rodey GE, Uitto J.— Mitral valve prolapse : a consistent manifestation of type IV Ehlers-Danlos syndrome. The pathogenic role of the abnormal production of type III collagen. *Circulation*, 1981, **64**, 121-125.
- Fornes P, Heudes D, Fuzellier JF, et al.— Correlation between clinical and histological patterns of degenerative mitral valve insufficiency : a histomorphometric study of 130 excised segments. *J Cardiovasc Pathol*, 1999, **8**, 81-92.
- Disse S, Abergel E, Berrebi A, et al.— Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome. 16p11.2-p12.1. *Am J Hum Genet*, 1999, **65**, 1242-1251.
- Nesta F, Leyne M, Yosefy C, et al.— New locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 13 : clinical insights from genetic studies. *Circulation*, 2005, **112**, 2022-2030.
- Radermecker MA, Colige A, Lambert CA, et al.— Increased mRNA expression of decorin in the prolapsing posterior leaflet of the mitral valve. *Int Cardiovasc Thorac Surg*, 2003, **2**, 389-394.
- Chandrasekhar S, Kleinman HK, Hassel JR, et al.— Regulation of type I collagen fibril assembly by link protein and proteoglycans. *Coll Relat Res*, 1984, **4**, 323-337.
- Lambert CA, Lapiere C, Nusgens BV.— An interleukin-1 loop is induced in human skin fibroblasts upon stress relaxation in a three-dimensional collagen gel but is not involved in the up-regulation of matrix metalloproteinase 1. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 23143-23149.
- Rabkin E, Aikawa M, Stone JR, et al.— Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation*, 1998, **98**, 331-338.
- Danielson KG, Baribault H, Holmes DF, et al.— Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility. *J Cell Biol*, 1997, **136**, 729-743.
- De Croos JN, Dhaliwal SS, Grympas MD, et al.— Cyclic compressive mechanical stimulation induces sequential catabolic and anabolic gene changes in chondrocytes resulting in increased extracellular matrix accumulation. *Matrix Biol*, 2006, **25**, 323-331.
- Lincoln JN, Lange AW, Yutzey KE.— Hearts and bones. Shared regulatory mechanisms in heart valve, cartilage, tendon, and bone development. *Developmental Biology*, 2006, **294**, 292-302.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M.A. Radermecker, Service de Chirurgie Cardiovasculaire et Thoracique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
email : mradermecker@chu.ulg.ac.be