

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2019

N° : 193

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

PAR

HEGER Joé

Né le 14/06/1989 au Luxembourg

**Prévalence et impact pronostique du Syndrome de
Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS) chez les patients porteurs d'un
rétrécissement aortique serré ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire
aortique percutané ou TAVI**

Président de thèse : Professeur Olivier Morel

Directeur de thèse : Docteur Benjamin Marchandot



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** : M. DORNER Marc
- **(1983-1988)** : M. MANTZ Jean-Marie
- **(1988-1994)** : M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** : M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** : M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Edition JUILLET 2019
Année universitaire 2018-2019

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO181	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Chérif P0181	NRP0 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 CS	* Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	ARNAUD Laurent P0188	NRP0 NCS	* Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Sélimak P0005	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEUX Rémy P0008	NRP0 Resp	* Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales * Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	RP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
	Mme BOEHI-BURGER Nelly P0016	NCS	* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	BONNOMET François P0017	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolion - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeire	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeire	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeire	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepeire	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeire	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (S) (T) P0056	S/nb Cons	* Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepeire	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Atshin P0062	RP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepeire	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0086	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeire	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raouf P0074	RP0 NCS	* Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeire	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeire	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		* Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAILHAC Benoît P0076	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepeire	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeire	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepeire	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepeire	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		* Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepeire	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (S) P0097	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepeire	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert P0100	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre * Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTTELU Jean-Philippe P0103	RP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0105	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SUMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAJUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatodigestif et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RIJCCI Roméo P0127	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0198	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Eric-André P0184	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	45.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepeire	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0145	NRP0 CS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0146	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <u>Hépatologie</u>
SIBILIA Jean P0148	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeire	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepeire	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil * Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine * Centre de Lutte contre le Cancer Paul Straus - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP0 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HF : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (3) (5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) -> 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) -> 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Amaud M0001		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre * Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		* Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies Infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies Infectieuses
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle		* Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cytile M0001		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0002		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		* Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERLINE Jocelyn M0012		* Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0018		* Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCÉF Ahmed Nassim M0017		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Diapo → 15.08.18)	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILIBETTI Denis M0025		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		* Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0035		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	45.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0088		* Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALX Thomas M0042		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	* Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		* Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Départ → 31.08.2018)		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		* Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0048		* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeyre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepeyre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
FENCREACH Ewan M0052		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFRAFF Alexander M0053		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOG Gilles M0057		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAWLJEVIC Mirjana M0058		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		* Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		* Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0088		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christèle M0069		* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		* Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		* Institut d'Immunologie / HC * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		* Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		* Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOGZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		* Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0198	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0198	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0080	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	F0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0207	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr BANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepieppe
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepieppe
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepieppe
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'audiologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepieppe
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie, Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi)Chine (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSIER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabriëlle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et Histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACGMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 95 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURO - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) -

45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements:

A Monsieur le Docteur Benjamin MARCHANDOT, directeur de thèse

Co-interne, sénior puis directeur de mon mémoire, je te remercie finalement d'avoir bien voulu diriger ma thèse. Sans toi, ce travail n'aurait pu voir le jour. Merci infiniment pour tes précieux conseils, ta disponibilité, le temps que tu m'as accordé, ton engagement et ta bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Olivier MOREL, président de thèse

Vous me faites l'honneur de présider ce jury après avoir dirigé mon mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour votre aide et bienveillance tout au long de mon internat. Je vous remercie de m'avoir permis de débiter en salle de cathétérisme interventionnel à vos côtés où j'ai beaucoup appris. J'espère pouvoir en profiter encore pendant mon clinicat.

A Monsieur le Professeur Patrick OHLMANN

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Merci pour votre disponibilité, votre aide et vos précieux conseils tout au long de mon internat. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Michel KINDO

Après avoir eu le privilège de travailler à vos côtés dans le service de chirurgie cardiaque pendant un semestre, vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie sincèrement.

A Madame le Docteur Floriane ZEYONS

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour ta disponibilité, ta bonne humeur et tes conseils en tant que sénior aux soins intensifs et bien évidemment aux EFNI. Tu m'as beaucoup appris et je t'en remercie.

Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe médicale avec qui j'ai eu l'honneur de travailler pendant les quatre dernières années, tout particulièrement :

Sébastien, Bogdan et Antje avec qui j'ai commencé à travailler en tant que néo-interne et avec lesquels j'ai pu finir mon internat en beauté. Vous m'avez fait découvrir la cardiologie interventionnelle et donné envie de pratiquer cette spécialité. Je vous remercie chaleureusement pour votre disponibilité, vos conseils, votre formation, l'autonomie que vous m'avez laissée et bien évidemment votre bonne humeur.

Ulun et Monsieur le Docteur Attali ainsi que tout le reste de l'équipe médicale des soins intensifs de cardiologie avec lesquels j'ai passé un semestre très enrichissant et formateur.

Madame le Professeur Jesel, Halim, Alexandre et Thomas qui m'ont fait découvrir la rythmologie et m'ont appris d'être autonome. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre formation.

L'équipe de chirurgie cardiaque avec qui j'ai eu l'honneur de travailler pendant un semestre dans une ambiance de travail irréprochable.

L'équipe de réanimation médicale du NHC, Monsieur le Professeur Mezziani, Madame le Docteur Kummerlen, Monsieur le Docteur Rahmani, Julie, Xavier, Alex, Hamid, Raphael et Yannick. J'ai pu profiter de votre rigueur et perfectionnisme professionnel. Je vous remercie pour votre formation et vos précieux conseils. Je garderai un très bon souvenir de mon semestre passé en réanimation médicale.

Madame le Docteur Petit-Eisenmann, c'est grâce à vous que j'ai pu progresser dans ma formation en échocardiographie. Merci pour vos conseils et votre disponibilité.

Merci à **l'équipe médicale du service de médecine vasculaire**. Même si je n'ai pu passer que trois mois dans votre service, vous avez essayé de m'apprendre les subtilités de cette spécialité.

A l'ensemble des équipes médicales, paramédicales et secrétaires des services de cardiologie du NHC : **l'USIC, les EFNI, le 1311, 1312, 1313, l'hôpital de jour et la cardiologie interventionnelle**. Un clin d'œil pour le 1314 où j'ai passé un mois...

Un grand merci à **l'équipe médicale et paramédicale de la Clinique de l'Orangerie** qui m'a accueilli en tant que très jeune interne et qui m'ont appris énormément de choses.

Je remercie de tout cœur **mes chers co-internes** avec lesquels j'ai eu le plaisir de partager ma vie les quatre dernières années à l'hôpital. Un clin d'œil à ceux avec qui j'ai partagé mon quotidien :

Marion, toujours disponible et (presque) toujours de bonne humeur (hors période de BIP). **Camille**, co-interne de choc pendant 4 ans, ta tête (+ casque blanc) va me manquer dans 2 mois, qui fera la vaisselle maintenant ? **Mathilde**, toujours souriante, de bonne humeur (et bavarde...) et **Stéphanie Huynh huynh** (j'attends toujours les boules coco...), merci pour tous les fous rires. Merci à **Caro et Jessica**, même si vous nous avez quittés pour rejoindre le soleil du sud, je garderai en souvenir les journées passées ensemble. **Ben**, encore un grand merci pour ton engagement dans les deux travaux qu'on a faits ensemble.

Et enfin, je remercie infiniment ma famille, **Papa, Maman**, mes trois frères, **Bob, Frédéric et Grégory** ainsi que mes **grands-parents** qui m'ont accompagné tout le long de mes études et se sont déplacés de loin pour pouvoir assister à la soutenance de cette thèse.

Finalement, ma merveilleuse copine **Steffi**, pour ton soutien, ton amour éternel (et la relecture de ce travail).

Liste des abréviations

ACCP :	American College of Chest Physicians
AT II :	Angiotensine II
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
BMP :	Protéine morphogénétique osseuse
CEC :	Circulation Extra Corporelle
CGR :	Concentré de globules rouges
CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
ETT :	Échocardiographie transthoracique
Euro SCORE :	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score
FEVG :	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
GB :	Globules blancs
GDF-15 :	Growth differentiation factor 15
HsCRP :	High sensitivity C-Reactive Protein
HVG :	Hypertrophie ventriculaire gauche
IFN α :	Interféron alpha
IFN- γ :	Interféron gamma
IL-x :	Interleukine x
LDL :	Lipoprotéine de basse densité
Lp(a) :	Lipoprotéine (a)
LPS :	Lipopolysaccharides
MAC :	Complexe d'Attaque Membranaire
MBL :	Mannose Binding Lectin protéine
MMP :	Métallo protéase matricielle
NF- κ B :	Nuclear factor kappa B
NLR :	Nucleotide oligomerization domain receptor
NO :	Monoxyde d'azote
NOS :	Oxyde nitrique synthase

NOX :	NADPH oxydase
O ₂ ⁻ :	Anion super oxyde
ONOO ⁻ :	Anion peroxydite
PAF :	Facteur d'activation plaquettaire
PAI-1 :	Inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1
PCT :	Procalcitonine
PMEA :	Poly-2-methoxyethylacrylate
PNN :	Polynucléaire neutrophile
PRR :	Pattern recognition receptor
RAC :	Rétrécissement aortique calcifié
RAo :	Rétrécissement aortique
RLO :	Radicaux libres dérivés de l'oxygène
RLR :	Rig-like receptor
RVA :	Remplacement valvulaire aortique
SCCM :	Society of Critical Care Medicine
SIRS :	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
SMA :	Surface-modifying additive
SOFA Score :	Sequential Organ Failure Assessment Score
STS-Score :	The Society of Thoracic Surgery Score
SVA :	Surface valvulaire aortique
TAVI :	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TCR :	Récepteur des cellules T
TGF- β :	Facteur de croissance transformant β
TLR :	Toll-like receptor
TNF α :	Facteur de nécrose tumorale- α
TXA ₂ :	Thromboxane A ₂
VES :	Volume d'éjection systolique

Table des matières

I.	Introduction.....	24
A.	Le rétrécissement aortique	26
1.	Généralités	26
2.	Définition du rétrécissement aortique serré.....	26
3.	Physiopathologie de la sclérose aortique.....	29
a)	Le développement de la sclérose aortique : un phénomène athérosclérose-like	30
b)	Le rôle de l'inflammation	31
c)	Le rôle de la fibrose, de la prolifération cellulaire et du remodelage	32
d)	L'ostéogenèse et la calcification de la valve aortique.....	33
4.	Stratégies thérapeutiques	34
a)	Invasives	35
b)	Non invasives	36
B.	L'inflammation	41
1.	Généralités	41
2.	Physiopathologie de la réponse inflammatoire	42
a)	La reconnaissance des stimuli exogènes	42
b)	Voies de signalisation	43
c)	Médiateurs de la cascade inflammatoire	44
C.	Le SIRS.....	51
1.	Définition du SIRS.....	51
2.	Prévalence du SIRS	53
3.	Physiopathologie du SIRS	53
4.	Critiques du SIRS	55
5.	Conséquences du SIRS.....	56
D.	L'inflammation dans le TAVI et le RVA chirurgical	57
1.	SIRS et chirurgie cardiaque.....	58
a)	Généralités	58
b)	Physiopathologie.....	59
2.	Impact et traitement du SIRS en chirurgie cardiaque	60
a)	Prévalence et pronostic	60
b)	Modalités techniques.....	61
c)	Les traitements anti-inflammatoires.....	63
3.	Revue de la littérature.....	69
a)	SIRS et RVA classique	69
b)	SIRS et TAVI	75
c)	CRP et TAVI.....	82
E.	Objectifs de l'étude	86
II.	Méthodologie	87
A.	Population de l'étude	87
1.	Critères d'inclusion.....	87
2.	Critères d'exclusion	87
B.	Plan expérimental de l'étude	87
1.	Type d'étude	87
2.	La procédure TAVI : caractéristiques procédurales.....	88
a)	Déroulement d'une procédure par voie transfémorale.....	88
b)	Bioprothèses utilisées	89
c)	Management anesthésique	89

C.	Les données recueillies	90
1.	Données cliniques	90
2.	Données échographiques.....	91
3.	Données biologiques.....	91
4.	Données périprocédurales	92
5.	Données sur le SIRS et l'inflammation	92
6.	Le suivi.....	93
D.	Objectifs de l'étude	94
E.	Critères de jugement	94
1.	Critères de jugement principaux.....	94
2.	Critères de jugement secondaires.....	95
a)	Saignements périprocéduraux	95
b)	La durée d'hospitalisation	96
F.	Méthode statistique	96
III.	Résultats	97
A.	Caractéristiques de la population	97
1.	Caractéristiques cliniques, échographiques et électrocardiographiques.....	98
2.	Caractéristiques procédurales.....	98
3.	Caractéristiques biologiques	99
B.	Le SIRS à 72 heures post TAVI	103
1.	Incidence	103
2.	Facteurs prédictifs.....	103
3.	Impact sur les critères de jugement principaux	105
4.	Impact sur les critères de jugement secondaires.....	107
C.	SIRS sévère à 72 heures post TAVI	108
1.	Incidence	108
2.	Impact sur les critères de jugement principaux	108
3.	Impact sur les critères de jugement secondaires.....	108
D.	Impact du pic de CRP en post TAVI immédiat	110
E.	Impact du pic de CRP 72 heures après TAVI	113
IV.	Discussion	115
A.	Incidence du SIRS.....	116
B.	Sexe et IMC	118
C.	Gradation du SIRS et morbi-mortalité.....	119
D.	Saignements périprocéduraux et transfusion de CGR	119
E.	Primo implantation de Pacemaker.....	120
F.	Impact de la protéine C réactive (CRP)	121
1.	Impact du pic précoce de CRP	121
2.	Impact du pic de CRP 72 heures après TAVI.....	123
V.	Limites.....	124
VI.	Conclusions	124
VII.	Références	126

Liste des figures :

Figure 1. Arbre décisionnel proposé par l'ESC dans l'évaluation initiale d'une sténose aortique	28
Figure 2. Processus physiopathologique de la sclérose valvulaire aortique.....	30
Figure 3. Tableau comparatif du processus physiopathologique de l'athérosclérose et de la sclérose valvulaire aortique	31
Figure 4. Pistes médicamenteuses dans la prise en charge de la sclérose valvulaire aortique	36
Figure 5. Mécanisme d'action des traitements hypolipémiants dans la sclérose aortique	38
Figure 6. Mécanismes d'action des traitements du métabolisme phosphocalcique dans la sclérose aortique	39
Figure 7. Mécanismes et niveaux d'action d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine	41
Figure 8. Voies de signalisation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires	43
Figure 9. L'activation et le rôle du complément dans l'inflammation	46
Figure 10. Relation entre l'inflammation et la coagulation.....	51
Figure 11. Représentation schématique de la physiopathologie du SIRS.....	55
Figure 12. Différentes phases de la réponse métabolique en postopératoire selon Cuthbertson et al.	59
Figure 13. Meta-analyse / Forrest plot sur la mortalité toute cause selon l'administration de corticoïdes en peropératoire	66

Figure 14. Impact du SIRS sévère sur la mortalité toute cause après RVA chirurgical ou TAVI.....	70
Figure 15. Impact du SIRS sévère après RVA chirurgical ou TAVI selon la présence ou l'absence d'un diabète.....	71
Figure 16. A gauche : Taux de C3b, fraction activée du complément après RVA chirurgical et TAVI. A droite, taux d'IL-6 après RVA chirurgical et TAVI	72
Figure 17. Profil inflammatoire selon l'absence ou la présence d'un SIRS à 48 heures d'un TAVI.....	76
Figure 18. Mortalité toute cause selon l'absence ou la présence d'un SIRS à 48 heures d'un TAVI.....	77
Figure 19. Impact du SIRS sur la mortalité toute cause après TAVI par voie fémorale ou apicale.....	79
Figure 20. Tableau récapitulatif de la prévalence du SIRS (≥ 2 critères) selon les différentes études et la population étudiée.....	81
Figure 21. Critère composite de mortalité toute cause ou AVC invalidant selon le taux basal de CRP.....	85
Figure 22. Diagramme de flux de l'étude	97
Figure 23. Courbe de Kaplan-Meier de la mortalité toute cause selon la présence ou l'absence d'un SIRS à 72 heures	105
Figure 24. Courbe de Kaplan-Meier de la mortalité toute cause selon la CRP en post TAVI immédiat.....	112

Liste des tableaux :

Tableau 1. Caractéristiques de base des patients avec et sans SIRS à 72h après TAVI	100
Tableau 2. Caractéristiques procédurales des patients avec et sans SIRS à 72h après TAVI.....	101
Tableau 3. Données biologiques pré et post TAVI des patients avec et sans SIRS à 72h	102
Tableau 4. Régression logistique selon COX avec analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs de SIRS à 72h après TAVI	104
Tableau 5. Impact du SIRS à 72h sur les critères de jugement principaux et secondaires	106
Tableau 6. Impact du SIRS sévère à 72h sur les critères de jugement principaux et secondaires	109
Tableau 7. Impact de la CRP en post procédure immédiat sur les critères de jugement primaires et secondaires	111
Tableau 8. Impact du pic de CRP à 72h sur les critères de jugement primaires et secondaires	114

I. Introduction

Le TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) a émergé ces dernières années comme une alternative thérapeutique indiscutable au remplacement valvulaire par voie chirurgicale chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique (Rao) serré symptomatique contre indiqués à la chirurgie, à haut risque chirurgical (1) à risque intermédiaire (2) et dernièrement à bas risque chirurgical (STS-PROM score < 4%) (3). L'essor de cette technique permet aujourd'hui d'afficher une très faible incidence de complications majeures dans les premiers mois suivant l'implantation associé à une diminution de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Les causes non cardiaques sont désormais le principal facteur prédictif de mortalité à long terme (4). Plusieurs scores de risque (EuroScore I (5), EuroScore II (6), STS-PROM (7)) ou bio marqueurs (8) ont été proposés pour évaluer la mortalité a priori. La problématique consiste désormais en l'identification de patients à haut risque résiduel malgré le succès technique de la procédure de type TAVI et l'orientation du patient vers une technique de référence entre le remplacement valvulaire aortique (RVA) chirurgical et le remplacement valvulaire aortique par voie percutanée, d'autant plus que des études récentes (3) (9) suggèrent une efficacité comparable en termes de survie et de morbidités entre les deux procédures.

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique ou SIRS, défini par des critères cliniques et biologiques consensuels (10) est un sujet de recherche florissant dans l'étude des maladies cardiovasculaires et de son impact pronostic dans les procédures de cardiologie interventionnelle et chirurgie cardiaque.

Étroitement liés à la réaction pro-inflammatoire générée par les procédures interventionnelles endovasculaires et à cœur ouvert, l'étiologie, le mécanisme et l'impact potentiel du SIRS ont été étudiés par de nombreuses équipes cardiologiques ou de chirurgie cardiaque.

En effet, différentes études ont pu montrer que le SIRS péri procédural, le SIRS sévère (11-12) et d'autres biomarqueurs de la modulation de l'inflammation systémique (13) sont associés à une augmentation de la morbi-mortalité cardiovasculaire précoce et tardive après remplacement valvulaire aortique par voie percutanée ou par voie chirurgicale.

Ce travail s'est attaché à (i) évaluer la prévalence du SIRS après réalisation d'un TAVI par voie fémorale ou aortique, (ii) évaluer l'impact pronostique du SIRS à court et long terme et enfin (iii) rechercher les potentiels facteurs prédictifs de SIRS chez les patients bénéficiant d'un TAVI.

A. Le rétrécissement aortique

1. Généralités

Le rétrécissement valvulaire aortique (Rao) est la valvulopathie acquise la plus fréquente dans les pays occidentaux et est devenu la principale indication à une chirurgie valvulaire ou une prise en charge interventionnelle parmi les cardiopathies valvulaires (14). Sa prévalence, en augmentation constante avec le vieillissement de la population, atteint 0,4% dans la population générale et jusqu' à 4-5% dans la population >65ans (15-17). Devant l'absence de traitement préventif validé sur le plan scientifique, des études démographiques suggèrent une incidence croissante sur les prochaines décennies avec une prévalence doublant voire triplant sur les prochaines cinquante années (16). La sclérose aortique, précurseur et phase préclinique du rétrécissement valvulaire aortique, est caractérisée par un remodelage progressif de l'appareil valvulaire et paravalvulaire consécutif à un phénomène complexe de fibrose et de calcifications entraînant un épaissement progressif des cusps et une réduction de la surface valvulaire aortique fonctionnelle (SVA). La prévalence de la sclérose aortique est actuellement estimée de 25% à 65 ans et pouvant atteindre jusqu'à 50% dans la population âgée > 75ans (15).

2. Définition du rétrécissement aortique serré

Devant une symptomatologie souvent atypique et tardive, l'échocardiographie transthoracique (ETT) est un élément clé du diagnostic, de l'évaluation de la sévérité et du suivi d'un patient atteint d'un Rao. L'ETT bidimensionnelle et l'étude hémodynamique grâce au Doppler confirme le diagnostic de Rao et contribue à l'évaluation pronostique et au suivi de la pathologie valvulaire aortique. Selon les recommandations actuelles des sociétés savantes et

une actualisation par *Baumgartner et al.*, on distingue 4 types de rétrécissement aortique serré (18-19) (*Figure 1*) :

- RAC serré à gradient élevé :
 - $SVA < 1 \text{ cm}^2$ ou $SVA_{\text{indexé}} < 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ avec
 - Un gradient moyen transvalvulaire $> 40 \text{ mmHg}$
- RAC serré bas débit / bas gradient à FEVG altérée :
 - $SVA < 1 \text{ cm}^2$ ou $SVA_{\text{indexé}} < 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ avec
 - Un gradient moyen transvalvulaire $< 40 \text{ mmHg}$
 - Associé à une FEVG $< 50\%$ et un $VES_{\text{indexé}} \leq 35 \text{ ml/m}^2$
- RAC serré bas débit / bas gradient à FEVG normale ou RAC paradoxal :
 - $SVA < 1 \text{ cm}^2$ ou $SVA_{\text{indexé}} < 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ avec
 - Un gradient moyen transvalvulaire $< 40 \text{ mmHg}$
 - Associé à une FEVG $\geq 50\%$ et un $VES_{\text{indexé}} \leq 35 \text{ ml/m}^2$
- RAC à débit normal / bas gradient :
 - $SVA < 1 \text{ cm}^2$ avec
 - Un gradient moyen transvalvulaire $< 40 \text{ mmHg}$
 - Associé à une FEVG $\geq 50\%$ et un $VES_{\text{indexé}} \geq 35 \text{ ml/m}^2$

Dans le cas du rétrécissement aortique bas débit / bas gradient à FEVG altérée, l'évaluation initiale en échocardiographie transthoracique classique doit être couplée à une échocardiographie de stress à la Dobutamine pour confirmer le diagnostic et apporter des éléments pronostiques (20). De même, la mesure du score calcique valvulaire par scanner cardiaque, en apportant des éléments diagnostiques et pronostiques à moyen et long terme (21), peut être couplée à l'évaluation échographique d'un rétrécissement aortique serré bas

débit / bas gradient avec une FEVG $\leq 50\%$, souvent difficile à évaluer en échocardiographie transthoracique conventionnelle. Les recommandations actuelles insistent sur le fait de répéter les mesures voire d'utiliser une approche multimodale, en particulier en présence d'un RAC à débit normal / bas gradient. En effet, il s'agit le plus souvent d'un RAC moyennement serré, avec des mesures hémodynamiques échographiques en faveur d'un RAC serré, lié à des mesures imparfaites.

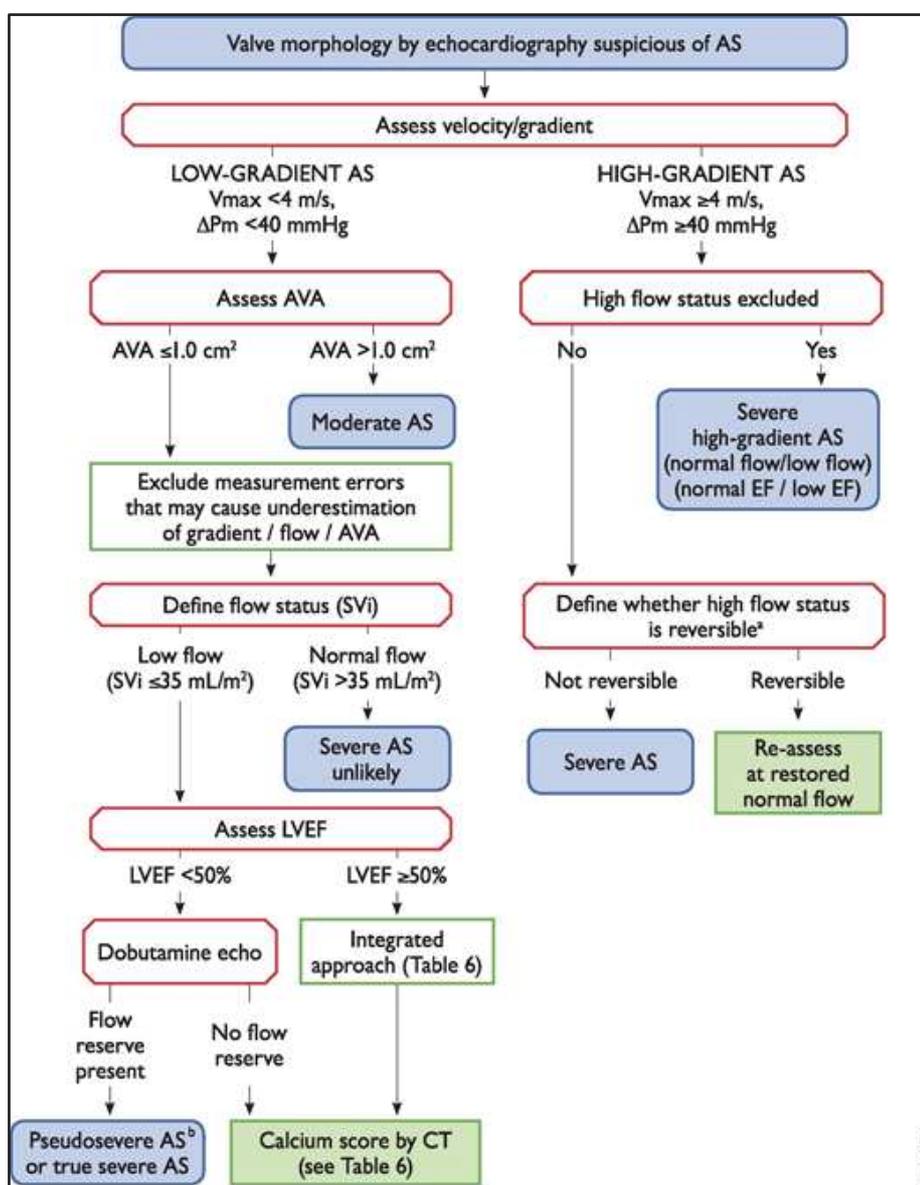


Figure 1. Arbre décisionnel proposé par l'ESC dans l'évaluation initiale d'une sténose aortique (18-19)

3. Physiopathologie de la sclérose aortique

L'appareil valvulaire aortique normal se compose de 3 cusps, constituées de fines strates de tissu fibroblastique, fibres de collagène et d'élastine. L'ensemble est recouvert par une monocouche de cellules endothéliales (22) et micro-vaisseaux intra-valvulaires (23). La matrice interstitielle d'une valve aortique saine se compose principalement de fibroblastes et de quelques cellules musculaires lisses. Dans le rétrécissement aortique calcifié (RAC), les cusps de la valve aortique deviennent progressivement épaissies, rigides et calcifiées par des mécanismes impliquant des facteurs biochimiques, humorales et génétiques.

La sténose aortique a longtemps été considérée comme un processus passif et dégénératif lié à une calcification valvulaire progressive liée à l'âge. A ce jour, la physiopathologie du rétrécissement valvulaire aortique a été identifiée comme un processus biologique complexe, actif avec une série de mécanismes biologiques finement régulés sur le plan moléculaire.

Trois mécanismes principaux définissent à ce jour le développement et la progression de la sclérose aortique, avec une chronologie bien définie (15) (24-26) (*Figure 2*) :

- i) La phase initiale, initiée par un dommage endothélial et se caractérisant par un processus inflammatoire actif. De nombreuses études histopathologiques ont démontré que le développement et la progression d'une sclérose aortique est un processus inflammatoire actif qui partage des similitudes avec l'athérosclérose vasculaire.
- ii) La phase intermédiaire avec prolifération, fibrose et remodelage cellulaire et de la matrice extracellulaire.
- iii) La phase tardive ou évoluée avec sur le plan microscopique, ostéoblastogénèse, ostéoclastogénèse et néo vascularisation conduisant à un processus calcifiant actif avec comme conséquence un remodelage calcifié de la valve aortique.

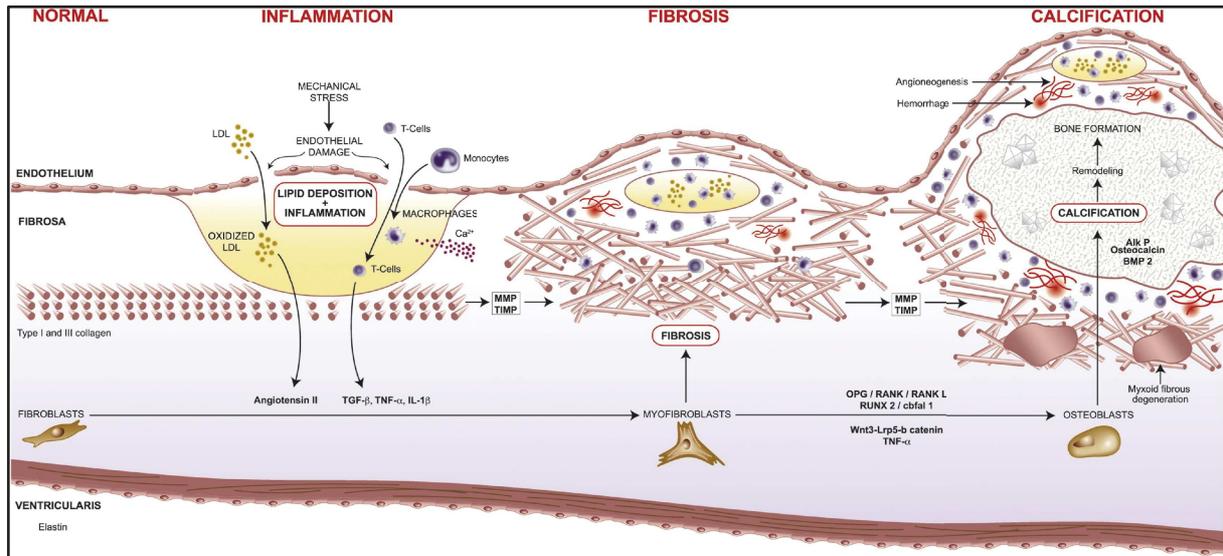


Figure 2. Processus physiopathologique de la sclérose valvulaire aortique (25)

a) Le développement de la sclérose aortique : un phénomène athérosclérose-like

Le développement d'un RAO partage des facteurs de risque communs avec la maladie athéromateuse comme l'âge, l'hypertension, le tabagisme, le diabète, la dyslipidémie et le syndrome métabolique (27-30).

L'athérosclérose est un processus multifactoriel impliquant un processus inflammatoire, dépôts de lipides, prolifération de cellules musculaires lisses, dysfonction endothéliale et remodelage de la matrice extra cellulaire. De nombreuses voies de signalisation cellulaire sont interconnectées au premier rang desquelles ; cytokines, molécules pro-inflammatoires et voie du monoxyde d'azote (NO). Ce dernier joue un rôle clef dans la régulation de la fonction endothéliale (31-32).

La voie du NO est le principal régulateur de l'homéostasie vasculaire. Elle s'oppose aux effets vasoconstricteurs et inhibe l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL). Une anomalie de sa production entraîne un défaut de vasodilatation endothéliale et favorise une élévation du niveau de stress oxydatif.

L'athérosclérose et la sclérose aortique ont une physiopathologie analogue avec la succession progressive de différentes phases d'évolution, étroitement interconnectées (Figure 3).

	Aortic Stenosis	Atherosclerosis
Initiating event	Increased mechanical stress and reduced shear stress causing endothelial damage	Increased mechanical stress and reduced shear stress causing endothelial damage
Predominant cell types	Macrophages and T helper cells Valve interstitial cells Myofibroblasts Osteoblasts	Macrophages and T helper cells Foam cells Vascular smooth muscle cells
Early pathology	Oxidized lipid deposition, inflammation	Oxidized lipid deposition, inflammation, foam cells
Later pathology	Calcification and fibrosis predominate Neovascularization and hemorrhage	Lipid deposition and pools, inflammation, and calcification Neovascularization and hemorrhage
Disease progression	Fibrosis, calcification, and hemorrhage	Lipid deposition and pools, inflammation, plaque rupture, and thrombosis
Mechanism of adverse events	Progressive valve rigidity due to calcification and fibrosis Decompensation of the hypertrophic response	Plaque rupture due to lipid-rich pool, inflammatory infiltrate, and thin fibrous cap Intravascular thrombosis

Figure 3. Tableau comparatif du processus physiopathologique de l'athérosclérose et de la sclérose valvulaire aortique (25)

b) Le rôle de l'inflammation

Le processus de sclérose aortique est initié par une effraction mécanique de l'endothélium valvulaire avec perte d'intégrité suite à des stimuli mécaniques et altération des forces de cisaillement (« shear stress »), formant ainsi une porte d'entrée directe aux lipides circulants avec essentiellement les lipoprotéines de basse densité (LDL). La perte de l'homéostasie endothéliale et l'oxydation des lipoprotéines au sein de la matrice extracellulaire valvulaire créent une réaction cytotoxique et inflammatoire locale avec infiltration de cellules inflammatoires, essentiellement lymphocytaires et monocytaires. Ces dernières se

différencient en macrophages et libèrent des médiateurs pro-inflammatoires (25). Il en résulte une activation locale de la cascade inflammatoire par la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, essentiellement de la voie des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques telles que le facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), facteur de nécrose tumorale- α (TNF α), l'angiotensine II (AT II), l'interleukine 1b (IL-1b) et autres cytokines pro-inflammatoires, stimulant l'inflammation locale et impliquées dans le processus de progression de la sclérose aortique par le biais de la fibrose et de l'ostéogénèse (33). Finalement, la réaction inflammatoire locale est soutenue par le développement d'une néo-vascularisation par le biais de l'angiogénèse.

Le rôle pivot de la réaction inflammatoire locale dans les stades précoces de la sclérose valvulaire a été évoqué dès la mise en évidence d'une concentration sérique augmentée de protéine C réactive chez une population de patients atteints d'un rétrécissement aortique (34). De même, en imagerie non invasive, des études plus récentes se sont intéressées à la fixation du marqueur radioactif fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), en imagerie de tomographie à émission de positons (TEP), marqueur étroitement lié à l'activité macrophagique et donc de l'inflammation. La fixation du marqueur a déjà fait ses preuves dans l'évaluation de l'inflammation dans l'athérosclérose aortique et carotidienne (35). Les patients avec une sclérose aortique avaient une fixation plus intense que le groupe contrôle et ce de façon croissante, parallèlement à la progression de la pathologie valvulaire (36-37).

c) Le rôle de la fibrose, de la prolifération cellulaire et du remodelage

La progression de la sclérose aortique est caractérisée par un épaississement des feuillets aortiques lié sur le plan microscopique à une accumulation de tissu fibrotique et un remodelage de la matrice extracellulaire valvulaire. Une sous-population des cellules fibroblastiques, naturellement présentes dans le tissu valvulaire, va se différencier en

myofibroblastes sous l'action de cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. Les myofibroblastes néoformés sont responsables de la fibrose accélérée et de la désorganisation tissulaire au sein de la matrice extracellulaire sous l'action des métalloprotéases matricielles (MMP). La libération de cytokines par les cellules inflammatoires telles que le facteur de croissance transformant $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), le facteur de nécrose tumorale- α (TNF α) et l'angiotensine II (AT II) augmente la production locale de MMP, entraîne la formation d'une néo-matrice extracellulaire et conduit à l'apoptose cellulaire (38-39). Ce phénomène est à l'origine du remodelage, de la fibrose et de la minéralisation de la matrice valvulaire. Enfin, le processus de calcification finale est assuré par l'activation des ostéoclastes et ostéoblastes.

d) L'ostéogénèse et la calcification de la valve aortique

La calcification, étape finale dans le développement du rétrécissement aortique et étroitement liée à la sévérité de la sclérose aortique, est un domaine d'étude préclinique à fort potentiel pronostic. Déjà présente à minima au stade précoce, la calcification de la valve aortique progresse parallèlement à l'évolution du rétrécissement aortique. Le médiateur initial est la différenciation des myofibroblastes en ostéoblastes par différentes cascades de signalisation et sous l'action de cytokines pro-calcifiantes au sein de la matrice extracellulaire.

Les voies de signalisation décrites dans la littérature et proches de l'ostéogénèse osseuse sont essentiellement la voie de signalisation Notch par l'action de la protéine BMP, cytokine pro-calcifiante appartenant à la superfamille des facteurs de croissance transformant bêta (TGF- β), surexprimée dans la sclérose aortique et la voie de signalisation du récepteur activateur de NF-kB (RANK), son ligand (RANKL) et le récepteur soluble de RANKL ostéoprotégérine (OPG). L'ostéoclastogénèse est induite par la liaison de RANKL à son récepteur RANK alors que l'OPG, en s'opposant à la liaison RANK-RANKL, stimule l'ostéogénèse et bloque la différenciation en ostéoclaste (40).

Les ostéoblastes, sous l'action de nombreux facteurs d'ostéogenèse, vont enclencher le processus de calcification valvulaire, faisant intervenir des cytokines pro-calcifiantes proches de l'ostéo-formation avec calcification progressive de la néo matrice extracellulaire entraînant une restriction du jeu valvulaire, aboutissant à un RAC serré, tout d'abord asymptomatique puis symptomatique avec une augmentation parallèle de la morbi-mortalité (41).

Aux vues de l'association intime liant le degré de calcification valvulaire et la sévérité hémodynamique du Rao, l'évaluation du degré de calcification valvulaire par méthode scannographique, via le score calcique valvulaire fait à ce jour partie intégrante de l'approche diagnostique d'un rétrécissement aortique bas débit/bas gradient et est un facteur pronostique indépendant dans le rétrécissement aortique (22) (42).

4. Stratégies thérapeutiques

La prise en charge actuelle du rétrécissement aortique serré symptomatique consiste en un remplacement valvulaire aortique par voie chirurgicale (RVA) ou percutanée (TAVI). Néanmoins, la majorité des patients avec un rétrécissement aortique est asymptomatique ou ne présente pas les critères nécessaires à une éligibilité au remplacement valvulaire aortique. De nombreuses études ont évalué le bénéfice de diverses stratégies médicamenteuses afin de prévenir voire ralentir la progression à bas bruit de la sténose aortique chez des patients asymptomatiques.

a) Invasives

La prise en charge thérapeutique invasive du RAC serré repose sur une décision collégiale associant l'équipe médicochirurgicale (*'Heart Team'*), le patient et sa famille. Selon les recommandations européennes de 2017, le remplacement valvulaire aortique s'adresse aux patients présentant (classe de recommandation I) :

- un RAo serré symptomatique
- un RAo serré asymptomatique avec une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche définie par une FEVG inférieure à 50%
- un RAo serré asymptomatique avec un test d'effort mettant en évidence des symptômes rattachés au RAo
- un RAo serré et en attente d'une chirurgie cardiaque (pontage aorto-coronarien, chirurgie valvulaire ou de l'aorte ascendante).

Le remplacement valvulaire aortique, Gold standard dans la prise en charge du rétrécissement aortique serré, consiste soit en un remplacement valvulaire aortique biologique ou mécanique par voie chirurgicale ou l'implantation d'une endoprothèse par voie percutanée (TAVI), par voie fémorale ou aortique. Le choix du type de procédure et de la voie d'abord doit prendre en compte les caractéristiques cardiaques et extracardiaques du patient, le risque chirurgical individuel évalué à l'aide de scores prédictifs (5-7) par la Heart Team, l'expérience locale et la faisabilité du TAVI selon l'anatomie du patient. Actuellement, le TAVI est supérieur quant à la mortalité au traitement médical seul chez les patients atteints d'un Rao serré et inopérables (1), non inférieur ou supérieur à la chirurgie cardiaque conventionnelle chez les patients à haut risque chirurgical (43-44) et non inférieur à supérieur si la voie d'abord fémorale est accessible chez les patients à risque intermédiaire (2)(45). Une étude évaluant la sécurité et les résultats à long terme du TAVI dans une population à bas risque chirurgical est

actuellement en cours. Les premiers résultats montrent une réduction significative de la morbi-mortalité à un mois et à un an en faveur du TAVI (3).

b) Non invasives

A ce jour, il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace pour ralentir la progression de la sclérose valvulaire aortique. Plusieurs pistes médicamenteuses ont cependant été étudiées (46) (Figure 4).

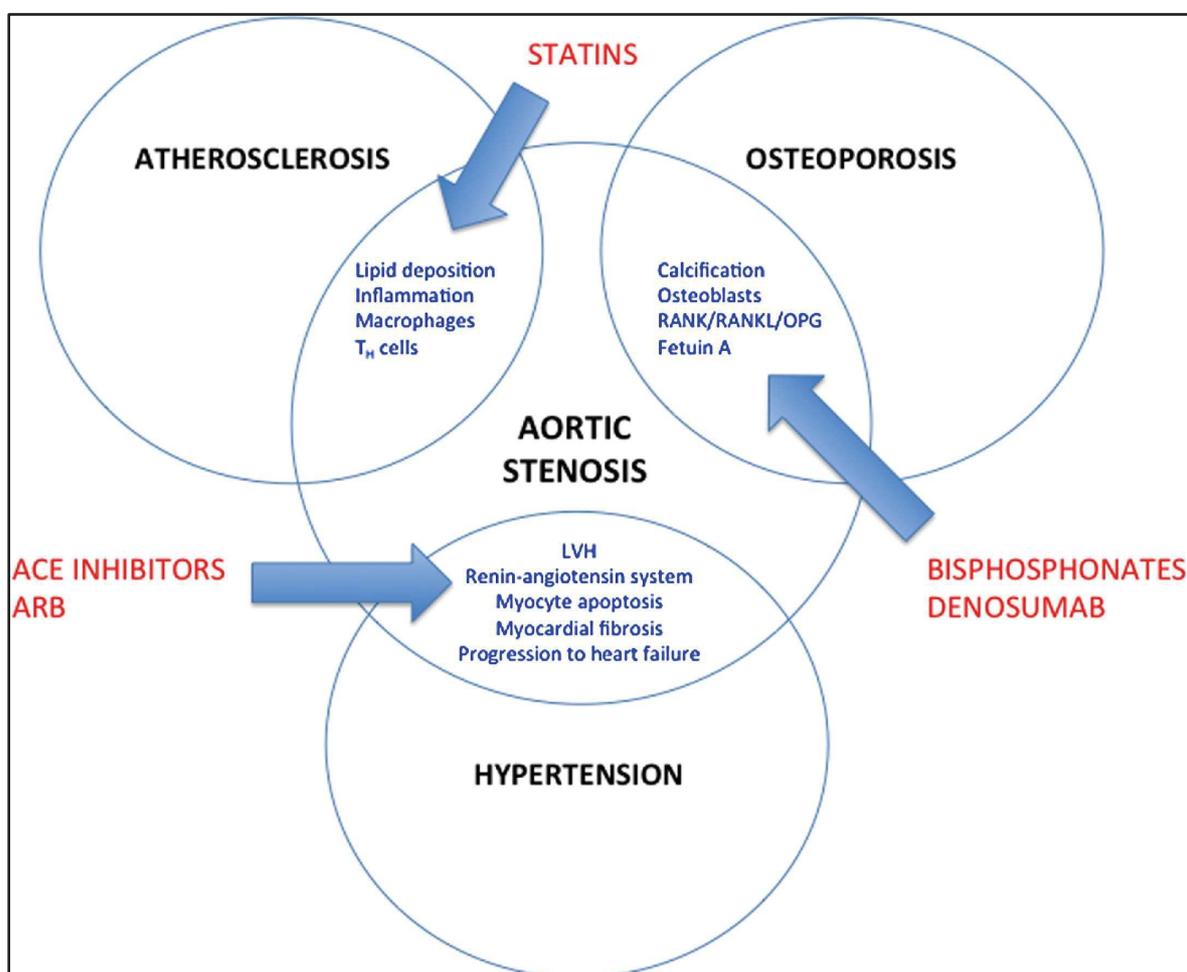


Figure 4. Pistes médicamenteuses dans la prise en charge de la sclérose valvulaire aortique (25)

(1) Statines et traitement hypolipidémiant

L'athérosclérose et la sclérose valvulaire aortique partagent les mêmes facteurs de risque et une physiopathologie commune. Elles sont caractérisées par un dommage endothélial, le dépôt lipidique dans la matrice extracellulaire avec néo angiogenèse et une inflammation locale. Le traitement par statine, par son effet hypolipidémiant et anti-inflammatoire, bien validé dans la prise en charge de l'athérosclérose, a été étudié de façon explicite dans la prise en charge du rétrécissement aortique. Les premières études, observationnelles et rétrospectives montraient des résultats intéressants avec une diminution de l'incidence de RAO et une progression moins rapide chez les patients sous statines (47-48). Ces résultats ont finalement été infirmés par plusieurs études prospectives qui montrent que le traitement par statine n'a pas d'impact sur la morbi-mortalité dans la prise en charge du RAO, ni sur la progression de la sténose valvulaire à long terme (49-50). Le traitement par statine n'est donc actuellement pas recommandé dans la prise en charge de la sténose aortique (16). Cette discordance d'efficacité souligne la complexité de la physiopathologie du rétrécissement valvulaire, au-delà de l'athérosclérose avec probablement une importance prédominante des calcifications valvulaires (*Figure 5*).

Récemment a été mis en évidence une association entre le taux de lipoprotéine (a) (Lp(a)) et le RAO avec l'identification d'un génotype à haut risque (51) suggérant un lien de causalité entre la concentration plasmatique de Lp(a) et la progression de la sclérose aortique (52). Des études évaluant des traitements capables de baisser le taux de Lp(a) circulants dans le RAO sont actuellement en cours (53).

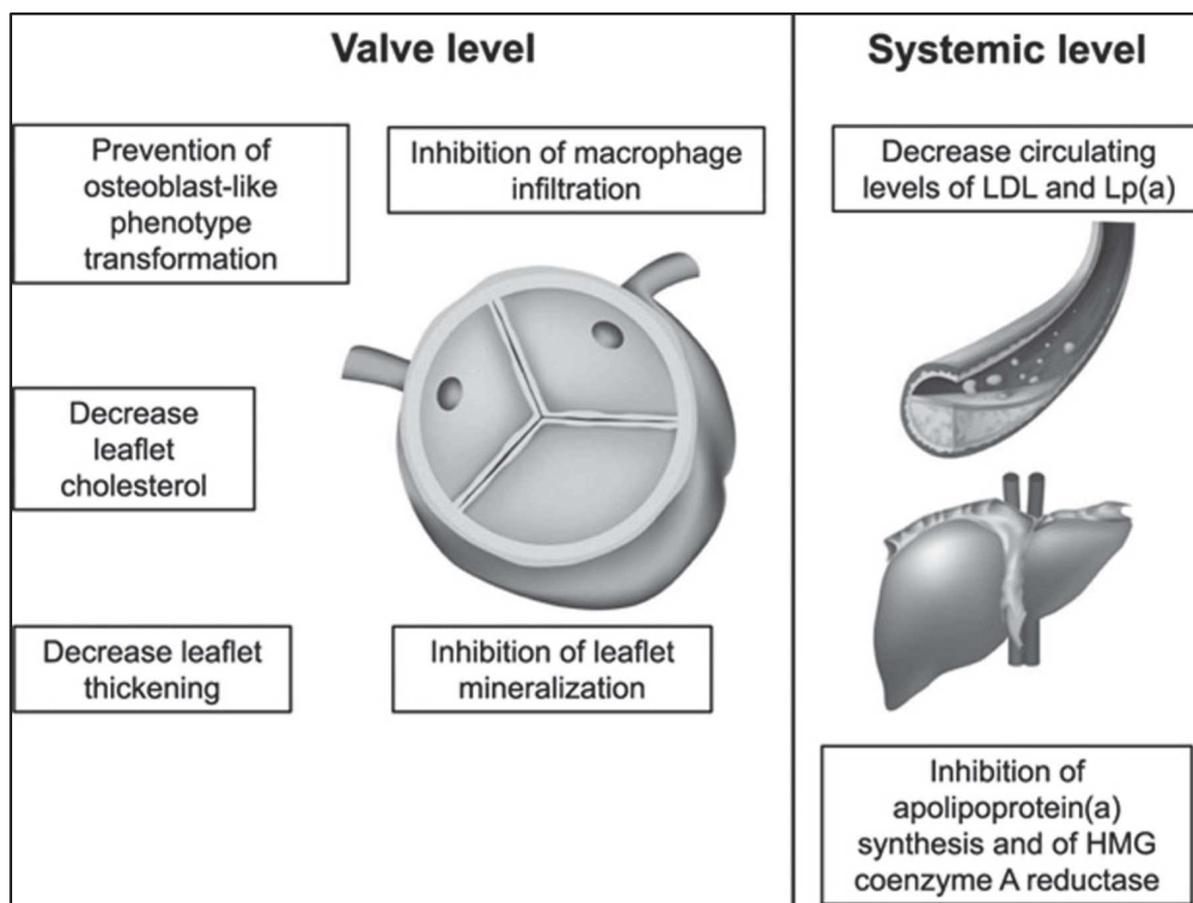


Figure 5. Mécanisme d'action des traitements hypolipidémiants dans la sclérose aortique (46)

(2) Médicaments du métabolisme phosphocalcique

Des études concernant d'autres pistes médicamenteuses, avec en particulier, le traitement de l'étape évolutive de l'ostéogénèse valvulaire, sont actuellement en cours. En effet, compte tenu de l'impact pronostique des calcifications valvulaires évaluées par tomодensitométrie, cette piste thérapeutique promet une approche prometteuse (42) (Figure 6). Certaines études ont démontré que le degré de calcification au niveau vasculaire est inversement associé à la densité osseuse. Une faible densité osseuse augmente les dépôts de calcaire au niveau vasculaire. Par conséquent, par analogie aux calcifications vasculaires, l'apparition et la progression de la sclérose aortique seraient étroitement liées à la masse osseuse (54). L'hypothèse qu'en augmentant de façon significative la masse osseuse, on prévienne ou

ralentisse l'installation des calcifications valvulaire aortique est actuellement testée dans différentes études.

Des anticorps monoclonaux inhibant la voie de signalisation du RANK (Denosumab), traitement validé dans la prise en charge de l'ostéoporose, ralentissent la calcification valvulaire en s'opposant à l'ostéogénèse valvulaire dans des modèles expérimentaux (55).

De même, le traitement par biphosphonates est actuellement étudié dans la prise en charge de la sclérose valvulaire pour ses effets anti-inflammatoires, hypolipémiants et s'opposant à l'ostéogénèse donc à la calcification valvulaire aortique. Aucun traitement n'a à ce jour montré son efficacité dans la prévention ou réduction du niveau de calcifications valvulaires.

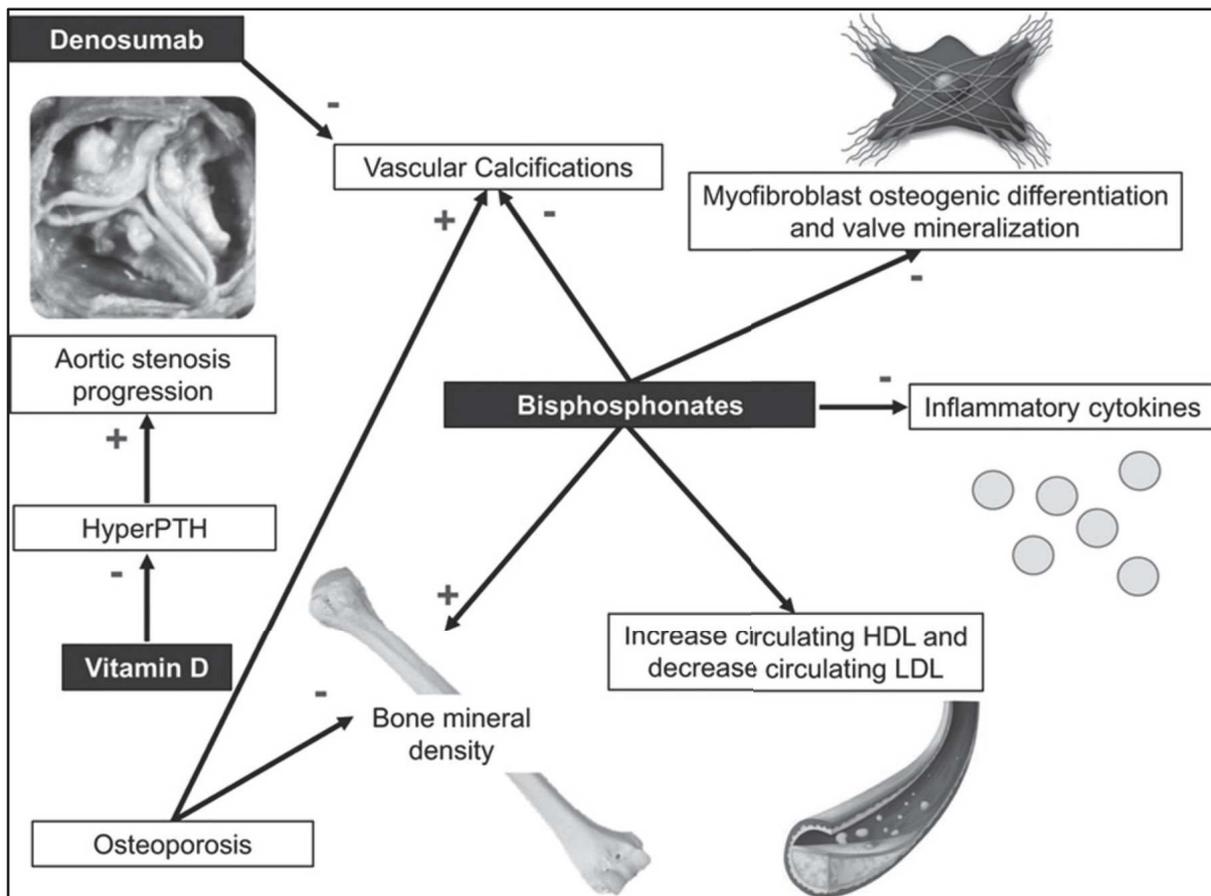


Figure 6. Mécanismes d'action des traitements du métabolisme phosphocalcique dans la sclérose aortique (46)

(3) Traitement antihypertenseur et bloqueur du système rénine- angiotensine

Les traitements antihypertenseurs ont longtemps été considérés comme inutiles voire délétères dans la prise en charge du RAo par la baisse de la post charge systémique qui peut induire une hypotension artérielle diastolique avec défaut de perfusion coronaire. Actuellement, les traitements antihypertenseurs, par leur mécanisme s'opposant à la post charge ventriculaire gauche et par conséquent l'installation de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) jouent un rôle important dans la prise en charge du RAo (Figure 7). L'hypertrophie ventriculaire gauche est considérée comme un facteur indépendant de mortalité dans le rétrécissement aortique (56). Le bénéfice clinique d'un contrôle tensionnel, s'opposant au remodelage fibrotique lié à l'hypertrophie ventriculaire gauche, a été validé par plusieurs études avec notamment la notion d'impédance valvuloartérielle, mesure combinée de la pression artérielle systolique et du gradient moyen trans-valvulaire et facteur indépendant associé à la morbi-mortalité dans le RAo (57). Le traitement antihypertenseur le mieux validé par ses bénéfices cliniques est le traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine. Dans des études expérimentales, les effets sont multiples avec sur le plan valvulaire, une diminution de l'inflammation locale par inhibition de la production d'AT2 et une progression moins rapide de la sclérose aortique (58). Sur le plan systémique, le traitement entraîne une réduction de la post-charge qui s'accompagne d'une réduction de l'HVG et du remodelage ventriculaire.

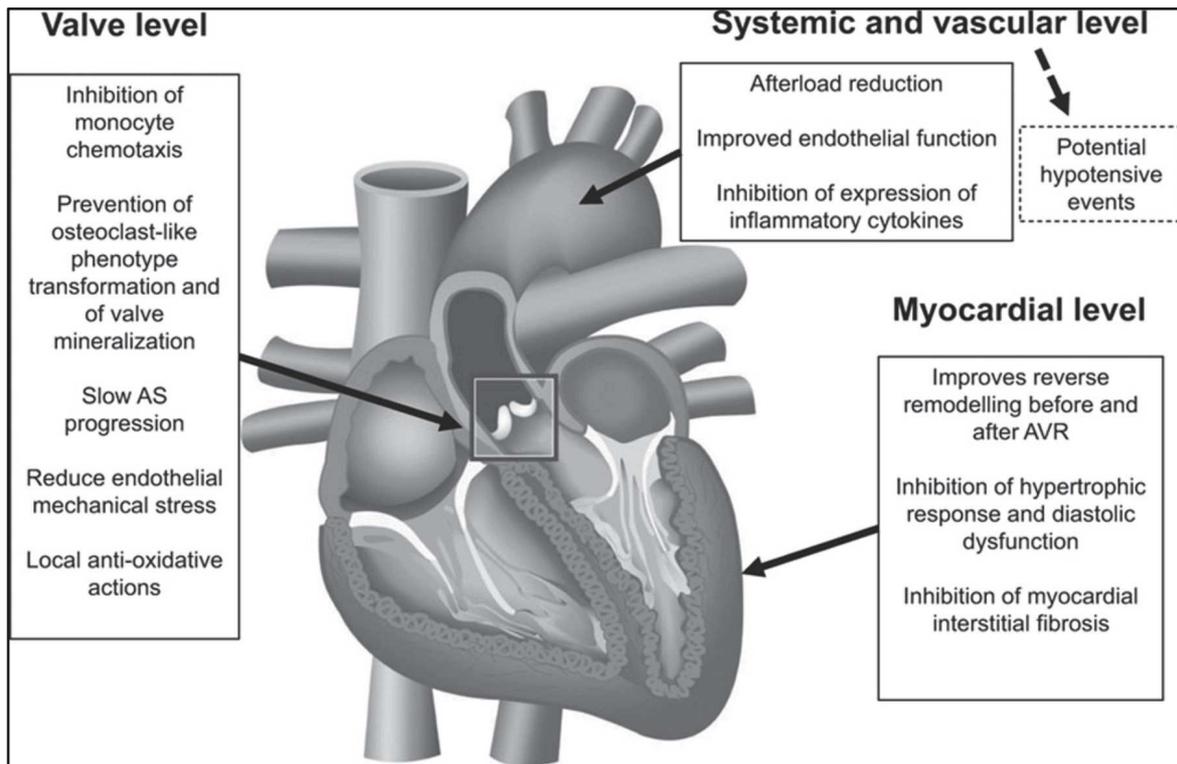


Figure 7. Mécanismes et niveaux d'action d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine (46)

B. L'inflammation

1. Généralités

La capacité innée de l'organisme de se défendre suite à une agression extérieure est basée sur trois éléments principaux : la barrière vers l'extérieur, un système de réponse non spécifique envers des pathogènes et un système de réponse spécifique, antigène dépendant. L'inflammation constitue la réponse initiale, non spécifique, suite à une lésion tissulaire mécanique, chimique ou microbiologique. La réponse inflammatoire est une réponse adaptative, finement régulée par des réactions en boucle, humorale et cellulaire qui implique de nombreux facteurs : la voie du complément, le système kinine, la coagulation, la fibrinolyse et l'activation de cellules phagocytaires et endothéliales. La finalité ultime de l'inflammation consiste à l'élimination du pathogène avec retour à l'homéostasie initiale (59-

61). Bénin et bénéfique si contrôlé et local, le processus inflammatoire peut devenir nocif s'il est mal contrôlé ou généralisé avec comme résultante des dysfonctions d'organes. L'équilibre et le contrôle local de l'inflammation sont régulés par des médiateurs anti-inflammatoires, visant à contrôler l'extension de l'inflammation.

La réponse inflammatoire est associée au système immunitaire, divisé en deux branches interconnectées, l'immunité innée ou non spécifique et l'immunité adaptative ou spécifique. Dans le cadre du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) intervient essentiellement l'immunité innée.

2. Physiopathologie de la réponse inflammatoire

Sur le plan biologique, l'inflammation est caractérisée par quatre événements majeurs : la vasodilatation avec comme conséquence une augmentation de la perméabilité microvasculaire, l'activation cellulaire et la coagulation. Classiquement, on définit quatre étapes dans l'inflammation : la reconnaissance des stimuli, le recrutement de cellules, l'élimination du pathogène et finalement le retour à l'homéostasie.

a) La reconnaissance des stimuli exogènes

Le début du processus inflammatoire est initié par les cellules de l'immunité innée, première ligne de défense, avec reconnaissance des stimuli exogènes ou endogènes par les cellules de l'hôte grâce à des récepteurs spécifiques : les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires ou pathogènes (PRR ; *Pattern recognition receptor*). Parmi les PRR, on retrouve les récepteurs de type Toll (TLR ; *Toll-like receptor*) identifiant des pathogènes extracellulaires, les récepteurs de type NOD (NLR ; *Nucleotide oligomerization domain receptor*) identifiant des pathogènes intracellulaires, et les récepteurs RLR (*rig-like receptor*) identifiant essentiellement des composantes virales. Les signaux exogènes infectieux, motifs

moléculaires associés aux pathogènes (PAMP ; *pathogen-associated molecular pattern*) ou endogènes, non infectieux, motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMP) sont reconnus par la cellule de l'immunité innée par le récepteur PRR engendrant la cascade inflammatoire initiale puis contribuent à l'activation de la réponse immunitaire adaptative (62-63).

b) Voies de signalisation

L'engagement des PRR (TLR, NLR et RLR) entraîne l'activation du facteur de transcription nucléaire factor kappa B ($NF-\kappa B$) et l'expression subséquente de multiples gènes de la cascade inflammatoire, responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires (*Figure 8*). L'activation des NLR conduit au recrutement d'un complexe multi-protéique dénommé inflammasome, déclenchant la maturation de la pro-interleukine-1 β en Interleukine-1 β mature (64-65). Ces voies de signalisation initient par conséquent, par l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation, une réponse inflammatoire non spécifique, localisée et limitée, visant à éradiquer l'agent pathogène.

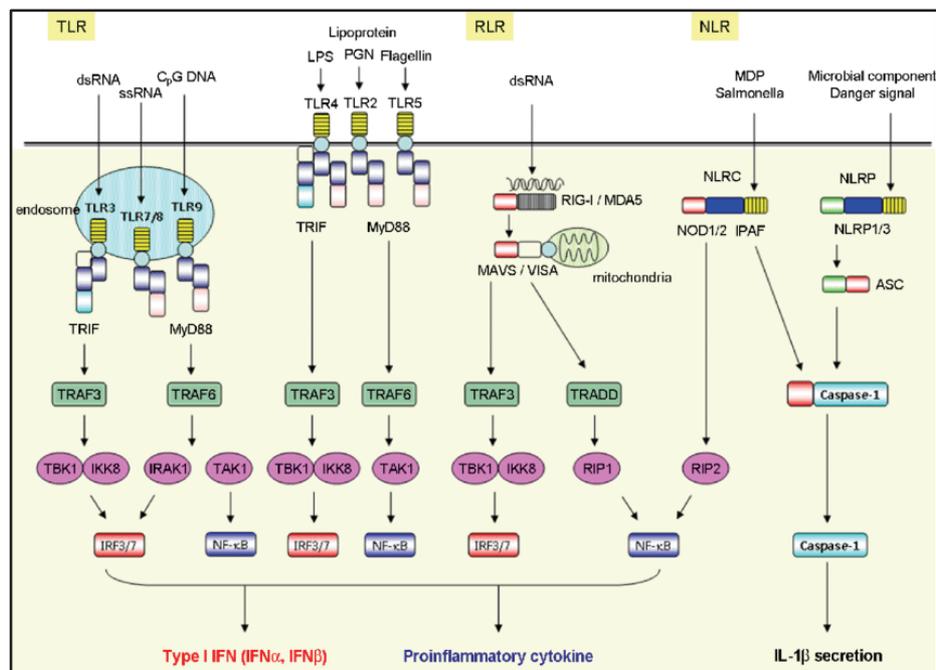


Figure 8. Voies de signalisation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) (64)

c) Médiateurs de la cascade inflammatoire

(1) Médiateurs humoraux

- Cytokines

Les cytokines sont des polypeptides de signalisation cellulaire qui agissent à distance sur d'autres cellules et déclenchent des activités spécifiques selon leurs cibles. Elles agissent selon un mode paracrine, endocrine ou autocrine (66). Présentes à des quantités très limitées à l'état basal, la réponse inflammatoire initiale est associée à une libération importante de cytokines inflammatoires, souvent transitoire, avec en première ligne :

- $TNF\alpha$, sécrété par les monocytes, les mastocytes et les lymphocytes-T suite à l'activation par le pathogène. Il a des activités pro-inflammatoires, entretient sa propre production et est responsable, par l'activation de cellules inflammatoires, de la sécrétion d'un grand nombre d'autres médiateurs tels que d'autres cytokines, chémokines et enzymes protéolytiques. A haute concentration, il a un effet vasodilatateur et procoagulant par son action sur l'endothélium vasculaire (63).
- L'IL-1b l'IL-6, Interleukines pro-inflammatoires, sécrétées par les leucocytes, elles activent entre autres la production de protéine C-réactive et de fibrinogène par une activation hépatocytaire (66).

Les autres principales cytokines pro-inflammatoires sont notamment IL-12, IL-18 et l'interféron gamma ($IFN-\gamma$). Sous l'action des cytokines, les différents types cellulaires de l'inflammation produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres et des chémokines, dont l'IL-8, la principale chémokine pro-inflammatoire (67). Afin d'atténuer les effets systémiques de l'inflammation et pour empêcher une dissémination de l'inflammation, des médiateurs anti-inflammatoires sont libérés, parallèlement à la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires. L'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, le

facteur de croissance transformant (TGF β) et l'interféron alpha (IFN α) constituent le «quintette» de cytokines anti-inflammatoires. Elles doivent leur classification à leur capacité d'inhiber la production d'IL-1, de TNF, d'IL-6, d'IL-8 et de s'opposer à la réaction pro-inflammatoire par feedback négatif.

- **Le système du complément**

Le système du complément est constitué d'une cinquantaine de protéines sériques circulantes et fait partie de l'immunité innée. L'activation du système du complément dans l'inflammation peut être initiée par des complexes immuns (voie classique), par des oligosaccharides microbiens (voie des lectines par le mannose binding lectin protéine (MBL)) ou par divers composants de surface des pathogènes (voie alterne) convergeant au niveau de l'activation de C3 (*Figure 9*). L'activation du complément par une des trois voies aboutit à la formation de composants protéiques tels que C3b ou C4b, nécessaires à la phagocytose, ainsi qu'au complexe d'attaque membranaire (MAC) C56789, contribuant à l'élimination du pathogène. La génération d'anaphylatoxines C3a et C5a entretient l'inflammation par l'augmentation de la perméabilité capillaire (action directe endothéliale), par la libération de médiateurs chimiotactiques, l'amplification de la production de cytokines pro-inflammatoires et par la libération d'histamine par les mastocytes et basophiles. Finalement, le système du complément interagit étroitement avec le système de coagulation (68).

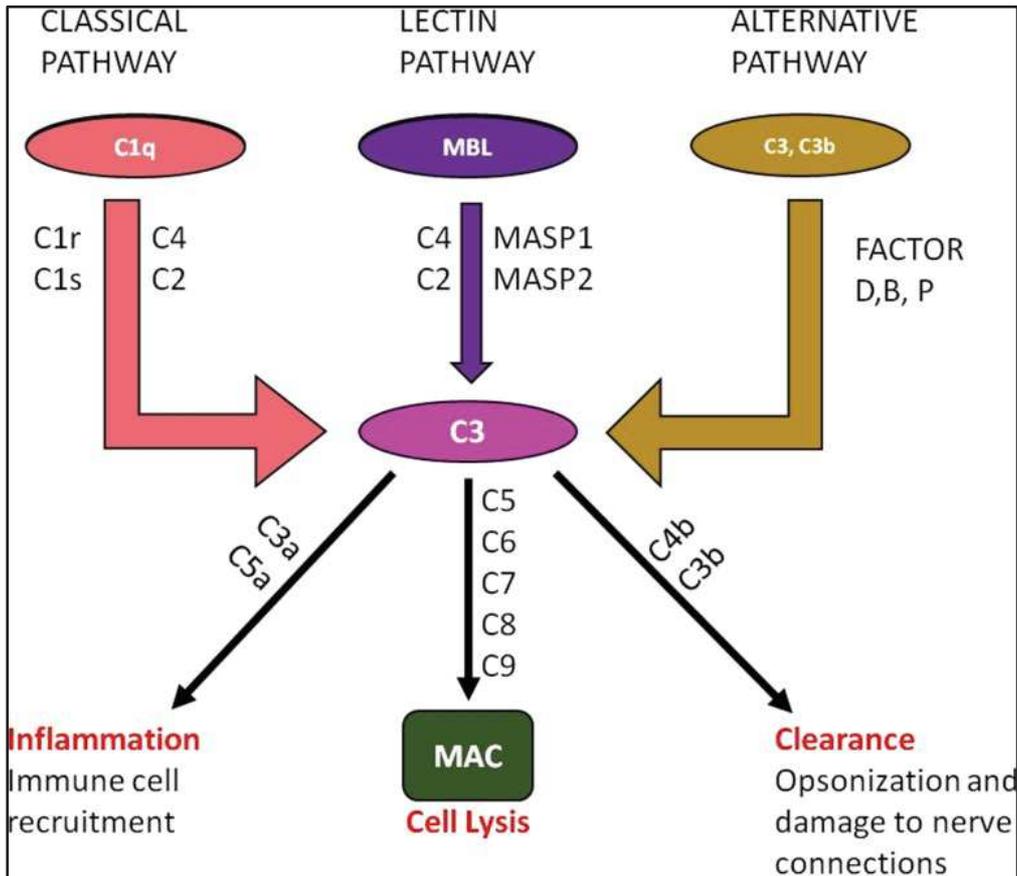


Figure 9. L'activation et le rôle du complément dans l'inflammation (68)

- **Système kinine-kallikréine**

Il s'agit d'un système complexe de polypeptides plasmatiques circulants, moins étudié dans l'inflammation de par son rôle considéré comme plus modeste et des difficultés de mesure en comparaison aux autres chaînes protéiques plasmatiques. Les médiateurs kinines, avec en première place la bradykinine sont générés à partir de précurseurs, kininogènes par différentes enzymes, les kallikréines. La bradykinine est un polypeptide généré au niveau de la surface de la cellule endothéliale qui joue le rôle de médiateur vasoactif en stimulant la production locale de NO. Son action se rapproche de l'action de l'histamine : vasodilatation, hyperperméabilité capillaire, adhérence et chimiotactisme des polynucléaires. L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) inactive la bradykinine mais active l'angiotensine. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), largement utilisés dans le domaine de la cardiologie,

diminuent le taux d'angiotensine circulant (vasoconstricteur), ce qui explique l'effet antihypertenseur, mais augmentent le taux de bradykinine suite à une inhibition de sa dégradation par l'enzyme de conversion, ce qui explique en partie la physiopathologie de l'angio-œdème sous IEC. Par ailleurs, le système kinine-kallikréine est étroitement couplé à la coagulation par le facteur XII, nécessaire au métabolisme des kallikréines et au système du complément par l'inhibiteur C1, qui inhibe les kallikréines (69).

(2) Les médiateurs lipidiques

En réponse aux cytokines pro-inflammatoires IL-1 ou TNF α , les cellules synthétisent l'enzyme phospholipase A2, responsable de la libération de l'acide arachidonique par le métabolisme des phospholipides. Par le biais soit d'une cyclo-oxygénase (COX-1 ou COX-2) soit d'une lipoxygénase, vont être formées des prostaglandines, des leucotriènes, médiateurs de l'inflammation. Le médiateur initial, prostaglandine G2 va être métabolisé par la suite en nombreux autres prostaglandines, dont la prostaglandine E2 et la thromboxane (TXA2). Les prostaglandines sont responsables de la vasodilatation et génèrent un hyperdébit local. La TXA2 est vasoconstricteur et responsable de l'agrégation plaquettaire (70).

(3) Le stress oxydatif, nitrosatif et nitroxydatif

Lors de l'inflammation, sous l'effet des cytokines, les radicaux libres dérivés de l'oxygène (RLO), dont l'anion superoxyde (O_2^-) sont produits en excès par les polynucléaires, monocytes et les cellules endothéliales par le biais du complexe enzymatique NADPH oxydase (NOX). Les RLO contribuent à l'élimination du pathogène non sans risque d'entraîner un stress oxydatif sur les cellules de l'hôte et par conséquent des dégâts moléculaires multiples. Parallèlement, le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO), radical

libre azoté, suite à l'expression de l'oxyde nitrique synthase inductible (NOS) en réponse aux cytokines, est également produit en excès, contribuant au stress nitrosatif et par conséquent à un état de vasoplégie induit. L'association du NO et de O_2^- forme un oxydant, le peroxy-nitrite (ONOO-), qui entraîne des dégâts moléculaires par une double chimie d'oxydation et de nitration, c'est le stress nitroxydatif, à l'origine des dysfonctions d'organes multiples (71-72).

(4) *Médiateurs cellulaires*

- **Les polynucléaires neutrophiles**

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) vont migrer par chimiotactisme via l'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium vasculaire, sur le lieu du processus inflammatoire et vont reconnaître le pathogène par l'intermédiaire des PRR exprimés à leur surface. Après l'activation du PNN, l'élimination du pathogène passe par la phagocytose de celui-ci puis apoptose. En parallèle vont être libérés des granules contenant des enzymes protéolytiques, des radicaux oxygénés et des médiateurs inflammatoires (67).

- **Monocytes, macrophages et cellules dendritiques**

Le monocyte, forme circulante et le macrophage, forme tissulaire, jouent un rôle très important dans la phase initiale de l'inflammation. Précocement activés, soit par le contact avec un pathogène, soit par d'autres facteurs d'agressions tissulaires tel que l'hypoxie, les monocytes enclenchent et amplifient la réponse inflammatoire par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Les macrophages intra-tissulaires servent à la fois à la clairance du pathogène et à la phagocytose du PNN apoptique, ce qui contribue à résoudre l'inflammation. Les cellules monocytaires sont les producteurs les plus efficaces de médiateurs pro-inflammatoires : les cytokines, les médiateurs lipidiques, les radicaux libres oxygénés et nitriques. Après leur activation, l'activité pro-inflammatoire des monocytes diminue avec

sécrétion progressivement croissante de cytokines anti-inflammatoires qui visent à contrôler l'inflammation et éviter une dissémination. Il s'agit d'une véritable reprogrammation leucocytaire, qui est sans doute un mécanisme d'adaptation utile pour prévenir une réponse inflammatoire systémique excessive et dommageable (73).

- **Endothélium**

La cellule endothéliale joue un rôle clef dans la modulation de l'inflammation. L'endothélium participe activement à la synthèse de médiateurs inflammatoires et est lui-même la cible de différents médiateurs. Suite à l'activation de l'endothélium par les cytokines pro-inflammatoires circulantes ou directement par le contact avec le pathogène, la cellule endothéliale acquiert un phénotype procoagulant et produit divers médiateurs affectant le tonus et la perméabilité vasculaire (prostaglandines, facteur d'activation plaquettaire (PAF)). Par l'expression de récepteurs de surface (sélectines et intégrines), il recrute des cellules immunitaires sur le lieu du processus inflammatoire.

- **Lymphocytes**

Les lymphocytes B et T jouent un rôle essentiel dans l'immunité adaptative. Les lymphocytes T sont le lien principal entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. Ils sont activés suite à la reconnaissance d'un antigène, présenté par les monocytes, cellules dendritiques ou lymphocytaire, par leur récepteur spécifique (TCR). Le lymphocyte T activé va sécréter des cytokines pro-inflammatoires, ce qui va stimuler la réaction inflammatoire locale et activer les cellules monocytaires. Par ailleurs, sous l'action des cytokines, les lymphocytes T et B vont se différencier et stimuler la sécrétion d'anticorps spécifiques, ce qui fait débiter l'immunité adaptative.

(5) Coagulation

La réponse inflammatoire et la coagulation ont des relations fonctionnelles étroites. La coagulation peut être activée par deux voies de signalisation différentes : la voie intrinsèque, facteur XII dépendante et la voie extrinsèque, activée par le facteur tissulaire. Les deux voies d'activation convergent au niveau de l'activation du facteur X. Dans l'inflammation, l'activation dépend essentiellement de la voie extrinsèque liée à l'expression du facteur tissulaire (TF) à la surface des cellules endothéliales et des monocytes en réponse à l'IL-1 et au TNF (74). Lors de la phase inflammatoire précoce, la coagulation est activée par plusieurs mécanismes. L'activation du complément et la sécrétion de cytokines (notamment IL-6) ont une activité procoagulante sur l'endothélium et les cellules immunes avec surexpression du facteur tissulaire, ce qui entraîne l'activation de la voie extrinsèque avec formation de thrombine. Parallèlement, une augmentation de la production de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) réduit l'activité fibrinolytique (*Figure 10*). Pour maintenir l'homéostasie et éviter une activation systémique de la coagulation, il existe trois médiateurs anticoagulants majeurs : la protéine C, l'antithrombine III et l'inhibiteur du facteur tissulaire. Dans l'inflammation, l'activité des trois médiateurs anticoagulants est abaissée (75). L'ensemble de ces processus conduit à un état d'hypercoagulabilité avec un risque de formation de microthrombi ce qui peut mener à une dissémination de la coagulation intravasculaire et entraîner une dysfonction microcirculatoire avec hypoperfusion tissulaire et retentissement viscéral.

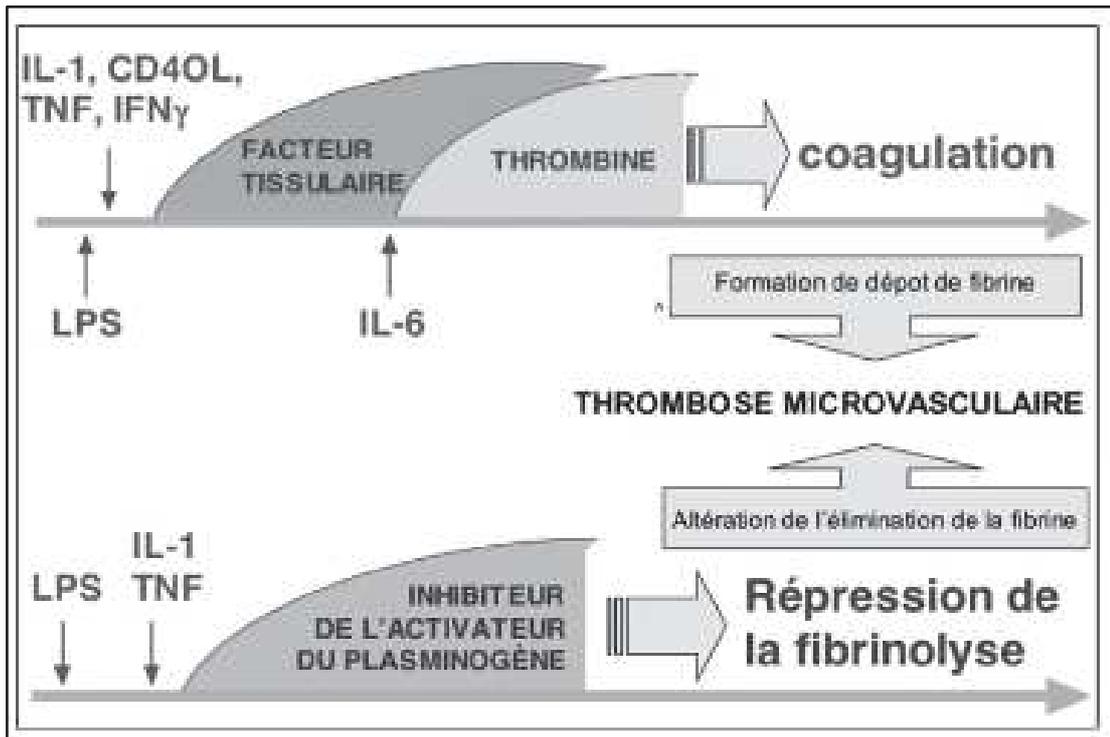


Figure 10. Relation entre l'inflammation et la coagulation (76)

C. Le SIRS

L'inflammation est un processus souvent localisé, protecteur et finement contrôlé à la porte d'entrée du pathogène. En cas de perte du contrôle local avec dissémination des médiateurs inflammatoires et réponse systémique inflammatoire exagérée, on parle de SIRS.

1. Définition du SIRS

La première définition consensuelle du SIRS en 1991 par la *Society of Critical Care Médecine* (SCCM) et l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) avait comme objectif initial de rendre les définitions du SIRS, du sepsis, des états infectieux graves et du syndrome de dysfonction d'organes multiples (MODS) universelles et homogènes. Le SIRS, selon la définition de Bone *et al.* en 1991, est défini par la présence de deux ou plus (≥ 2) de critères parmi (77) :

- Température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
- Fréquence cardiaque > 90 battements par minute
- Hyperventilation ; définie par une fréquence respiratoire $>20/\text{minute}$ ou une $\text{pCO}_2 < 32\text{mmHg}$ (4.3kPa)
- Globules blancs $>12.000/\text{mm}^3$ ou $<4000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de cellules immatures

Les critères du SIRS ont été initialement utilisés pour réaliser un *screening* des patients admis dans un service d'accueil des urgences et détecter les patients à risque de sepsis sévère, afin de leur proposer une approche diagnostic rapide et complète, basée sur des examens complémentaires selon les recommandations en vigueur, et de réaliser une prise en charge précoce et adaptée (78).

Le SIRS a été défini comme une réponse physiologique, systémique de l'organisme suite à une agression infectieuse ou non. Le SIRS peut être induit par une infection (virus, bactérie, champignon) ou tout autre dégât tissulaire non spécifique (traumatisme, réaction auto-immune, pancréatite, post opératoire, ischémie) (79). Le sepsis a été défini jusqu'en 2016 comme la présence d'un SIRS associé à une infection documentée ou suspectée, ce qui définit le sepsis comme la réponse inflammatoire systémique physiologique à une infection (77).

Historiquement, selon *Bone et al.* en 1996, on distinguait trois stades de SIRS avec une sévérité croissante. Le stade 1 correspond le plus souvent à une atteinte localisée ; le stade 2 à une atteinte systémique diffuse avec relargage de cytokines dans la circulation générale mais restauration finale de l'homéostasie inflammatoire par production de médiateurs anti-inflammatoires et le stade 3 correspond à une défaillance multi viscérale suite à la diffusion massive et systémique des médiateurs inflammatoires (79-80).

2. Prévalence du SIRS

Le SIRS est fréquent, mais il existe peu de données de la littérature sur son incidence et sa prévalence tant les études se sont souvent limitées aux données épidémiologiques du sepsis (81-82). A défaut d'études récentes en population générale, la prévalence du SIRS est estimée à 18 % chez les patients hospitalisés en médecine, à 44 % chez les patients avec prélèvements par hémocultures (83) et plus que 80 % des patients qui ont séjourné dans un service de réanimation médicale (84-85). Dans les populations plus sélectionnées, son incidence est très élevée, estimé à 93 % des opérés dans le mois suivant l'acte opératoire (86). Une étude intéressante réalisée aux États-Unis avec une inclusion de plus de 100.000 patients montrait qu'approximativement 17.8% des patients admis dans un service d'accueil des urgences adultes avaient les critères nécessaires au diagnostic de SIRS. Seulement 26% des patients avec un SIRS évoluaient vers l'installation d'un état septique avec un taux d'hospitalisation plus élevé et une durée d'hospitalisation également plus longue (87).

3. Physiopathologie du SIRS

La physiopathologie du SIRS partage des éléments communs avec celle de l'inflammation et du sepsis. Les cellules de l'immunité innée sont activées après reconnaissance du stimulus inflammatoire par leurs récepteurs spécifiques PRR. Le stimulus peut être exogène, endogène, d'origine microbiologique (PAMP) dans le cadre du sepsis, ou non microbiologique (DAMP). Les DAMP ou alarmines sont des molécules de petites tailles, libérées par les tissus endommagés en rapport avec un traumatisme, une brûlure, de l'ischémie ou autre cause déstabilisant l'homéostasie tissulaire. Les DAMP sont reconnus par les cellules immunitaires grâce au récepteur PRR ce qui entraîne l'activation du processus inflammatoire.

Par analogie à la physiopathologie de l'inflammation localisée, décrite plus haut, les cellules immunitaires activées (monocytes / macrophages / cellules dendritiques / lymphocytes) vont

sécréter des médiateurs pro-inflammatoires : cytokines (principalement l'IL-1b l'IL-6, TNF, IL-12, IL-17, IFN- γ), chémokines et médiateurs lipidiques (prostaglandines et leucotriènes). La sécrétion de médiateurs de l'inflammation s'accompagne d'une dysfonction endothéliale, d'une activation de la coagulation et d'un recrutement de cellules inflammatoires par chimiotactisme. L'activation de l'inflammation systémique s'accompagne, sous l'action des cytokines, d'un stress oxydatif, nitrosatif et nitroxydatif lié à une production massive de radicaux libres d'oxygène (O_2^-) et azotés (NO). Parallèlement, les systèmes plasmatiques protéiniques ; système kinine-kallikréine avec formation de bradykinine et le système du complément par l'activation de la voie extrinsèque par le facteur tissulaire, vont être activés avec en résultante un renforcement de l'état inflammatoire et une vasodilatation (67). La coagulation va être activée par l'intermédiaire de la voie intrinsèque, facteur XII dépendante et extrinsèque par le facteur tissulaire. L'activation de la coagulation associée à une diminution de l'activité fibrinolytique par l'intermédiaire d'une augmentation de la production de PAI-1 et d'une diminution de l'activité des médiateurs anticoagulants (protéine C, l'antithrombine III et l'inhibiteur du facteur tissulaire) va induire une hypercoagulabilité. Parallèlement à la réaction inflammatoire systémique, des médiateurs de la réaction anti-inflammatoire sont sécrétés en moindre quantité dont essentiellement l'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, le TGF β et IFN α .

Lors du SIRS, l'équilibre entre médiateurs inflammatoires et anti-inflammatoires n'est pas maintenu avec pour conséquence une dissémination systémique de l'inflammation et une libération massive de médiateurs pro-inflammatoires dans la circulation systémique. Les médiateurs inflammatoires, protecteurs localement, peuvent devenir délétères et entraîner des répercussions sur les organes voire conduire à des dysfonctions d'organes multiples (MODS) (*Figure 11*) (78).

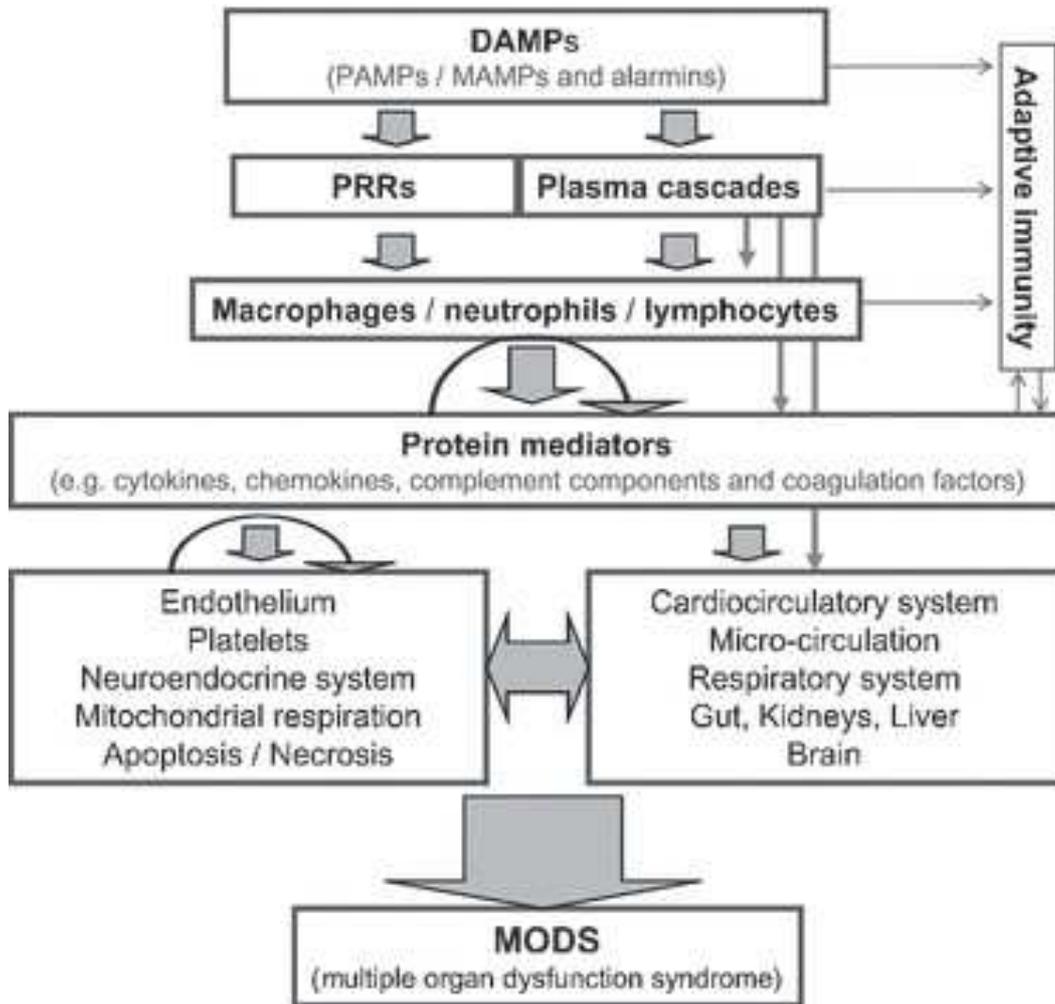


Figure 11. Représentation schématique de la physiopathologie du SIRS (67)

4. Critiques du SIRS

Depuis sa première définition en 1991 par *Bone et al.*, de nombreuses critiques ont été formulées quant aux critères diagnostiques et l'utilité du SIRS dans la pratique clinique quotidienne. La plupart des critiques s'adresse au manque de spécificité et à une sensibilité trop élevée des critères du SIRS dans le diagnostic du sepsis et dans l'évaluation initiale des patients.

Finalement, depuis 2016, la troisième définition des critères du sepsis (10), issue d'un groupe de travail de la *Society of Critical Care Medicine* et de la *European Society of Intensive Care Medicine* n'inclut plus les critères du SIRS comme élément diagnostique du sepsis. La

définition actuelle du sepsis, supposée être plus spécifique, est une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réaction immunitaire dérégulée de l'hôte ou réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Les critères du SIRS ont été désormais remplacés par une réaction immunitaire dérégulée de l'hôte. Il n'y a plus de *distinguo sepsis / sepsis sévère*. La dysfonction d'organe a été qualifiée par une augmentation du score SOFA ≥ 2 , liée à l'infection. Des critères simplifiés sont finalement proposés, pour dépister les patients pouvant avoir un sepsis (Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg, fréquence respiratoire ≥ 22 /min, confusion clinique). Compte tenu de la validation consensuelle initiale du SIRS comme outil diagnostique permettant d'identifier les patients septiques, de l'impact incrémentiel de celui-ci chez des patients hospitalisés dans un contexte de sepsis ou non et de l'utilité en tant que critère d'inclusion dans les études sur le sepsis, l'exclusion des critères SIRS de la définition du sepsis est actuellement très débattue (88-90).

5. Conséquences du SIRS

Les conséquences cliniques du SIRS sont directement liées à la diffusion systémique des médiateurs inflammatoires, l'activation cellulaire, la sécrétion de bradykinine et de NO, l'activation du système du complément, l'activation disséminée de la coagulation et le stress oxydatif :

- Baisse des résistances vasculaires avec hypotension artérielle suite à une vasoplégie intense induite par les cytokines, la bradykinine et le NO.
- Constitution d'un troisième secteur suite à l'augmentation de la perméabilité vasculaire liée aux cytokines, la dysfonction endothéliale, l'action des anaphylatoxines (C3a et C5a) du complément et à la vasodilatation. Le troisième secteur s'accompagne d'une déshydratation extracellulaire.
- Installation d'un état d'hypercoagulabilité systémique suite à l'activation endothéliale, l'activation de la coagulation, la sécrétion de médiateurs lipidiques procoagulants

(thromboxane, prostaglandines) et l'activation plaquettaire. La conséquence systémique directe avec activation diffuse de la coagulation est la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

- Dysfonction d'organe, multifactorielle, liée aux défauts de perfusions microvasculaires induits par l'occlusion des capillaires suite à l'activation de la coagulation et l'agrégation plaquettaire, la toxicité directe des cytokines et des radicaux libres et à l'hypoperfusion tissulaire liée à l'hypotension artérielle induite par la vasodilatation.
- Risque accru d'infections secondaires suite à l'immunodépression réactionnelle induite par la sécrétion systémique de médiateurs anti-inflammatoires et conséquence directe des effets systémiques des cytokines pro-inflammatoires (fièvre, asthénie, cachexie, hyper métabolisme) (84-85).
- Syndrome de dysfonction multi viscérale ou défaillance multi viscérale, conséquence la plus grave du SIRS.

L'intensité de la réponse inflammatoire systémique joue un rôle important dans le pronostic du patient et l'évolution vers une éventuelle complication (103). L'apparition d'une dysfonction d'organe est directement associée à la présence et à l'intensité du SIRS, évaluée par le nombre de critère de SIRS présents (92-94).

D. L'inflammation dans le TAVI et le RVA chirurgical

La réaction inflammatoire, par des dosages plasmatiques et des données cliniques facilement accessibles, est un sujet florissant de la recherche clinique. De nombreuses études se sont intéressées à l'impact de la réaction inflammatoire systémique dans le domaine de la chirurgie cardiaque et de la cardiologie interventionnelle, structurelle ou coronarienne.

1. SIRS et chirurgie cardiaque

a) Généralités

Initialement décrite par *Cuthbertson et al.* en 1942, la réponse métabolique d'un organisme suite à un traumatisme tissulaire peropératoire qui peut évoluer vers le SIRS postopératoire, a été étroitement étudiée en chirurgie cardiaque (95). Le déroulement des différentes étapes de la réponse inflammatoire postopératoire, décrit pour la première fois par cette même équipe et repris par de nombreux autres auteurs divise la réponse métabolique en trois phases. La première phase commence dès l'apparition du traumatisme tissulaire et dure vingt-quatre à quarante-huit heures (« *ebb phase* »). Cette première phase est caractérisée par un état de choc postopératoire dans toutes ses composantes avec en premier lieu un état clinique d'hypovolémie, d'hypothermie, de bas débit cardiaque et la présence d'une acidose lactique. Le pronostic de cette étape est lié à la réanimation postopératoire intensive avec optimisation de la volémie et oxygénation tissulaire. Directement après et en continuité de la première phase va débiter la deuxième phase, dite « *flow phase* », elle-même divisée en phase catabolique (d'une durée de 3 à 10 jours) et suivie d'une phase anabolique qui peut durer des semaines. Cette deuxième phase de la réponse métabolique est caractérisée par un hypermétabolisme cellulaire et organique lié à une sécrétion massive d'hormones, de catécholamines et de médiateurs inflammatoires, proportionnelle à la profondeur de la première phase. Elle se traduit cliniquement par une hyperthermie, un œdème tissulaire, une hyperleucocytose et une augmentation du débit cardiaque. Finalement, la phase anabolique, d'une durée de plusieurs semaines ou mois, est caractérisée par une reconstitution tissulaire avec retour à l'état antérieur. Le SIRS, accompagné d'un hypermétabolisme, s'installe durant la deuxième phase (*Figure 12*). Son installation et son intensité sont liées à de multiples facteurs per- et péri-opératoires.

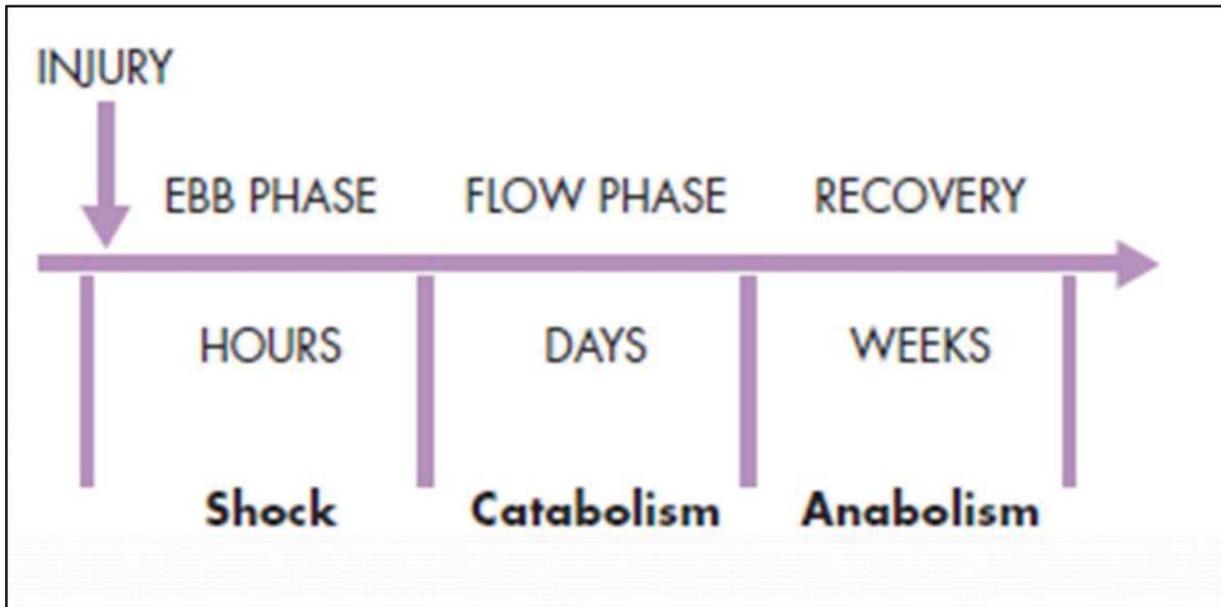


Figure 12. Différentes phases de la réponse métabolique en postopératoire selon Cuthbertson et al. (95)

b) Physiopathologie

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC) induit une réaction inflammatoire systémique par l'activation des cascades inflammatoires humérales et cellulaires (96). Les facteurs en rapport avec l'activation de l'inflammation sont le traumatisme tissulaire chirurgical initial, le clampage aortique, le contact du sang avec la surface non endothélialisée de la CEC, l'hypothermie induite, le flux sanguin laminaire et les phénomènes d'ischémie-reperfusion pulmonaire et myocardique. La physiopathologie de la réaction inflammatoire post CEC est multifactorielle, sans consensus concernant le mécanisme exact. Schématiquement, elle peut être divisée en deux étapes, avec une première étape liée à l'activation de la cascade inflammatoire liée au contact du sang avec le circuit de CEC, suivie par une deuxième phase induite par les phénomènes d'ischémie-reperfusion, la libération d'endotoxine, les troubles de la coagulation et l'activation de l'inflammation liée aux complexes héparine/protamine (97). Le mécanisme le plus précoce de l'activation de la cascade inflammatoire, qui débute dès la canulation de gros vaisseaux, en rapport avec le

contact direct du sang avec les surfaces étrangères lié à une biocompatibilité encore imparfaite des matériaux, est l'activation du complément sérique avec libération des fractions activées (anaphylatoxines et MAC) qui jouent un rôle important dans le recrutement cellulaire et l'activation endothéliale. Parallèlement, suite à l'activation cellulaire, tous les médiateurs inflammatoires, lipidiques (prostaglandines) et cytokines (en particulier $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 et IL-8) vont augmenter. Comme ont pu le démontrer *DA Rock et al.*, la libération systémique d'endotoxine (LPS), directement en rapport avec la CEC par hypoperfusion digestive et translocation digestive, soutient l'inflammation systémique avec augmentation du taux de cytokines et l'activation du complément (98). L'activation de la coagulation se fait par la voie intrinsèque par le contact direct entre le sang et la surface artificielle de la CEC et la voie extrinsèque, facteur tissulaire dépendant (99). L'hypercoagulabilité qui en résulte est renforcée par feedback positif, suite à l'activation du système protéinique kinine-kallikréine et l'activation plaquettaire. L'activation de la coagulation rend l'héparinisation en per CEC indispensable pour éviter tout risque de thrombose du circuit. Des techniques chirurgicales moins invasives avec notamment le pontage aorto-coronarien (PAC) à cœur battant, sans CEC, se sont développées et sont associées à une réponse inflammatoire systémique atténuée, réduisant la réaction inflammatoire au geste lui-même, ce qui souligne l'importance de la CEC dans la genèse du SIRS péri et postopératoire (100).

2. Impact et traitement du SIRS en chirurgie cardiaque

a) Prévalence et pronostic

Les études sur l'impact du SIRS postopératoire en chirurgie cardiaque sont rares. *MacCallum et al.* ont été une des premières équipes à évaluer le SIRS en postopératoire en 2014 dans un large cohorte prospective de 2764 patients. Le SIRS était très fréquent, estimé à 96.2% selon les critères classiques (≥ 2 critères). Les patients avec un SIRS dans les 24 premières heures

avaient un score SOFA significativement plus élevé et le SIRS était associé à une durée de séjour plus longue et à une augmentation de la mortalité postopératoire. De façon intéressante, la mortalité augmentait proportionnellement au nombre de critères de SIRS présents (101-102). Une étude rétrospective récente de *E. Squicciarro et al.* avec 502 patients opérés sous CEC, dont 28.3% de patients avec un SIRS dans les 24 premières heures, montre des résultats similaires avec une augmentation de la morbidité postopératoire, la durée de séjour et une durée de ventilation mécanique plus longue dans le groupe SIRS, sans impact sur la mortalité intra hospitalière néanmoins (103).

b) Modalités techniques

Devant l'impact péjoratif du SIRS en postopératoire de chirurgie cardiaque, plusieurs études se sont essayées à évaluer l'apport de stratégies thérapeutiques visant à limiter l'inflammation systémique péri-opératoire.

Pour réduire la réponse inflammatoire systémique, on peut agir au niveau des différentes cascades activant l'inflammation en chirurgie cardiaque :

- **Chirurgie sans support de CEC**

Comme l'ont montré *G.D. Angelini et al.* en 2002, le PAC à cœur battant diminue de façon significative la morbidité postopératoire (104). Ces résultats ont été confirmés par *AL Shroyer et al* en 2017, avec une diminution de la mortalité à 5 ans des patients opérés à cœur battant versus les patients opérés sous CEC dans un contexte de PAC (105). La diminution de cette morbi-mortalité peut être expliquée en partie par une réduction significative du SIRS postopératoire chez les patients opérés sans recours à la CEC (106). Malgré la suppression de l'inflammation liée à l'utilisation de CEC et une baisse significative de la libération des marqueurs inflammatoires (C3a, C5a, TNF α , IL6, IL8), il persiste néanmoins une réaction

inflammatoire systémique physiologique, réactionnelle au geste opératoire lui-même et à l'administration de médicaments pro-inflammatoires tels que les produits anesthésiques.

- **L'utilisation de circuits pré-héparinés**

L'idée d'envelopper les surfaces artificielles du circuit de CEC par de l'héparine a été initialement suggérée à la fin des années 1960 (107), principalement en raison de ses propriétés anti-thrombotiques. Depuis lors, il a été prouvé que cette stratégie améliorait la biocompatibilité, incluant l'inhibition du système contact, du complément et de l'activation des neutrophiles, la réduction du relargage de cytokines pro-inflammatoires et l'amélioration de la fonction plaquettaire (108-110). L'héparinisation a permis de nettement diminuer les doses d'héparine utilisées durant la CEC avec par conséquent une réduction de l'activation et de l'agrégation plaquettaire induite par l'héparine en peropératoire. Une grande étude multicentrique réalisée par *Ranucci et al.* en 2002 a étudié les circuits pré-héparinés chez les patients à haut risque et montrait une diminution de la durée d'hospitalisation, de séjour en réanimation ainsi qu'une réduction des dysfonctions postopératoires rénales et pulmonaires (111). Cependant, la méta-analyse réalisée par *Mangoush et al.* en 2007 avec 3434 patients, suite à des résultats discordants sur 41 études randomisées, ne montrait pas d'impact sur la mortalité des circuits pré-héparinés. Les principaux effets bénéfiques observés, de signification clinique modeste, étaient une réduction de la durée du séjour et une réduction des transfusions postopératoires (112). Des études évaluant des surfaces modulées par des polymères avec un profil plus physiologique et par conséquent une moindre activité pro-inflammatoire sont actuellement en cours. Les premières études réalisées sur les circuits imprégnés de polymères (PMEA) ont montré que même en atténuant les complications systémiques, l'impact clinique était peu important (113).

- **Filtration leucocytaire**

Compte tenu du rôle important des monocytes et leucocytes activés dans la genèse de la réponse inflammatoire, l'intégration d'un filtre leucocytaire dans le circuit extra corporel a été étudiée par plusieurs équipes. Les bénéfices ne se limitent pas seulement à une réduction du taux de leucocytes activés circulants. En effet, en limitant les dégâts pulmonaires liés à la séquestration pulmonaire des leucocytes activés, *C. Alexiou et al.* ont pu montrer que la filtration leucocytaire per CEC est directement associée à une extubation précoce et un meilleur statut respiratoire par diminution de l'inflammation pulmonaire (114). Plusieurs autres études, souvent de petite taille, ont pu mettre en évidence des résultats similaires. Cependant, les effets sont souvent modestes, sans impact sur la durée de séjour ni sur la mortalité, ce qui limite l'utilisation actuelle des filtres leucocytaires (115).

Ces modifications techniques du circuit extracorporel peuvent avoir un impact sur les complications postopératoires chez des patients sélectionnés, à haut risque chirurgical ou dans les interventions complexes, mais ont peu d'influence sur les complications dans les interventions standards chez des patients tout venants. Sur le plan médico-économique et à la lueur de prix prohibitifs, ces nouvelles technologies ne présentent pas pour l'instant un rapport coût-bénéfice favorable à leur utilisation en routine.

c) Les traitements anti-inflammatoires

Différentes pistes médicamenteuses ont été étudiées avec comme objectif l'atténuation de la réponse inflammatoire systémique. Les stratégies pharmacologiques testées agissent à des points clés et différents de la cascade inflammatoire.

- ***Stéroïdes***

Depuis 1977 (*Rao et al.*), de nombreuses études ont été réalisées afin de déterminer l'impact d'un traitement anti-inflammatoire dans le domaine de la chirurgie cardiaque. Le mécanisme d'action des glucocorticoïdes de synthèse, bien connu à ce jour, s'oppose à l'installation d'un SIRS en inhibant la réponse inflammatoire générée par la CEC en péri-opératoire. Un des principaux mécanismes passe par la modulation de l'expression génique contrôlant la synthèse des cytokines. Par une action transcriptionnelle surtout indirecte, en interagissant avec des protéines de régulation transcriptionnelle (NF-kB, la protéine activatrice (AP-1) et le facteur nucléaire de l'IL-6 (NF-IL-6)), les corticoïdes diminuent l'expression des gènes de l'inflammation et donc la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, IL8 et TNF α) (116). Parallèlement, le traitement par corticoïdes, par un mécanisme de transcription directe avec liaison du complexe récepteur-glucocorticoïde à des séquences nucléotidiques spécifiques, augmente la production de protéines anti-inflammatoires (IL10, Lipocortine-1) (117). D'autres mécanismes, avec en particulier l'inhibition de l'activation du complément et l'amélioration de l'homéostasie épithéliale bronchique, ont été décrits dans la littérature.

En ce qui concerne le bénéfice clinique, de nombreuses études ont évalué le traitement par glucocorticoïdes à forte dose (Prednisone ou Dexaméthasone) en péri-opératoire de la chirurgie cardiaque sous CEC. Les principaux résultats jusqu'en 2012, ont été bien repris dans deux méta-analyses récentes (118-119). En résumé, le traitement péri-opératoire par glucocorticoïdes, même sans bénéfice significatif sur la mortalité, permettait une réduction significative de la durée de séjour aux soins intensifs en postopératoire, une réduction minimale des taux d'hémorragie, une meilleure ventilation avec extubation plus précoce et une diminution de l'incidence de fibrillation atriale. L'utilisation des corticoïdes n'était pas marquée par des effets secondaires majeurs, avec notamment des taux d'infections du site

opératoire et d'infections généralisées similaires, si ce n'est des déséquilibres glycémiques, plus fréquents dans le groupe traité par corticoïdes.

Une grande étude multicentrique réalisée par *JM Dieleman et al.*, publiée en 2012, avec une inclusion prospective de 4494 patients a évalué l'utilité d'une forte dose peropératoire de dexaméthasone afin d'atténuer le processus inflammatoire généré par la CEC. Il n'y avait pas de différence significative sur les événements postopératoires majeurs à 1 mois (critère composite de mortalité, IDM, AVC, insuffisance rénale ou insuffisance respiratoire ; $p=0.07$). Par contre, les auteurs ont pu mettre en évidence sur les critères secondaires, une diminution de la durée de ventilation invasive ($p<0.001$), une durée de séjour en unité de soins intensifs plus courte ($p<0.001$) et une réduction paradoxale du taux d'infections postopératoires (RR 0.64 (0.54-0.75) $p<0.001$). Néanmoins, les patients traités par corticothérapie avaient des glycémies sériques plus élevées (120).

Une deuxième grande étude, plus récente, réalisée par *RP Whitlock et al.*, publiée en 2015 a bouleversé la théorie de l'utilisation de glucocorticoïdes en chirurgie cardiaque. Avec une inclusion prospective, randomisée et multicentrique de 7500 patients, l'équipe de *RP Whitlock* a évalué l'impact d'un traitement peropératoire de 500mg de Methylprednisolone en chirurgie cardiaque sous CEC. Le traitement par corticoïdes ne diminuait ni la mortalité, ni la morbidité, évaluée par un critère composite associant IDM, AVC, insuffisance rénale et insuffisance respiratoire à un mois (RR 0.87 (0.70-1.07) $p=0.19$). Par contre, les patients traités par corticothérapie en peropératoire avaient significativement plus de dommages myocardiques évalués par le dosage des enzymes cardiaques (CK-MB) dont l'explication physiopathologique n'est pas claire. Le traitement par corticoïdes montrait une baisse

significative des saignements en postopératoire précoce (< 24 heures), sans impact sur le besoin transfusionnel (121).

Après la publication de ces deux études multicentriques, randomisées avec un effectif important, *N. Dvirnik et al* ont publié une mise à jour de leur méta-analyse initiale, incluant 16013 patients opérés sous CEC et concluent à l'absence d'impact significatif sur la mortalité du traitement peropératoire par corticothérapie (RR 0.84 (0.71-1.01) ; p=0.07). L'hypothèse initiale d'une réduction de l'incidence de fibrillation atriale postopératoire sous corticoïdes reste valide, même si ces résultats ne proviennent que de petites études (122).

L'utilisation d'un traitement par glucocorticoïdes en péri-opératoire de la chirurgie cardiaque sous CEC n'est donc actuellement pas recommandée en routine, malgré des résultats initialement positifs et un rationnel physiopathologique intéressant. En particulier, des études sont à mener pour élucider l'augmentation des dégâts myocardiques après l'utilisation de corticoïdes.

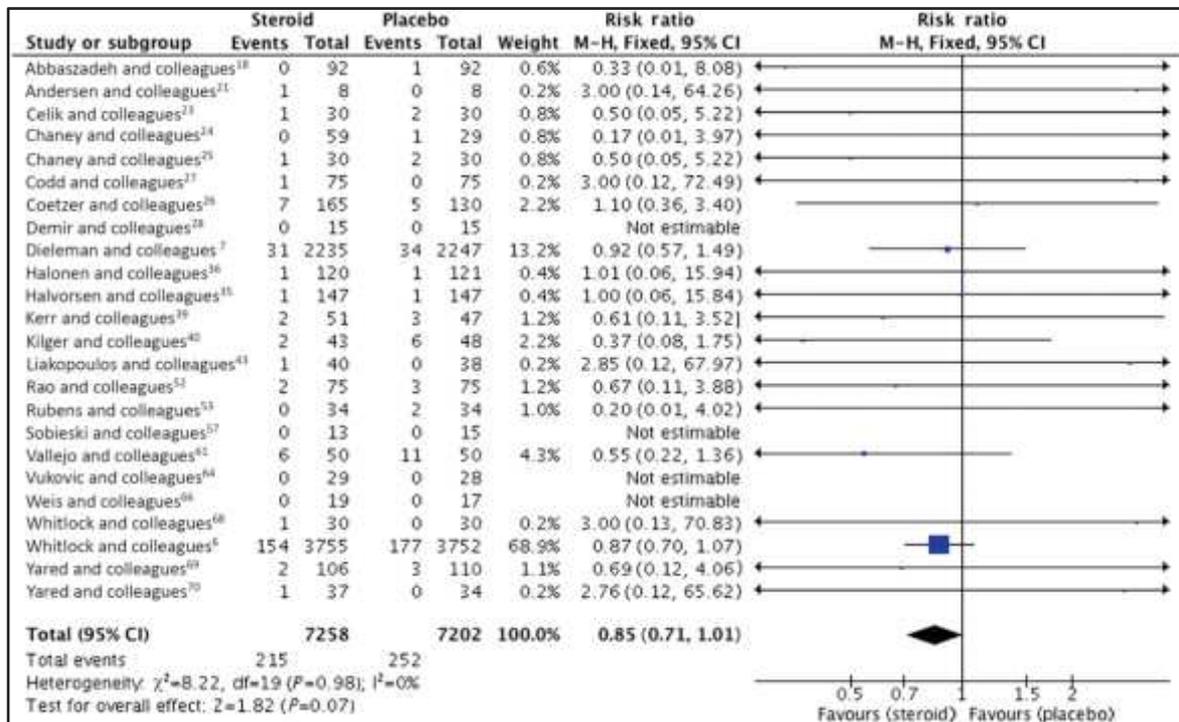


Figure 13. Meta-analyse / Forrest plot sur la mortalité toute cause selon l'administration de corticoïdes en peropératoire (122)

- **Autres**

Plusieurs essais cliniques ont évalué d'autres approches thérapeutiques afin d'atténuer la réaction inflammatoire systémique réactionnelle à la CEC. Les mécanismes d'action passent par l'inhibition de la cascade inflammatoire à différents endroits de la chaîne inflammatoire (123) :

- Les anti-fibrinolytiques, avec en première ligne l'aprotinine, inhibiteur non spécifique de nombreuses protéases, a comme principal effet une atténuation de la fibrinolyse par blocage direct de la plasmine. Son utilisation principale a eu lieu en milieu chirurgical, en diminuant les pertes sanguines péri-opératoires. A part ses effets hémostatiques, l'aprotinine a des propriétés anti-inflammatoires en inhibant la production du complément, de kallikréine et de nombreuses cytokines. Après une large utilisation en milieu chirurgical, l'aprotinine a été retirée du marché en 2007 suite à deux grandes études qui ont montré une augmentation statistiquement significative de la morbi-mortalité postopératoire sous aprotinine (124-125). Par la suite, de nombreuses études et méta-analyses ont été réalisées afin d'évaluer la sécurité d'utilisation de l'aprotinine. Finalement, l'aprotinine est remis à disposition sur le marché en janvier 2018 avec des indications d'utilisation très restreintes. L'acide tranexamique et ϵ -aminocaproïque, autres molécules anti fibrinolytiques, sont largement utilisées en péri-opératoire pour contrôler les saignements mais avec une moindre activité anti-inflammatoire (126).
- Les inhibiteurs du complément (Pexelizumab et TP10), atténuent l'activité du complément au niveau de C5. Le Pexelizumab, anticorps monoclonal, se lie sélectivement au complexe C5 pour inhiber la formation de C5a et du complexe d'attaque C56789. Son efficacité et la sécurité d'utilisation ont été étudiées dans deux

grandes études multicentriques (*PRIMO-CABG I et II*). Le traitement peropératoire par Pexelizumab n'a pas montré de résultats significatifs sur le critère de jugement principal (décès ou infarctus du myocarde (IDM) à 30 jours). Par contre, dans des analyses complémentaires, ad hoc et dans des sous-groupes sélectionnés, le Pexelizumab diminuait la mortalité à J30 et à J180 chez des patients à haut risque, ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien sous CEC. (5.7% vs 8.1% p=0.024 et 11.1% vs 14.4% p=0.036) (127). De façon analogue, le traitement par TP10, récepteur soluble recombinant du complément et inhibiteur direct de l'activation du complément, n'a pas pu montrer une efficacité supérieure au placebo dans différentes études en ce qui concerne le critère de jugement principal. Certains sous-groupes qui pourraient bénéficier du traitement ont été secondairement identifiés, sur des analyses post hoc (128). Au total, selon les résultats de plusieurs grandes études prospectives et randomisées, les inhibiteurs du complément n'apportent pas de bénéfice en termes de morbi-mortalité, ce qui limite leur utilisation actuelle en chirurgie cardiaque.

- Toute une panoplie d'autres substances pharmacologiques potentiellement utiles pour atténuer le syndrome inflammatoire postopératoire a été étudiée sur les dernières années, sans avoir mis en évidence un impact clinique significatif. La N-acétylcystéine, par son effet antioxydant, pourrait améliorer la fonction pulmonaire postopératoire, sans bénéfice clinique important (129). De même la Pentoxifyline, dérivée de la théophylline, évaluée dans une petite cohorte prospective par *J.Boldt et al.* s'oppose à l'activation du complément et semble améliorer la ventilation postopératoire (130).

Même si différentes pistes médicamenteuses semblent intéressantes sur le plan physiopathologique, avec une diminution de la réponse inflammatoire systémique post CEC, les études les plus récentes n'ont pas pu mettre en évidence un bénéfice clinique significatif en postopératoire de chirurgie cardiaque.

3. Revue de la littérature

a) SIRS et RVA classique

La présence d'une réponse inflammatoire systémique importante en postopératoire de chirurgie cardiaque, évaluée par différents critères, dont notamment la présence d'un SIRS est associée à une augmentation de la morbidité et mortalité cardiovasculaire (101-103). Peu d'études se sont intéressées aux facteurs prédictifs du développement d'un SIRS et de son pronostic en termes de morbi-mortalité après remplacement valvulaire aortique chirurgical isolée. Plusieurs études ont cependant évalué l'évolution et le pronostic d'autres marqueurs inflammatoires dans le RVA chirurgical.

B.R. Lindman et al. ont publié une étude rétrospective en 2015 évaluant l'incidence, le pronostic et les facteurs prédictifs du SIRS, défini par les critères classiques (≥ 2 critères) ainsi que du SIRS sévère, défini par la présence de tous les critères du SIRS, dans une population de 747 patients atteints d'un RAO serré et traités par RVA isolé en comparaison à une population de patients traités par TAVI (11). Ce fut une des premières études à étudier l'incidence du SIRS dans le cadre du RVA chirurgical isolé. L'incidence du SIRS et du SIRS sévère était statistiquement plus élevée dans le groupe de patients traités par chirurgie conventionnelle (73% vs 90%, $p < 0.001$; 6% vs 11%, $p = 0,019$). En analyse multivariée, Le SIRS classique (≥ 2 critères) n'était pas associé à une augmentation de la mortalité à 6 mois ($HR 1.22$, 95% CI 0.58 - 2.56, $p = 0.61$). Par contre, le SIRS sévère (≥ 4 critères) était plus

fréquent chez les patients traités par chirurgie conventionnelle (11% vs 6%, $p=0.02$) et il était associé à une augmentation statistiquement significative de la mortalité à 6 mois (15.5% vs 7.4%, $p=0.07$; HR 2.77, 95% CI 2.04–3.76, $p<0.001$) (Figure 14). Par ailleurs, l'impact du SIRS sévère était plus important chez les patients diabétiques avec un Hazard ratio (HR) de mortalité à 6 mois passant de 4.12 à 6.31 ($p<0.001$), ce qui a permis d'identifier une population particulièrement à risque (Figure 15). Au total, cette étude montre que le SIRS est plus fréquent dans un contexte de RVA chirurgical que chez les patients traités par voie percutanée et que le SIRS sévère a un impact pronostic non négligeable, en particulier chez les patients diabétiques. Les facteurs prédictifs mis en évidence pour développer un SIRS sévère postopératoire étaient l'âge jeune, un taux d'hémoglobine de base et de globules blancs élevé et la durée de CEC. La présence d'un SIRS postopératoire était associée à une durée de séjour aux soins intensifs et une durée totale d'hospitalisation plus longue.

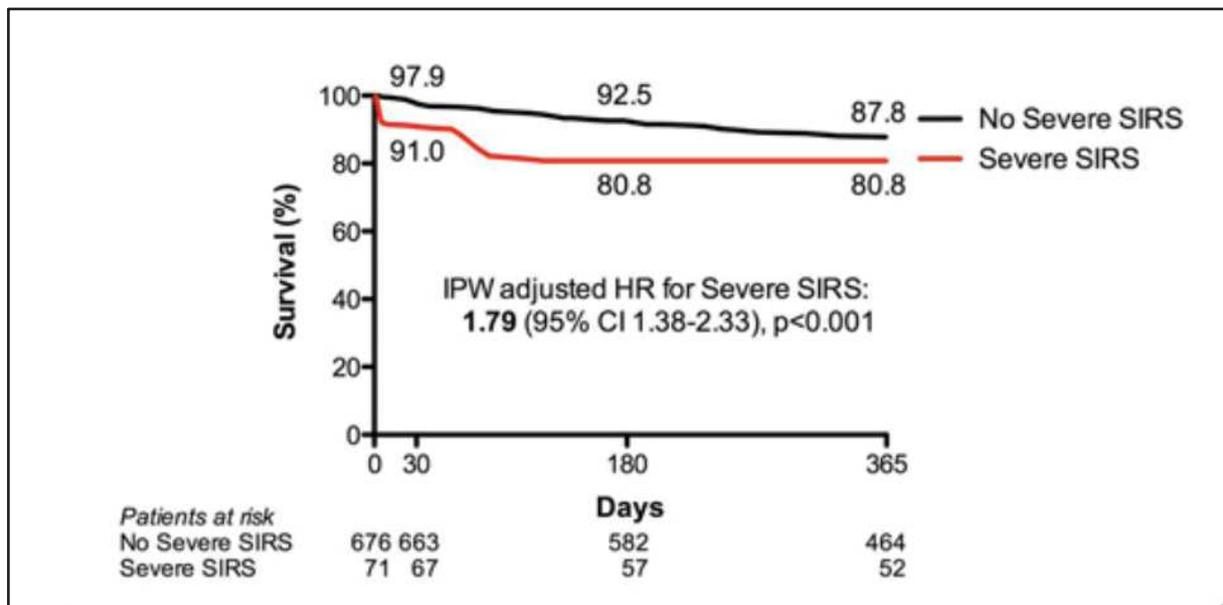


Figure 14. Impact du SIRS sévère sur la mortalité toute cause après RVA chirurgical ou TAVI (11)

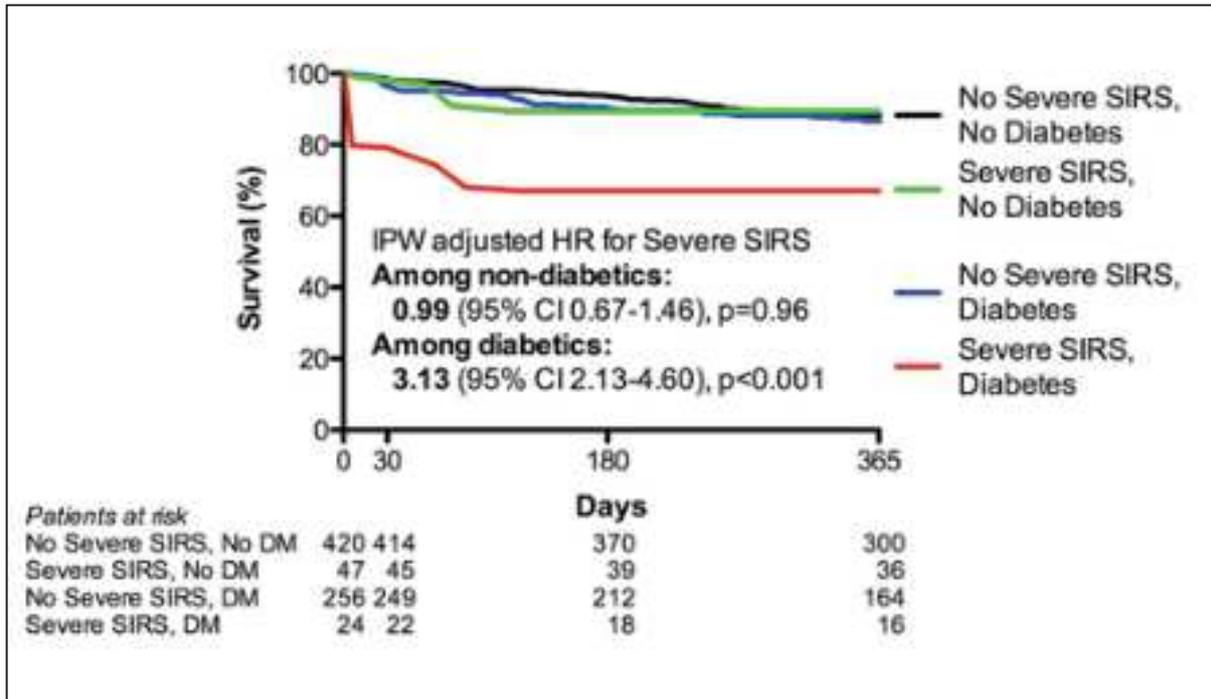


Figure 15. Impact du SIRS sévère après RVA chirurgical ou TAVI selon la présence ou l'absence d'un diabète (11)

L'équipe norvégienne de *KKH Fiene et al.* s'est intéressée en 2018, dans une petite cohorte prospective de 36 patients (18 RVA versus 18 TAVI dont 8 par voie transaortique) aux marqueurs inflammatoires per- et postopératoires (131). Ils ont ainsi pu mettre en évidence une atténuation de la réponse inflammatoire systémique dans le groupe TAVI en comparaison au RVA chirurgical avec une moindre activation cellulaire (PNN, monocytes et éosinophiles) et une moindre activation du système du complément ($p < 0.01$). Les taux d'IL-6 étaient comparables entre les deux groupes (Figure 16). Cette étude confirme la réduction de la réponse inflammatoire en postopératoire après TAVI comparé au RVA chirurgical. Cette réduction se fait tout particulièrement sur les marqueurs inflammatoires liés à la CEC (activation des cellules granulocytaires, des PNN et du complément). Le taux de médiateurs inflammatoires générés par la lésion tissulaire ou le traumatisme myocardique (IL-6 et troponine) était comparable entre les deux groupes.

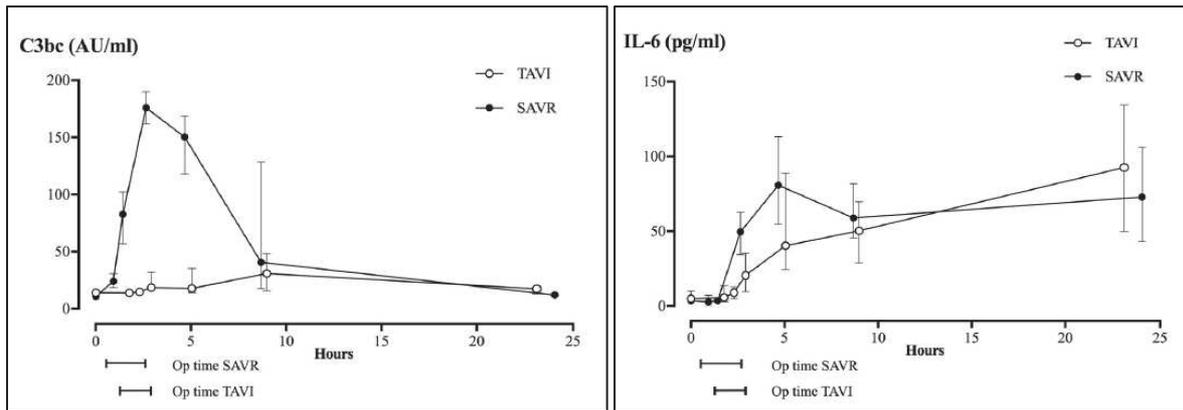


Figure 16. A gauche : Taux de C3b, fraction activée du complément après RVA chirurgical et TAVI. A droite, taux d'IL-6 après RVA chirurgical et TAVI (131)

Ces résultats sont concordants avec ceux observés dans l'étude rétrospective menée par *B.E. Stähli et al.* en 2012 (132). En effet, les patients traités par RVA chirurgical et ceux traités par TAVI par voie apicale avaient une réponse inflammatoire à 48 heures postopératoire plus marquée par rapport aux patients traités par TAVI par voie fémorale, évaluée par le dosage postopératoire de la hsCRP et des taux plasmatiques de GB ($p < 0.001$).

De même, *G. Erdoes et al.* ont publié en 2015 une étude prospective, monocentrique, qui s'est intéressée aux marqueurs inflammatoires chez des patients atteints d'un RAO serré isolé et traités soit par RVA chirurgical sous CEC standard, soit par RVA sous CEC minimaliste (avec un circuit de CEC raccourci) soit enfin par TAVI par voie fémorale ou transaortique (133). Comme attendu, le RVA sous CEC classique était associé aux taux d'IL-8, d'IL-10 et de hsCRP les plus élevés ($p < 0.017$ et $p = 0.007$). Le TAVI par voie fémorale était associé aux taux de marqueurs inflammatoires les plus bas (cytokines et hsCRP). De façon intéressante, le taux le plus élevé d'IL-6 a été observé dans le groupe de patients traités par TAVI par voie transapicale, ce qui soutient l'hypothèse de l'équipe norvégienne de la théorie du relargage d'IL-6 suite au traumatisme myocardique, plus qu'à la CEC. En effet, la source majeure de synthèse d'IL-6 est le myocarde (134). Dans le RVA sous CEC, il n'y a pas de traumatisme

myocardique direct (pas d'incision myocardique dans le RVA isolé, ni lié à l'utilisation de la CEC) ce qui explique le taux d'IL-6 plus bas que dans le TAVI par voie apicale. Le TAVI par voie apicale, avec un profil inflammatoire proche du RVA chirurgical, devrait ainsi être considéré comme une intervention chirurgicale vraie plutôt qu'une intervention percutanée mini-invasive. Les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence une association entre le degré d'inflammation péri-opératoire et le pronostic clinique (mortalité à 30 jours, durée de séjour, taux d'infection).

Pour finir, *F.Uhle et al.* ont réalisé une étude monocentrique, prospective en 2017 avec 38 patients atteints d'un RAO serré symptomatique, pris en charge par TAVI ou RVA chirurgical avec évaluation du profil inflammatoire, de l'impact des différents médiateurs inflammatoires ainsi que des troubles de la coagulation (135). Comme *G. Erdoes et al.* ont pu le mettre en évidence (133), les patients ayant bénéficiés d'un RVA chirurgical ou d'un TAVI par voie apicale partagent le même profil inflammatoire en postopératoire avec des taux de CRP, de GB et d'IL-6 similaires. La réponse inflammatoire dans le groupe traité par TAVI par voie fémorale était significativement atténuée avec des taux d'IL-6, de GB et de CRP plus bas. En ce qui concerne le SIRS (défini par ≥ 2 critères), deux tiers des patients traités par TAVI présentaient un SIRS à douze heures de la procédure en comparaison à seulement un tiers des patients traités par RVA chirurgical. Les auteurs expliquent ce résultat par la présence d'un probable facteur confondant. En effet, les patients qui ont bénéficié d'une procédure de type TAVI présentaient un profil plus à risque, avec plus de comorbidités et surtout un âge plus avancé. L'âge et les comorbidités constituent un terrain à risque sur le plan immunologique de développer une réponse inflammatoire de type SIRS. Le profil immunologique à 12-72h postopératoire changeait de façon intéressante avec un taux de SIRS similaire entre les patients RVA et TAVI par voie fémorale (69% et 77%). Néanmoins, 92% des patients traités

par TAVI transapicale présentait un SIRS, ce qui souligne l'importance du dégât myocardique dans la genèse du SIRS. Cette hypothèse a été bien démontrée par l'équipe de *Zhang et al.* qui ont repris la physiopathologie du dommage myocardique avec la libération de DAMP, responsables de l'inflammation systémique (136).

En ce qui concerne le type de prothèse implantée, une étude récente par *M.E. Soto et al.* a évalué le profil inflammatoire à 6 mois d'un RVA biologique ou mécanique pour RAO serré. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de médiateurs inflammatoires selon le type de valve implantée. (137)

Il semble donc à la lueur de ces données que la réponse inflammatoire systémique soit plus douce dans le TAVI (à l'exception de la voie transapicale) en comparaison à une chirurgie cardiaque conventionnelle. Une des hypothèses qui est censée expliquer l'atténuation de la réponse inflammatoire systémique chez les patients traités par TAVI comparativement aux patients traités par RVA a été décrite par *C. Adrie et al.* en 2014 (138). En effet, l'utilisation en chirurgie cardiaque de la CEC génère un certain degré d'ischémie mésentérique par hypoperfusion intestinale avec comme conséquence une translocation bactérienne. Les bactéries de la flore digestive sont connues pour activer la cascade inflammatoire via l'endotoxine. Les résultats de cette étude ont confirmé cette hypothèse. Ils ont mis en évidence des taux significativement plus bas d'endotoxine et de peptidoglycane conjointement à une réaction inflammatoire systémique atténuée (cytokines et CRP) dans le groupe de patients traités par TAVI ($p < 0.001$ pour les marqueurs inflammatoires et $p = 0.009$, $p = 0.002$ pour l'endotoxine et le peptidoglycane).

b) SIRS et TAVI

J-M. Sinning et al. ont été parmi les premiers à étudier l'impact du SIRS chez les patients bénéficiant d'une procédure de type TAVI. Pour se faire, ils se sont intéressés en 2012, au développement du SIRS à 48 heures d'une procédure de type TAVI chez 152 patients porteurs d'un RAO serré symptomatique avec implantation d'une endoprothèse de type Corevalve (12). Le SIRS était classiquement défini selon la présence d'au moins deux (≥ 2) parmi quatre critères, selon la définition consensuellement admise du SIRS. Ainsi, 40.1% des patients ont développé un SIRS dans les 48 premières heures. Le SIRS à 48 heures était associé à un taux plasmatique de cytokines pro-inflammatoires (*IL-6 et IL-8*, $p=0.006$ et $p=0.001$), de CRP ($p=0.001$) et de PCT ($p<0.001$) augmentées (*Figure 17*) suggérant une réponse inflammatoire et immunitaire plus marquée. Les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de facteurs prédictifs cliniques à l'état de base, à l'exception d'un STS-Score légèrement plus augmenté dans le groupe SIRS. La voie d'abord (fémorale ou apicale) n'influçait pas le développement ultérieur du SIRS. Les facteurs prédictifs périprocéduraux étaient la quantité de produit de contraste iodé injectée, le nombre de pacings ventriculaires, la durée de l'intervention, la post-dilatation et enfin le recours à une transfusion de concentrés globulaires rouges (CGR). Par ailleurs, les saignements majeurs peropératoires et les complications vasculaires étaient associés au SIRS postopératoire à 48 heures. En analyse multivariée, seuls les complications vasculaires majeurs et le nombre de pacings ventriculaires restaient des facteurs prédictifs indépendants de développer un SIRS (*OR 5.1 (1.3-19.6) $p=0.018$ et OR 1.8 (1.1-2.8) $p=0.025$*).

Les auteurs ont pu mettre en évidence l'impact péjoratif du SIRS avec une association entre le SIRS et la mortalité à un mois et à un an (respectivement *18% vs 1.1% et 52.5 vs 9.9%* $p<0.001$). Le SIRS à 48 heures restait un facteur prédictif indépendant de la mortalité toute cause à un an en analyse multivariée (*HR 7.4 (3.5-15.6), $p<0.001$*) (*Figure 18*). Pour les

auteurs, le développement d'un SIRS est, par analogie à la CEC, lié aux phénomènes d'ischémie, responsable de la libération de médiateurs pro-inflammatoires. Les facteurs périprocéduraux qui sont responsables des épisodes d'hypotension et qui entraînent une hypoperfusion tissulaire (Pacings ventriculaires, post-dilatation, complications périprocédurales, nécessité de transfusion de CGR) semblent ainsi bien corrélés au développement du SIRS dans l'étude.

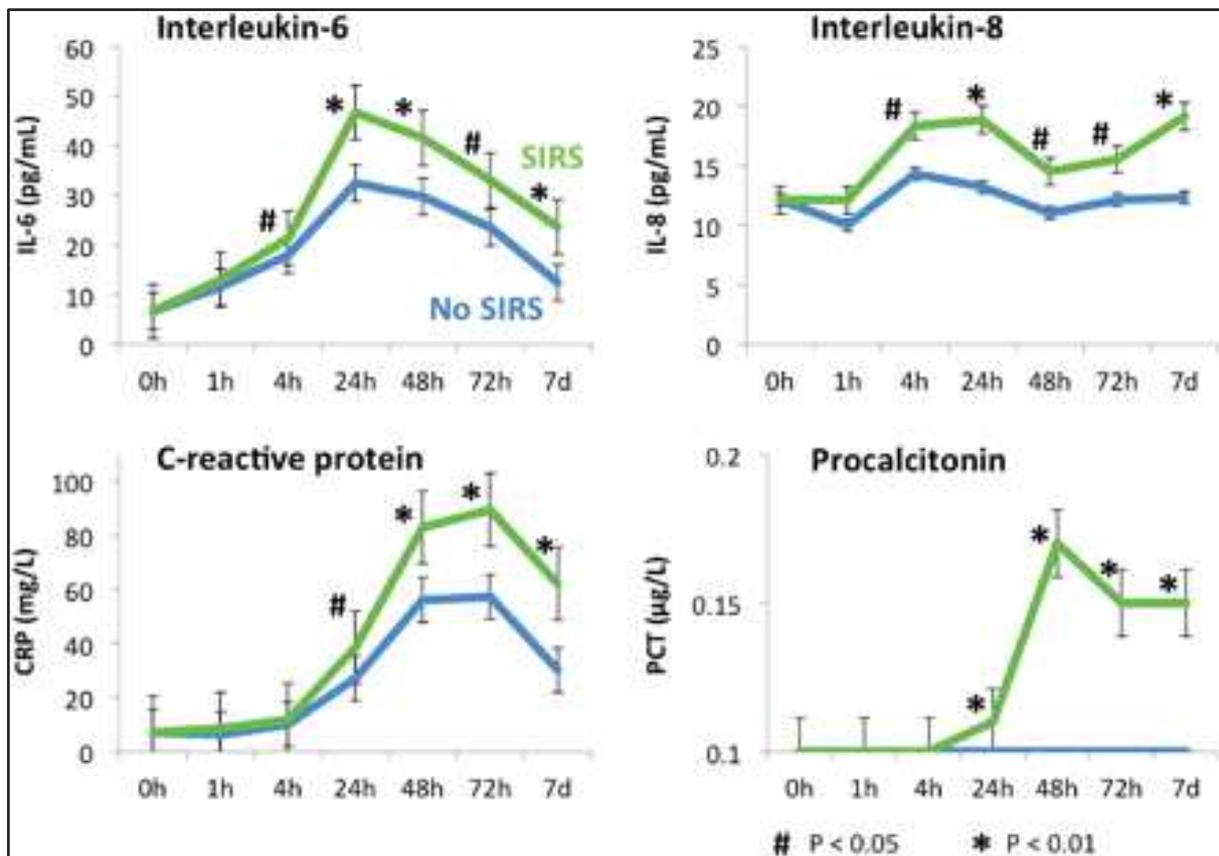


Figure 17. Profil inflammatoire selon l'absence ou la présence d'un SIRS à 48 heures d'un TAVI (12)

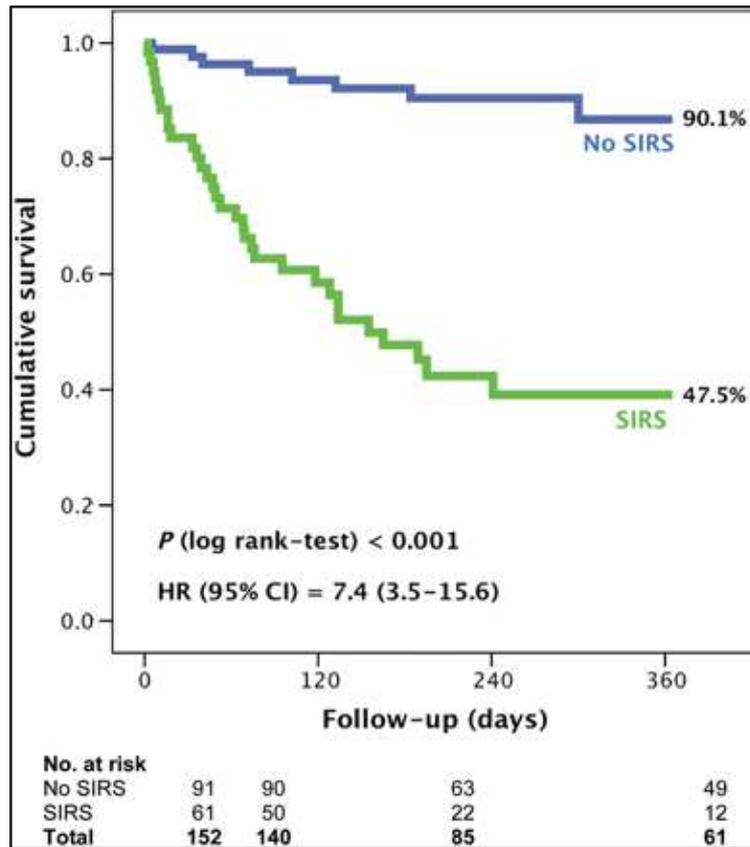


Figure 18. Mortalité toute cause selon l'absence ou la présence d'un SIRS à 48 heures d'un TAVI (12)

L'étude menée par *B.R. Lindman et al.* en 2015 avec 264 patients traités par TAVI avec implantation d'une endovalve type Sapien, dont la population chirurgicale a été décrite dans le paragraphe précédent, montrait une prévalence importante de SIRS à 48 heures postopératoire (73%), sans impact sur la mortalité à 6 mois ($HR\ 1.22\ (0.58\ 2.56),\ p=0.61$) (11). Le SIRS sévère, défini par la présence de tous les critères du SIRS (≥ 4 critères), était présent chez 6% des patients traités par TAVI dans les 48 premières heures en postopératoire et était associé à une augmentation significative de la mortalité à 6 mois dans la cohorte médicochirurgicale ($15.5\% \text{ vs } 7.4\% \text{ } p=0.07$; $HR\ 2.25, 95\% \text{ CI } 1.17-4.32, p=0.015$). Les facteurs prédictifs du SIRS sévère étaient l'âge jeune, un taux préopératoire d'hémoglobine et de GB élevé et l'épuration extra-rénale préopératoire. Ni la voie d'abord (fémorale, apicale ou transaortique), ni les complications péri-opératoires ou la transfusion de CGR n'étaient

associées au développement d'un SIRS. La prévalence importante du SIRS dans la cohorte a été expliquée par l'abord chirurgical systématique du Scarpa et la réalisation de la procédure sous anesthésie générale, potentiels facteurs de confusion.

Schwietz et al. ont publié des résultats similaires en 2015, avec une étude de 192 patients traités par TAVI par voie fémorale ou apicale avec l'implantation d'une endoprothèse Sapien ou Corevalve (139). 39.1% des patients ont développé un SIRS (≥ 2 critères) dans les 48 premières heures après l'implantation de l'endoprothèse. Il n'y avait pas de différence significative dans l'incidence du SIRS selon la voie d'abord (transapicale ou transfémorale, $p=0.28$) ou selon le type de valve implantée (Sapien ou Corevalve $p=0.11$). Aucun facteur prédictif du SIRS n'a pu être mis en évidence. Par contre, ni les complications périprocédurales, ni les facteurs responsables d'une hypotension artérielle accompagnée d'une hypoperfusion tissulaire, bien mis en évidence dans l'étude de *J-M. Sinning et al.* n'ont été inclus dans l'analyse statistique. Le SIRS à 48 heures était associé de façon significative en analyse uni- et multivariée à une augmentation de la mortalité toute cause à 1 an ($HR 2.05 (1.05 - 4.02), p=0.04$), mais restait sans impact sur la mortalité à 1 mois. Au total, l'étude confirme l'impact péjoratif du SIRS à long terme et rapporte des éléments physiopathologiques intéressants dans la genèse du SIRS. Ainsi dans cette étude, le SIRS est indépendant du type d'endoprothèse implantée ou de la voie d'abord et semble plus étroitement lié aux caractéristiques procédurales, notamment l'hémodynamique péri-opératoire, non prise en compte dans l'analyse statistique (*Figure 19*).

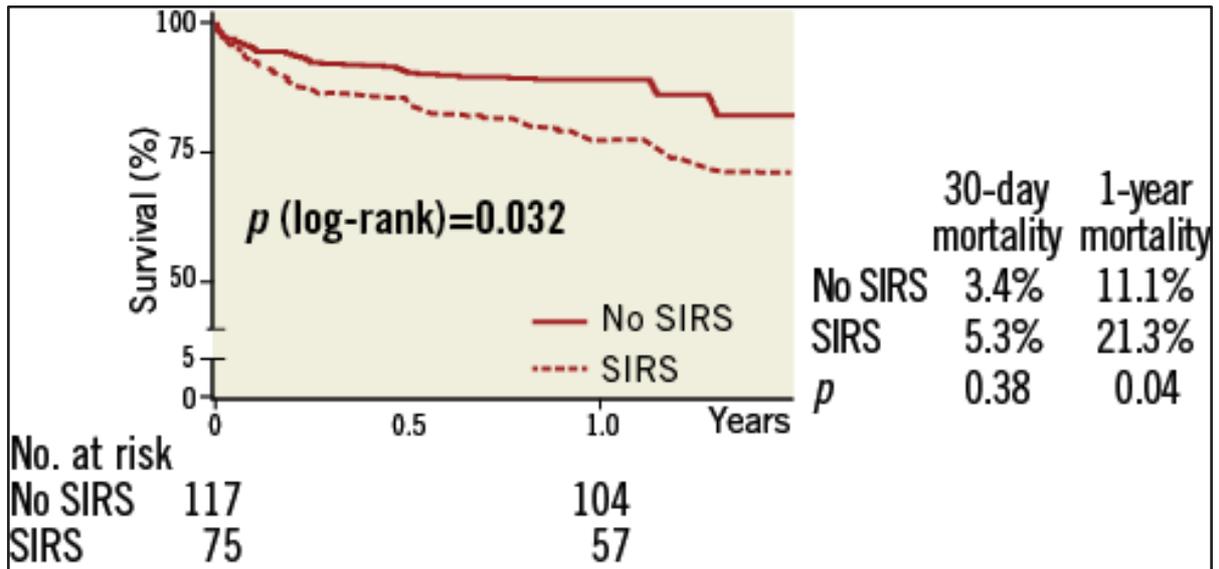


Figure 19. Impact du SIRS sur la mortalité toute cause après TAVI par voie fémorale ou apicale (139)

Après que *B.E. Stahli et al.* aient mis en évidence en 2012 que l'approche transapicale s'accompagnait d'une réponse inflammatoire (CRP et GB) plus marquée comparée à l'approche transfémorale (132), *C.D Rettig et al.* ont réalisé une étude rétrospective en 2015 avec l'inclusion de 121 patients traités par TAVI par voie apicale élective (140). L'incidence du SIRS à 48 heures était de 53.7% (≥ 2 critères). Le SIRS était associé à un risque plus élevé de développer un événement indésirable en postopératoire ($OR\ 4.0\ (1.6-9.6)\ p=0.002$) défini par un critère composite de mortalité, accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance rénale, infection, IDM ou saignement ainsi qu'à une mortalité augmentée ($OR\ 5.5\ (1.1-25.9)\ p=0.031$) et à une durée de séjour en unité de soins intensifs plus longue ($2\ jours\ vs\ 1\ jour,\ p<0.001$).

Une étude prospective intéressante, réalisée et publiée en 2015 par *F. Jansen et al.*, a été menée chez 55 patients ayant bénéficié d'une procédure de type TAVI par voie transfémorale (141). Le SIRS à 48 heures (≥ 2 critères) était présent chez 22% des patients et il était associé à des taux de cytokines (*IL-6 IL-8*, $p=0.001$), de GB ($p=0.008$) et de procalcitonine (PCT)

($p=0.004$) augmentés. Les auteurs se sont intéressés à la temporalité des pics de sécrétions de médiateurs inflammatoires et ils ont pu mettre en évidence un pic à 24 heures pour les cytokines (IL-6 IL-8) et la procalcitonine et un pic plus tardif à 48 heures pour la CRP. Le taux plasmatique de microparticules endothéliales CD144+, marqueur de lésion endothéliale, dosé à la phase précoce (H+4) était plus élevé dans le groupe SIRS ($p=0.02$), ce qui souligne l'importance de la dysfonction endothéliale dans la genèse du SIRS, probablement induite suite à la valvuloplastie et au déploiement de la valve. En plus, comme l'ont déjà décrit *J-M. Sinning et al.* en 2012, le SIRS était associé aux complications vasculaires majeures (6% vs 0%, $p=0.001$), aux nombres de CGR transfusés (23.1% vs 63.6%, $p =0.01$) et à la durée de la procédure (72.4min vs 121.3min, $p =0.008$).

Auteur	Design	Effectif	Voie d'abord	Prévalence du SIRS
Sinning 2012 (12)	Prospectif	152	F (92%) SC (8%)	40%
Jansen 2016 (141)	Prospectif	50	F	22%
Schwietz 2015 (139)	Rétrospectif	192	F (62%) AP (37%) SC (1%)	39%
Lindman 2015 (11)	Rétrospectif	264	F (44%) AP (39%) Ao (17%)	73%
Erdoes 2015 (133)	Prospectif	39	AP (38%) F (62%)	10%
Rettig 2015 (140)	Prospectif	121	AP (100%)	54%

Figure 20. Tableau récapitulatif de la prévalence du SIRS (≥ 2 critères) selon les différentes études et la population étudiée. F= fémorale, SC= sous-clavier, AP= apicale, Ao= aortique

c) CRP et TAVI

- CRP avant TAVI

Contrairement au SIRS, que peu d'études se sont intéressées à l'impact du pic de la CRP après remplacement valvulaire aortique par voie percutanée. L'association entre un taux de CRP élevé et le développement d'un SIRS après TAVI ou RVA chirurgical est maintenant bien connu (128) (132-133) (140). L'augmentation de la CRP est étroitement liée à la technique opératoire et à la voie d'abord pour le TAVI en particulier (135).

L'étude prospective de *J.M Sinning* sur les scores de risques et les biomarqueurs prédictifs d'une augmentation de la mortalité après TAVR en 2015 a montré qu'un taux plasmatique de CRP élevé avant TAVR était associé à une augmentation de la mortalité à 1 an (8) (*HR 1,2 (1-1.4) p=0.012*). Tous les marqueurs de l'inflammation (à part l'IL-6) avaient un impact péjoratif sur la mortalité à 1 an (GDF-15, IL-8, hsCRP). Parmi les différents biomarqueurs de l'inflammation, le taux de GDF-15 avait l'impact pronostic le plus important (*HR 2.4 (1.8-3.3) ; p<0.001 AUC 0.686 (0.631-0.737) p<0.001*).

En accord avec ces résultats, *J.B. Kim et al.* ont pu montrer en 2017, dans une étude prospective et monocentrique de 112 patients traités par TAVI, que le taux basal plasmatique de CRP avant TAVI était associé à une augmentation de la mortalité après remplacement valvulaire aortique en analyse univariée et à la limite de la significativité statistique en multivariée. (*Respectivement HR 1.45 (1.17-1.82), p=0.001 et HR 1.28 (1.00-1.63), p=0.05*). Le résultat en analyse multivariée a été expliquée par l'existence de nombreux facteurs de confusion ; avec notamment le dosage concomitant de GDF-15, cytokine pro-inflammatoire et facteur indépendant en analyse multivariée, mais avec une corrélation statistique positive entre les deux marqueurs de l'inflammation (*r=0.26 ; p<0.0001*) (142).

Ces deux études montrent l'utilité potentielle d'un dosage basal des marqueurs de l'inflammation et en particulier d'un dosage combiné dans l'évaluation initiale de la population candidate à un TAVI, avec comme objectif l'identification d'une sous-population à risque.

- **CRP péri-procédurale**

En ce qui concerne le dosage périprocédural de la CRP, une première approche a été réalisée par *U. Krumsdorf et al.* en 2012, avec une étude de 215 patients qui ont bénéficié d'un TAVI par voie fémorale (Edwards et Corevalve) (13). Après un dosage quotidien de la CRP jusqu'à 14 jours après TAVI, ils ont constaté que le titre de CRP augmentait d'un facteur 7.5 en moyenne, avec un pic au troisième jour postopératoire. La valeur prédictive du taux de CRP basal pré TAVI était concordante avec les résultats d'études précédentes, car associé à une augmentation de la mortalité précoce à 30 jours (*HR 1.14 (1.01-1.29) p=0.036*). De plus, un pic élevé, supérieur à 102mg/L ($N < 5\text{mg/L}$) était également associé à une augmentation significative de la mortalité à J30 (*HR 1.18 (1.05-1.32), p=0.006*).

De façon analogue, *M. Vavuranakanis et al.* en 2013 ont pu montrer dans une étude rétrospective incluant 153 patients que le pic de hsCRP durant l'hospitalisation était associé à une altération de la fonction systolique ventriculaire gauche après TAVI (*OR 1.015 (1.000-1.032) p=0.06*) et une augmentation de la mortalité à 1 an (*1.001-1.025 p=0.03*) (143).

L'étude plus récente de *N. Ruparelia et al.* publiée en 2016, avec une inclusion prospective de 208 patients atteints d'un RAO serré et traités par TAVI voie fémorale avec l'implantation d'une endoprothèse Sapien ou Corevalve, montrait des résultats similaires concernant la

cinétique de la CRP en postopératoire avec un pic à trois jours. L'intérêt majeur de cette étude repose sur la mise en évidence de facteurs prédictifs d'une augmentation de la CRP à J3. Le diabète ($78.4 \pm 3.2 \text{ mg/L}$ vs $92.2 \pm 4.4 \text{ mg/L}$, $P < 0.001$) et la valvuloplastie au ballon en pré TAVI ($110.1 \pm 8.9 \text{ mg/L}$ vs $51.6 \pm 3.7 \text{ mg/L}$, $P < 0.001$) étaient associés à un taux de CRP plasmatique significativement élevé. Les complications péri-opératoires à type de complications vasculaires majeures étaient associées à un taux de CRP augmenté à J3 ($153.7 \pm 11.9 \text{ mg/L}$ vs $83.3 \pm 7.4 \text{ mg/L}$, $p = 0.02$) à l'inverse des complications hémorragiques majeures toutes causes ($113.2 \pm 9.3 \text{ mg/L}$ vs $82.7 \pm 7.5 \text{ mg/L}$, $p = 0.12$). En discordance avec les études antérieures, ni la CRP basale ($OR\ 0.98$, $0.94-1.03$, $P = 0.42$) ni le pic de CRP à J3 ($OR\ 1.01$, $0.98-1.02$, $p = 0.18$) ou encore le delta d'augmentation entre les deux mesures de CRP ($OR\ 0.92$, $0.83-1.14$, $P = 0.33$) n'étaient associés à une augmentation de la mortalité à J30. La mise en évidence du diabète en tant que facteur prédictif d'une augmentation de la CRP en postopératoire est une donnée intéressante sur le plan physiopathologique de par leurs profils pronostiques similaires. Ainsi, la CRP est associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire augmentée chez les patients diabétiques (144) et le diabète est associé à une morbi-mortalité augmentée 1 an après TAVR (145).

En 2019, challengeant la discordance entre les résultats des études précédentes, *U.Do et al.* se sont intéressés à l'impact d'une élévation basale de la CRP ($\geq 3 \text{ mg/L}$) sur les outcomes à 1 mois et à un an (146) chez 243 patients traités par TAVI (Sapient ou Corevalve), majoritairement par voie transfémorale (94.2%). A 30 jours du TAVI, il n'existait pas de différence significative sur les critères de mortalité, accident vasculaire cérébral, primo implantation d'un stimulateur cardiaque, complications vasculaires ou saignement majeurs. Par contre, une élévation basale du taux plasmatique de CRP était associée à une augmentation du risque de mortalité toute cause ou d'AVC invalidant en analyse uni- et

multivariée ($HR\ 2.84\ (1.10-7.34)\ p=0.03$). Le taux de mortalité ($11.9\% \text{ vs } 5.1\% ; p=0.09$) et d'AVC invalidant ($4.8\% \text{ vs } 1.2\% p=0.08$) à un an étaient augmentés dans le groupe de patients avec une élévation basale de la CRP (*Figure 21*).

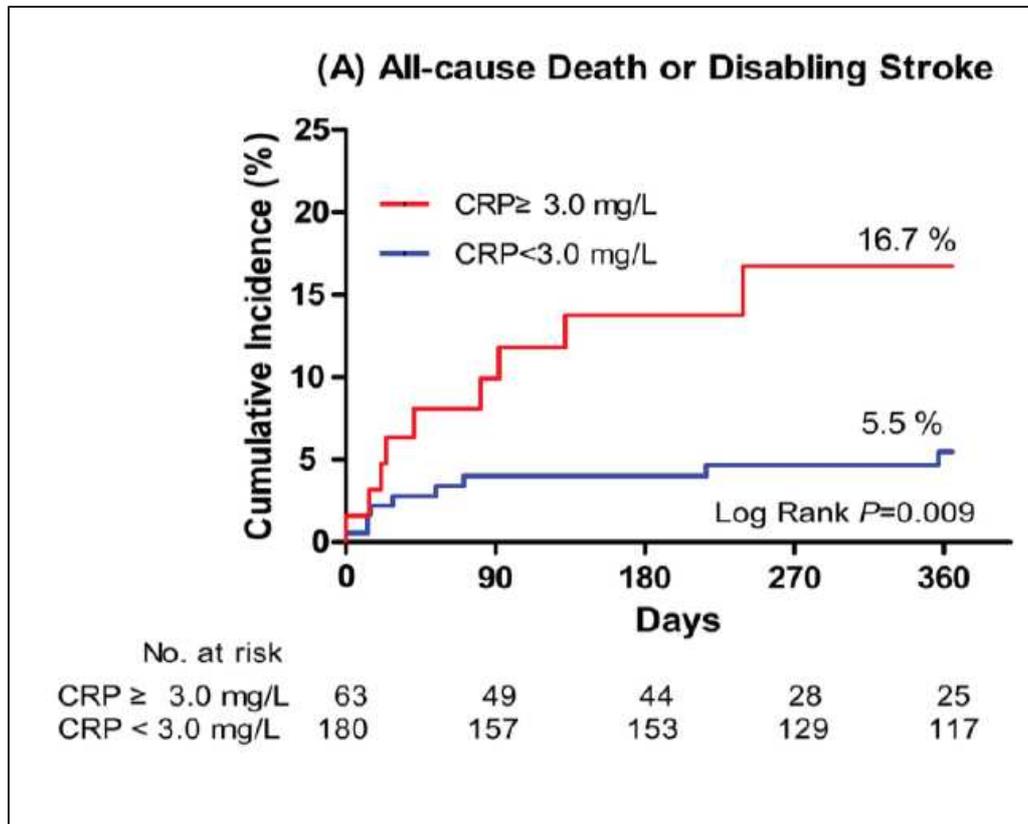


Figure 21. Critère composite de mortalité toute cause ou AVC invalidant selon le taux basal de CRP (146)

Au total, compte tenu de l'impact péjoratif de la réponse inflammatoire systémique en post TAVI, directement induit par la libération de cytokines pro-inflammatoires, avec augmentation en parallèle des taux de leucocytes et des protéines précoces de l'inflammation (CRP et PCT), l'étude des médiateurs inflammatoires facilement accessibles à un dosage (CRP) est une piste de recherche intéressante.

E. Objectifs de l'étude

Les objectifs de notre étude ont été : i) d'évaluer l'incidence du SIRS à 72 heures d'une procédure de type TAVI et dans un centre français à grand volume d'activité TAVI ; (ii) de rechercher les facteurs prédictifs de SIRS à 72 heures et enfin (iii) d'évaluer l'impact pronostique du SIRS à court, moyen et long terme.

De façon complémentaire, nous nous sommes attachés à étudier (iv) l'impact incrémentiel de la réponse inflammatoire en post TAVI avec des dosages répétés de CRP et (v) l'étude du SIRS sévère à 72 heures de la procédure de type TAVI.

II. Méthodologie

A. Population de l'étude

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans notre étude étaient des patients adultes ≥ 18 ans, atteints d'un RAO serré symptomatique selon les recommandations actuelles (18-19), à haut risque chirurgical ou risque intermédiaire selon l'EuroSCORE et qui ont bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique par voie percutanée avec implantation d'une endoprothèse de type Sapien ou Corevalve par voie transfémorale ou transaortique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre novembre 2012 et mai 2018.

2. Critères d'exclusion

Tous les patients ayant bénéficié d'une procédure de type TAVI pour un RAO serré à l'Hôpital Universitaire de Strasbourg ont été inclus dans notre étude. Les critères d'exclusion étaient un refus des patients à la collecte et traitement de leurs données via le formulaire et la non-inclusion dans le registre France 2 TAVI.

B. Plan expérimental de l'étude

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique et rétrospective, menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Les données cliniques, biologiques et péri-opératoires ainsi que le suivi pour partie ont été obtenus de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux informatisés « DX-Care » des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

2. La procédure TAVI : caractéristiques procédurales

a) Déroulement d'une procédure par voie transfémorale

La procédure s'est déroulée, en accord avec les recommandations actuelles (18), en salle hybride de cardiologie interventionnelle, sous l'égide d'au moins deux cardiologues interventionnels, expérimentés dans les procédures de type TAVI, d'un médecin spécialiste en anesthésie, d'une infirmière anesthésiste et de trois intervenants paramédicaux spécialisés en procédures interventionnelles. La procédure a été réalisée sous anesthésie locale. La première étape consiste en un cathétérisme écho-guidé, par un introducteur de 6 ou 7F, de l'artère fémorale controlatérale au site d'accès principal. Cet abord est « le site d'accès secondaire » et permet d'une part de réaliser les angiographies au niveau de l'aorte ascendante, et d'autre part les angiographies de l'axe ilio-fémoral controlatéral par cross-over en début et fin de procédure.

La deuxième étape consiste à placer une sonde de stimulation temporaire à l'apex du ventricule droit, via la veine fémorale du côté du site d'accès secondaire. La troisième étape correspond au cathétérisme du site d'accès principal par ponction écho-guidée, la mise en place du dispositif de fermeture percutanée en « pre-closing » (Proglide®) et l'introduction sur guide porteur d'un introducteur de gros calibre (14F à 22F). La quatrième étape correspond au franchissement de la valve aortique par un guide et la réalisation d'une valvuloplastie au ballon sous stimulation ventriculaire rapide. Le cathéter, sur lequel la valve est sertie, est ensuite introduit et l'extrémité contenant la valve est placée au niveau de l'anneau aortique. Le choix du type de la valve (Edwards-Sapien®, expandable par gonflage d'un ballonnet ou Corevalve®, auto-expandable par retrait d'une gaine) était laissé à la discrétion du praticien référent. La cinquième étape correspond au largage de la valve sous stimulation ventriculaire rapide. La sixième et dernière étape consiste en une série de contrôles angiographiques pour s'assurer du bon fonctionnement de la bioprothèse et pour

vérifier l'intégrité de l'axe vasculaire aorto-iliaque. Le site d'accès principal est fermé au moment du retrait de l'introducteur par les dispositifs de fermetures mis en place en début de procédure. L'hémostase du site d'accès secondaire se fait soit par compression manuelle, soit par la mise en place d'un dispositif de fermeture (Angioseal® ou Fémoseal®). La sonde de stimulation est retirée si aucun trouble conducteur n'est survenu pendant la procédure. Dans le cas contraire, elle sera maintenue en place pendant la durée de surveillance dans l'unité de soins intensifs de cardiologie. La procédure se déroule dans son intégralité sous héparine (100UI/kg) avec un objectif ACT > 250 s. Un contrôle échocardiographique (ETT) est réalisé en salle de cathétérisme cardiaque par un opérateur expérimenté.

b) Bioprothèses utilisées

Quatre types de valves ont été utilisés dans notre étude : Edwards SAPIEN XT®, Edwards SAPIEN 3®, Corevalve® et Corevalve Evolut-R®. Le choix du type de la valve, dépendant des caractéristiques anatomiques du patient, était laissé à la discrétion du praticien référent.

c) Management anesthésique

La technique anesthésique, en accord avec les recommandations actuelles, a consisté en une anesthésie locale et une sédation à objectif de concentration (SIVOC). Il s'agissait de Lidocaïne injectée par voie sous-cutanée au niveau des sites d'accès artériels et veineux (dose maximale de 4 mg/kg) et une sédation par Remifentanil en mode AIVOC (Anesthésie à objectif de concentration intraveineuse, dose initiale 0,025 µg/kg/min, dose maximale 0,2 µg/kg/min).

C. Les données recueillies

Toutes les données péri-opératoires (données démographiques, facteurs de risque, comorbidités etc..) et les données du suivi recueillies ont été entrées dans une base de données validée par le processus d'approbation d'éthique. Tous les patients ont été contactés par téléphone et le recueil des données réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé sur les données de santé, symptômes, médicaments et critères de jugement principaux et secondaires. Si le patient n'était pas joignable, les données ont été recueillies auprès du médecin traitant, du cardiologue traitant, de la personne de confiance ou à l'aide des rapports d'hospitalisation antérieurs.

1. Données cliniques

Les données cliniques suivantes ont été recueillies pour tout patient inclus dans notre étude, avant la procédure et durant le séjour hospitalier :

- Sexe, âge, poids, taille, IMC et surface corporelle
- Constantes la veille de la procédure : fréquence cardiaque au repos, température corporelle par la mesure de la température tympanique avec un thermomètre à infrarouge
- Antécédents médicaux avec notamment la présence d'une insuffisance rénale ou d'une BPCO
- Antécédents cardiovasculaires avec notamment antécédent d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA), d'accident vasculaire cérébral (AVC), de Pacemaker ou de valvuloplastie aortique préalable au TAVI
- Facteurs de risque cardiovasculaires : Tabagisme actif ou sevré, diabète et diabète insulino-réquerant, dyslipidémie, hypertension artérielle (HTA)

- Les scores de risque avec calcul de l'EuroSCORE
- La présence de signes d'insuffisance cardiaque évalués par la classification de Killip Kimball
- Le traitement habituel avec notamment le traitement antithrombotique ou anticoagulant préhospitalier et après remplacement valvulaire aortique

2. Données échographiques

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie transthoracique avant TAVI, per procédure, post TAVI immédiat et dans le cadre du suivi à 1 mois (*Phillips EPIQ ou GE VIVID*). Les données recueillies étaient la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), les diamètres du ventricule gauche (DTDVG et DTSVG), les paramètres d'hypertrophie ventriculaire gauche (masse ventriculaire gauche indexée, épaisseur des parois septales et postérieures), la vitesse maximale transaortique, le gradient moyen transaortique et transprothétique à 1 mois avec estimation de la surface valvulaire aortique selon le théorème de Bernoulli, l'évaluation de la pression artérielle pulmonaire systolique sur le flux d'insuffisance tricuspide ou pulmonaire et la quantification d'une éventuelle insuffisance para prothétique à 1 mois selon les recommandations actuelles (18-19) (147).

3. Données biologiques

Les données biologiques comportaient l'hémogramme (NFS) avec le taux de leucocytes (GB), d'hémoglobine (Hb), de plaquettes, de polynucléaires neutrophiles (PNN), de lymphocytes ainsi que le ratio neutrophiles/lymphocytes et plaquettes/lymphocytes dosés la veille de l'examen (pré TAVI), en post TAVI immédiat (J0) ainsi qu'à 24 heures, 48 heures et 72 heures après la procédure. La CRP, protéine de la réaction inflammatoire précoce, a été dosée

de façon quotidienne durant l'hospitalisation. Les dosages de la coagulation (TP et TCA) ont été réalisés en pré TAVI et en post TAVI à 24 heures de l'intervention. Les autres données biologiques comportaient la créatininémie, sa clairance en pré TAVI et la cinétique de biomarqueurs cardiaques (troponine). De plus le CT-ADP, test de fonction plaquettaire directement lié aux forces de cisaillement, a été mesuré le jour avant et le jour après l'implantation de la valve (148-151).

4. Données périprocédurales

Les données périprocédurales comportaient les données sur le déroulement de la procédure avec le type de valve implantée et sa taille, le site d'accès principal (fémorale ou aortique), la nécessité d'une post-dilatation et les éventuelles complications.

5. Données sur le SIRS et l'inflammation

Le SIRS à 72heures a été défini comme la présence d'au moins deux critères ($\geq 2/3$) dans les 72 heures après TAVI parmi :

- Température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
- Fréquence cardiaque > 90 battements par minutes
- Globules blancs $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$

La température corporelle a été définie comme la température tympanique mesurée avec un thermomètre à infrarouge. La température a été mesurée au minimum toutes les 6 heures pendant les 72 premières heures après TAVI, par une IDE, aux soins intensifs de cardiologie ou en secteur conventionnel de cardiologie. La fréquence cardiaque a été mesurée par mesure

automatique (scope) et relevée toutes les 2 heures aux soins intensifs de cardiologie et de façon au moins biquotidienne au secteur conventionnel de cardiologie.

Le critère « hyperventilation » (fréquence respiratoire >20 /minute ou une $pCO_2 < 32$ mmHg), quatrième critère du SIRS dans la définition de *Bone et al.* (77), a été exclu de la définition du SIRS dans notre étude devant l'absence de dosage gazométrique artérielle systématique et l'absence du recueil de la fréquence respiratoire chez les patients ayant bénéficié d'un TAVI dans notre centre. Le SIRS sévère, en accord avec les études précédentes (11), a été défini comme la présence de tous les critères du SIRS (3/3) dans les 72 heures après TAVI.

Concernant la CRP, le pic de CRP a été défini comme la valeur maximale observée dans l'intervalle du temps analysé (72 heures). Le dosage à J0 correspondait au dosage en post TAVI immédiat, dès l'arrivée du patient aux soins intensifs de cardiologie. Un taux de CRP élevé à H0 ou à 72 heures correspondait à une CRP supérieure au 75^{ème} percentile.

6. Le suivi

Les patients étaient revus, dans le cadre du suivi post TAVI, systématiquement à 1 mois (J+30) avec une échocardiographie transthoracique de contrôle et une consultation avec le cardiologue référent. L'évaluation de la sévérité de l'insuffisance aortique paravalvulaire par échocardiographie à J30 a été réalisée selon les critères de *Pibarot et al.* (162). Une fuite paravalvulaire a été définie comme significative si la circonférence de régurgitation était supérieure à 10% en petit axe et sémantiquement définie comme $IAO \geq \frac{1}{4}$ dans notre étude. Tous les patients ont été contactés par téléphone. Si le patient n'était pas joignable, les données ont été recueillies soit auprès du médecin traitant, du cardiologue traitant, de la personne de confiance ou à l'aide des rapports d'hospitalisation antérieurs.

D. Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de notre étude était i) d'évaluer l'incidence du SIRS à 72 heures d'une procédure de type TAVI et dans un centre français à grand volume d'activité TAVI; (ii) de rechercher les facteurs prédictifs de SIRS à 72 heures et enfin (iii) d'évaluer l'impact pronostique du SIRS à court, moyen et long terme.

L'objectif secondaire de notre étude était d'étudier iv) l'impact incrémentiel de la réponse inflammatoire en post TAVI par l'étude de la cinétique de la CRP et (v) l'impact du SIRS sévère à 72 heures après une procédure de type TAVI.

E. Critères de jugement

1. Critères de jugement principaux

Les critères de jugements principaux de notre étude étaient la mortalité toute cause après TAVI, la mortalité cardiovasculaire, la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'AVC ; tous évalués séparément puis par un critère composite (MACE) associant mortalité toute cause et/ou insuffisance cardiaque et/ou AVC < 1 mois.

La mortalité cardiovasculaire était définie comme un décès résultant d'un infarctus du myocarde, d'une mort subite, d'insuffisance cardiaque, d'un AVC ou d'une autre étiologie cardiovasculaire.

2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires de notre étude étaient les saignements périprocéduraux, l'évolution des données échocardiographiques de suivi (FEVG, IAo paraprothétique, gradient moyen transaortique), la primo-implantation d'un Pacemaker et la durée d'hospitalisation.

a) Saignements périprocéduraux

La quantification des saignements a été réalisée, en accord avec les recommandations actuelles, en utilisant les critères de VARC-2 (152).

Les saignements périprocéduraux ont été définis comme des saignements en per procédure immédiat ou en post procédure, avant la sortie du patient de l'hôpital. Un saignement était considéré comme menaçant le pronostic vital s'il entraînait le décès du patient, un choc hypovolémique, un traitement chirurgical d'hémostase, s'il était associé à une chute d'au moins 5 points d'hémoglobine ou à une transfusion d'au moins 4 concentrés de globules rouges, s'il survenait au niveau intracrânien, intra-spinal, intraoculaire, au niveau du péricarde avec nécessité d'un drainage péricardique, ou au niveau musculaire entraînant un syndrome des loges.

Les saignements majeurs ont été définis comme tout saignement avéré, associé à une chute de l'hémoglobine d'au moins 3 points ou à une transfusion de 2 ou 3 concentrés de globules rouges, ou entraînant une hospitalisation, une intervention chirurgicale, une séquelle permanente, et ne répondant pas aux critères pour un saignement menaçant le pronostic vital.

Les saignements mineurs correspondaient à tout saignement avéré ne répondant ni aux critères de saignements majeurs ni aux critères de saignements menaçant le pronostic vital.

Les anémies occultes, sans saignement retrouvé, n'étaient pas considérées comme des saignements, même lorsqu'elles donnaient lieu à des transfusions de concentrés de globules rouges.

b) La durée d'hospitalisation

La durée d'hospitalisation a été définie comme le délai entre la date opératoire et le retour à domicile du patient ou le transfert dans un centre de réadaptation cardiovasculaire.

F. Méthode statistique

Les variables quantitatives sont présentées en valeur moyenne \pm la dérivation standard et comparées par un test ANOVA. Les variables qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage et comparées par le test du Chi-2. Les facteurs prédictifs de SIRS à 72 heures ont été déterminés par un modèle de régression logistique binaire. Les facteurs ayant une valeur de $p < 0,10$ en analyse univariée ont été entrés dans des modèles multivariés afin d'identifier les facteurs prédictifs indépendants de SIRS à 72 heures. Afin de mettre en évidence l'impact du SIRS à 72 heures et de la CRP en post TAVI immédiat sur la mortalité toute cause, nous avons réalisé une régression logistique de COX avec l'utilisation de modèle uni- et multivariée. Les résultats sont présentés en HR (Hazard Ratio) avec un intervalle de confiance à 95%. L'analyse de la survie selon l'existence d'un SIRS à 72 heures ou d'une CRP élevée en post TAVI immédiat a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier avec calcul du Log-rank. Pour l'ensemble des analyses, une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS version 17.0 (SPSS INC., Chicago, IL, USA).

III. Résultats

A. Caractéristiques de la population

585 patients ont bénéficié d'une procédure de type TAVI pour un RAO serré symptomatique entre novembre 2012 et mai 2018 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. L'implantation de l'endoprothèse s'est faite chez la majorité des patients par voie transfémorale (524 patients soit 89.6% de la cohorte) et chez 61 patients par voie transaortique (10.4%). 194 (33.16%) patients ont présenté un SIRS dans les 72 heures (SIRS72+) après TAVI (Figure 22). Les caractéristiques cliniques, hémodynamiques, échographiques, électrocardiographiques, procédurales et biologiques sont exposées dans les tableaux 1-3.

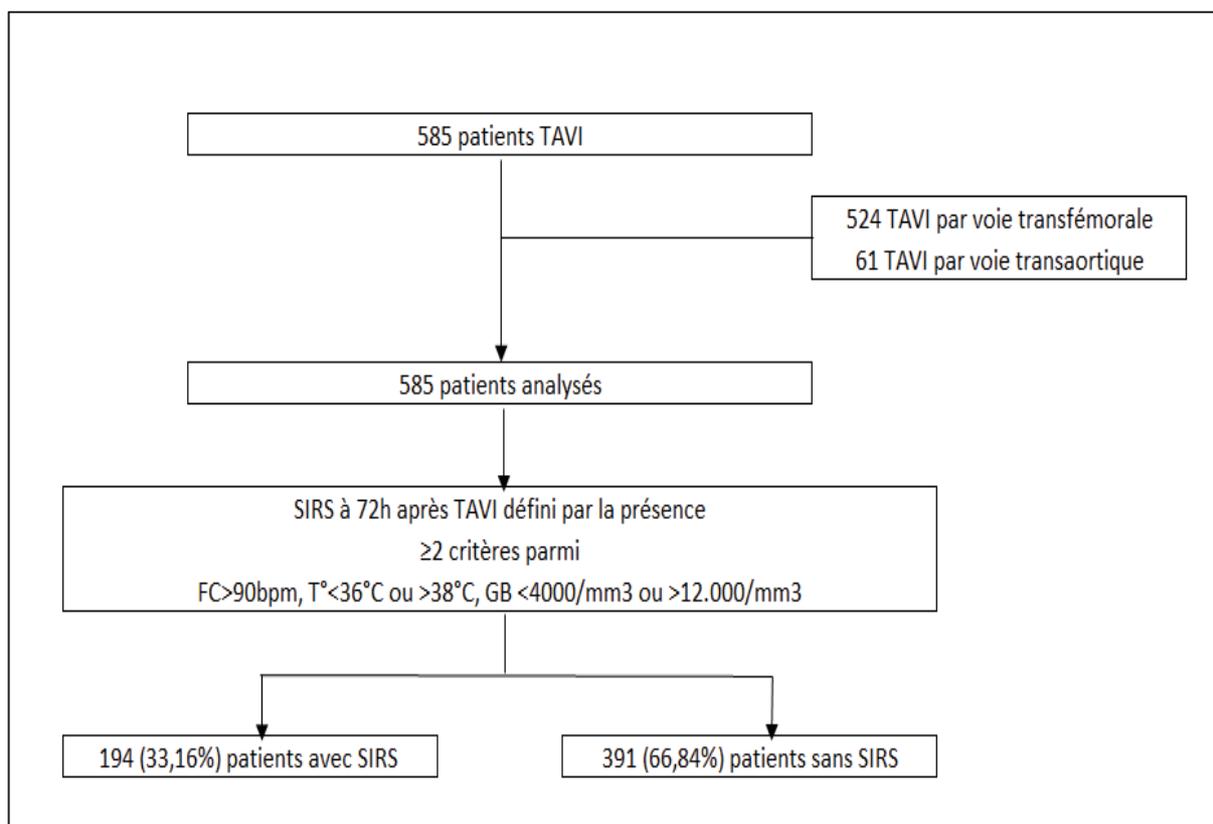


Figure 22. Diagramme de flux de l'étude. TAVI = Transcatheter aortic valve implantation ; SIRS = Syndrome de réponse

1. Caractéristiques cliniques, échographiques et électrocardiographiques

Notre population reflétait celle d'une population de type TAVI classique avec un âge moyen de 83.1 ± 7.4 ans et une fonction systolique ventriculaire gauche préservée (FEVG moyenne $54.5 \pm 13.6\%$). Les patients avec un SIRS à 72 heures (SIRS72+) étaient plus souvent de sexe féminin (64.9% vs 52.2% , $p=0.004$) et avaient un IMC plus élevé (28.3 ± 6.6 vs 26.9 ± 5.7 , $p=0.009$). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les antécédents médicaux, les facteurs de risque cardiovasculaire, le traitement thrombotique pré TAVI, la FEVG ou encore la sévérité ETT du rétrécissement aortique (SVA et Gradient moyen transaortique). A noter que les patients présentant un SIRS à 72 heures avaient moins d'HVG échographique en pré TAVI avec une masse ventriculaire gauche moins importante (125.9 ± 29.5 g/m² vs 133.4 ± 37.8 g/m² $p=0.037$) et un remodelage ventriculaire gauche moins marqué avec DTDVG plus petit (49.3 ± 7.0 mm vs 50.9 ± 8.2 mm $p=0.019$). En ce qui concerne les données électrocardiographiques pré TAVI, les patients SIRS72+ avaient une fréquence cardiaque basale plus élevée (76 ± 13 vs 72 ± 13 , $p=0.001$) et moins de trouble de la conduction intraventriculaire (BBG, 24 (12.4%) vs 79 (20.2%), $p=0.012$).

2. Caractéristiques procédurales

La majorité des patients (524 (89.6%)) a été implantée par voie transfémorale. Il n'y avait pas de différence significative entre la voie d'abord fémorale ou aortique en ce qui concerne l'incidence du SIRS à 72 heures. 356 (60.9%) des patients ont été implantés d'une valve Sapien, sans différence significative entre les deux groupes, ni sur le type de valve (Sapien ou Corevalve), ni sur la taille de la valve. Le taux de post-dilatation était similaire entre les deux groupes (19 (9.8%) vs 43 (11%), $p=0.386$) (Tableau 2).

3. Caractéristiques biologiques

Les patients ont présenté une cinétique biologique caractéristique en post TAVI avec une baisse progressive des plaquettes liée à une consommation plaquettaire, une augmentation progressive des leucocytes jusqu'à J3, associée à une augmentation des lymphocytes et des polynucléaires neutrophiles (*Tableau 3*). Les taux de globules blancs, neutrophiles et lymphocytes étaient significativement plus élevés en pré TAVI et en post TAVI dans le groupe SIRS72+, reflet d'une réaction inflammatoire systémique plus marquée. Le ratio neutrophiles / lymphocytes, était significativement plus élevé en post TAVI dans le groupe SIRS72+ ($p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la fonction rénale en pré TAVI, les marqueurs de coagulation (TP, TCA) ou le dosage du CT-ADP.

Tableau 1. Caractéristiques de base des patients avec et sans SIRS à 72h après TAVI

	Population to SIRS 72h		Absence de SIRS à 72h	p
	n = 585	n = 194	n = 391	
Données cliniques				
Age - années	83.1±7.4	83.1±7.15	83.1±7.5	0.974
Homme — no. /no. total (%)	257(43.9%)	70(36.1%)	187(47.8%)	0.004
IMC — kg.m ² ±DS	27.4±6.0	28.3±6.6	26.9±5.7	0.009
Classification Killip à l'admission — no./no. total (%)				
II	238(40.7%)	74(38.1%)	164(41.9%)	0.215
III	288(49.2%)	97(50.0%)	191(48.8%)	0.431
IV	59(10.1%)	23(11.9%)	36(9.2%)	0.195
Antécédent d'ACFA — no. /no. total (%)	245(41.9%)	85(43.8%)	160(40.9%)	0.281
Antécédent d'AVC — no. /no. total (%)	83(14.2%)	29(14.9%)	54(13.8%)	0.399
Insuffisance rénale chronique (créatinine >150µmol.L)	109(18.6%)	30(15.5%)	79(20.2%)	0.1
BPCO — no. /no. total (%)	93(15.9%)	35(18.0%)	58(14.9%)	0.193
Facteurs de risque cardiovasculaires				
Tabagisme actif — no./no. total (%)	15(2.6%)	7(3.6%)	8(2.1%)	0.197
HTA — no. /no. total (%)	468(80.1%)	158(81.4%)	310(79.5%)	0.329
Diabète — no. /no. total (%)	181(31.0%)	58(29.9%)	123(31.5%)	0.38
Diabète insulino-réquerant — no./no. total (%)	47(8.0%)	17(8.8%)	30(7.7%)	0.382
Dyslipidémie — no. /no. total (%)	316(54.1%)	98(50.5%)	218(55.9%)	0.127
Traitement anti thrombotique préhospitalier				
Traitement anticoagulant — no./no. total (%)	232(39.7%)	77(39.7%)	155(39.6%)	0.53
Données échocardiographiques				
FEVG— %	54.5±13.6	55.4±12.7	54.1±14.0	0.272
Masse VG — g.m ² ±DS	131.1±35.6	125.9±29.5	133.4±37.8	0.037
Épaisseur septale — mm±DS	12.4±2.4	12.1±2.7	12.6±2.3	0.027
DTDVG — mm±DS	50.4±7.8	49.3±7.0	50.9±8.2	0.019
DTSVG — mm±DS	34.8±9.4	33.7±8.5	35.3±9.8	0.065
SVA pré	0.56±0.14	0.56±0.14	0.55±0.15	0.642
Gradient moyen transaortique — mmHg±DS	47.7±13.1	47.2±11.8	47.9±13.7	0.513
Données ECG				
Fréquence cardiaque moyenne / min —no. ± DS	73±13	76±13	72±13	0.001
PR moyen — ms± DS	188.5±41.2	188.1±41.8	188.7±40.9	0.887
BBG	103(17.6%)	24(12.4%)	79(20.2%)	0.012
BBD	75(12.8%)	28(14.4%)	47(12%)	0.243

TAVI = Transcatheter aortic valve implantation ; SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique; IMC = indice de masse corporelle ; ACFA = Arythmie complète par fibrillation auriculaire; AVC = Accident vasculaire cérébral; BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; HTA = Hypertension artérielle; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche; VG = ventricule gauche; SIV = septum interventriculaire ; DTDVG = Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche; DTSVG = Diamètre télésystolique ventriculaire gauche; SVA = Surface valvulaire aortique ; ECG = Électrocardiogramme

Tableau 2. Caractéristiques procédurales des patients avec et sans SIRS à 72h après TAVI

	Population totale n=585	SIRS 72h n=194	Absence de SIRS 72h n=391	P
Voie d'abord				
Transfémorale - no. /no. total (%)	524(89.6%)	170(87.6%)	354(90.5%)	0.173
Transaortique- no. /no. total (%)	61(10.4%)	24(12.4%)	37(9.5%)	0.173
Valvuloplastie avant TAVI - no./no. total (%)	39(6.7%)	8(4.1%)	31(7.9%)	0.056
Endoprothèse aortique implantée				
Sapien - no. /no. total (%)	356(60.9%)	110(56.7%)	246(62.9%)	0.087
Corevalve - no. /no. total (%)	229(39.1%)	84(43.3%)	145(37.1%)	0.087
Taille de l'endoprothèse				
S 23 mm - no. /no. total (%)	158(27%)	57(29.4%)	101(25.8%)	0.208
S 26 mm - no. /no. total (%)	124(21.2%)	36(18.6%)	88(22.5%)	0.160
S 29 mm - no. /no. total (%)	74(12.6%)	17(8.8%)	57(14.6%)	0.029
C 23mm - no. /no. total (%)	14(2.4%)	6(3.1%)	8(2.0%)	0.304
C 26mm - no. /no. total (%)	80(13.7%)	26(13.4%)	54(13.8%)	0.501
C 29mm - no. /no. total (%)	104(17.8%)	42(21.6%)	62(15.9%)	0.055
C 31mm - no. /no. total (%)	21(3.6%)	8(4.1%)	13(3.3%)	0.391
C 34mm - no. /no. total (%)	10(1.7%)	2(1.0%)	8(2.0%)	0.301
Post Dilatation - no. /no. total (%)	62(10.6%)	19(9.8%)	43(11%)	0.386
Traitement anti thrombotique à la sortie				
Aspégic — no. /no. total (%)	561(95.9%)	185(95.4%)	376(96.2%)	0.397
Clopidogrel — no. /no. total (%)	343(58.6%)	110(56.7%)	233(59.6%)	0.281
Double anti agrégation plaquettaire — no. /no. total (%)	338(57.8%)	109(56.2%)	229(58.6%)	0.322
Traitement anticoagulant — no. /no. total (%)	256(43.8%)	89(45.9%)	167(42.7%)	0.262

TAVI = Transcatheter aortic valve implantation ; SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; S = Sapien ; C = Corevalve

Tableau 3. Données biologiques pré et post TAVI des patients avec et sans SIRS à 72h

	Population totale n=585	SIRS 72h n=194	Absence de SIRS 72h n=391	P
Hémoglobine (g/dL)				
Avant TAVI	12.2±1.8	12.3±1.7	12.1±1.8	0.242
Post TAVI - J1	10.7±1.9	10.6±1.6	10.7±2.0	0.841
Plaquettes (10⁹/L)				
Avant TAVI	225.6±74.3	235.7±79.6	220.5±71.1	0.2
Post TAVI Immédiat - J0	179.7±62.7	190.4±71.9	174.4±57.0	0.004
Post TAVI - J1	170.1±56.7	177.9±61.4	166.1±53.8	0.018
Post TAVI - J2	151.2±52.3	156.1±56.7	148.6±49.7	0.103
Post TAVI - J3	142.7±60.5	152.2±61.3	138.0±59.6	0.008
GB (10⁹/L)				
Avant TAVI	7.5±2.2	8.1±2.6	7.2±2.0	<0.001
Post TAVI Immédiat - J0	9.1±3.5	10.3±4.0	8.4±3.0	<0.001
Post TAVI - J1	9.1±3.2	10.8±3.9	8.3±2.4	<0.001
Post TAVI - J2	8.7±2.9	10.4±3.5	7.9±2.2	<0.001
Post TAVI - J3	8.5±2.7	9.8±3.2	7.7±2.0	<0.001
Lymphocytes (10⁹/L)				
Avant TAVI	1.5±0.8	1.6±1.0	1.4±0.7	0.006
Post TAVI Immédiat - J0	1.2±0.64	1.2±0.62	1.2±0.65	0.398
Post TAVI - J1	1.2±0.75	1.3±1.07	1.1±0.51	0.04
Post TAVI - J2	1.4±0.71	1.4±0.84	1.3±0.64	0.109
Post TAVI - J3	1.3±0.92	1.5±1.18	1.3±0.75	0.001
Neutrophiles (10⁹/L)				
Avant TAVI	5.1±1.9	5.4±2.2	4.9±1.7	0.002
Post TAVI Immédiat - J0	7.0±3.1	8.1±3.7	6.4±2.7	<0.001
Post TAVI - J1	6.8±2.8	8.2±3.6	6.2±2.0	<0.001
Post TAVI - J2	6.1±2.4	7.3±2.9	5.5±1.8	<0.001
Post TAVI - J3	5.7±2.2	6.8±2.7	5.1±1.7	<0.001
Ratio Neutrophiles / Lymphocytes				
Post TAVI - J1	7.2±4.8	8.5±6.3	6.5±3.6	<0.001
Post TAVI - J2	5.4±3.7	6.4±4.3	4.9±3.2	<0.001
Post TAVI - J3	4.6±3.6	5.7±4.7	4.1±2.8	<0.001
CT ADP (secondes)				
Post TAVI > 180 sec	124(21.9%)	42(22.2%)	82(21.7%)	0.483
Avant TAVI	191±79	193±80	189±78	0.596
Post TAVI - J1	150±72	151±75	149±71	0.818
DFG (ml/min/1.73m²)				
Avant TAVI	53.9±21.0	54.7±22.3	53.6±20.3	0.549
TP (%)				
TP pré	8.90±18.8	81.0±18.7	80.8±18.9	0.929
TP post -J1	68.9±15.0	69.0±13.2	68.8±15.9	0.909
TCA (secondes)				
TCA pré	36.5±14.0	36.8±20.8	36.3±8.9	0.652
TCA post -J1	39.7±15.3	41.0±20.2	39.1±12.2	0.161

TAVI = Transcatheter aortic valve implantation ; SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; GB = Globules blancs ; DFG = Débit de filtration glomérulaire ; TP = Temps de prothrombine ; TCA = Temps de céphaline activé

B. Le SIRS à 72 heures post TAVI

1. Incidence

Parmi les 585 patients analysés, 194 patients (soit 33.16%) ont présenté un SIRS dans les 72 premières heures après la procédure.

2. Facteurs prédictifs

En analyse univariée, un IMC élevé ($HR\ 1.038(1.009-1.068)$, $p=0.010$), un taux de leucocytes ($HR\ 1,180(1,090-1,276)$, $p < 0,001$), de neutrophiles ($HR\ 1,155(1,052-1,268)$, $p=0,002$) et de lymphocytes ($HR\ 1,361(1,083-1,711)$, $p= 0,008$) élevé en pré TAVI et un taux de plaquettes ($HR\ 1,003(1,000-1,005)$, $p= 0,021$) élevé en post TAVI, étaient associés au développement d'un SIRS 72 heures après la procédure. De même, une fréquence cardiaque élevée en pré TAVI était un facteur prédictif de SIRS à 72 heures ($HR\ 1.022(1,009-1.036)$, $p= 0.001$). Le sexe masculin ($HR\ 0.616(0.432-0,877)$, $p= 0.007$), la présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche évaluée par la mesure de la masse myocardique ($HR\ 0,994(0,988-1,000)$, $p=0.038$) ainsi qu'un DTDVG élevé ($HR\ 0,973(0,951-0,996)$, $p=0.02$) étaient des facteurs protecteurs vis-à-vis du SIRS.

Après analyse multivariée avec régression logistique de COX, seul le taux basal de leucocytes et la fréquence cardiaque avant TAVI étaient des facteurs prédictifs indépendants du SIRS à 72 heures (*respectivement* $HR\ 1,152(1,046-1,270)$, $p=0.004$ et $HR\ 1.022(1.005-1.038)$, $p=0.009$). Le tableau 4 synthétise les analyses uni- et multivariées associées à la survenue d'un SIRS à 72 heures.

Tableau 4. Régression logistique selon COX avec analyse univariée et multivariée des facteurs prédictifs de SIRS à 72h après TAVI

	Univariée		Multivariée	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Données cliniques pré TAVI				
Age	1,000(0,977-1,024)	0,973		
Sexe (Homme)	0,616(0,432-0,877)	0,007	0,694(0,444-1,086)	0,110
IMC	1,038(1,009-1,068)	0,010	1,034(0,999-1,071)	0,059
EuroScore	0,992(0,979-1,005)	0,216		
Hypertension	1,133(0,731-1,754)	0,577		
Tabagisme actif	1,787(0,639-5,003)	0,269		
Diabète	0,926(0,637-1,346)	0,686		
Dyslipidémie	0,805(0,570-1,137)	0,219		
Plaquettes pré TAVI	1,003(1,000-1,005)	0,021		
Lymphocytes pré TAVI	1,361(1,083-1,711)	0,008		
Neutrophiles pré TAVI	1,155(1,052-1,268)	0,002		
GB pré TAVI	1,180(1,090-1,276)	<0,001	1,152(1,046-1,270)	0,004
Données échocardiographiques pré TAVI				
FEVG	2,062(0,567-7,497)	0,272		
DTDVG	0,973(0,951-0,996)	0,02	0,993(0,962-1,026)	0,687
Gradient moyen transaortique	0,996(0,982-1,009)	0,512		
Masse VG	0,994(0,988-1,000)	0,038	0,995(0,988-1,002)	0,162
Données ECG pré TAVI				
Fréquence cardiaque	1,022(1,009-1,036)	0,001	1,022(1,005-1,038)	0,009
Données péri procédurales				
Voie d'abord fémorale	0,740(0,429-1,277)	0,28		
Voie d'abord carotidienne	1,351(0,783-2,330)	0,28		
Valve Sapien	0,772(0,544-1,096)	0,147		
Valve Corevalve	1,296(0,913-1,839)	0,147		
Saignements				
Saignement post-procédural	1,672(1,157-2,417)	0,006	1,024(0,553-1,895)	0,941
Saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital	1,807(1,167-2,798)	0,008		
Saignement majeur	1,480(0,883-2,482)	0,137		
Saignement menaçant le pronostic vital	2,251(1,111-4,559)	0,024		
Saignement mineur	1,133(0,678-1,893)	0,634		
Transfusion de CGR > 2 unités	2,141(1,414-3,241)	<0,001	2,124(1,068-4,223)	0,032

TAVI = Transcatheter aortic valve implantation ; SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique; IMC = indice de masse corporelle ; ACFA = Arythmie complète par fibrillation auriculaire; AVC = Accident vasculaire cérébral; BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; HTA = Hypertension artérielle; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche; VG = ventricule gauche; SIV = septum interventriculaire ; DTDVG = Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche; DTSVG = Diamètre télésystolique ventriculaire gauche; SVA = Surface valvulaire aortique ; PAP = Pression artérielle pulmonaire; ECG = Électrocardiogramme

3. Impact sur les critères de jugement principaux

Le suivi moyen des patients était de 608 jours (356-895 jours). Le SIRS à 72 heures n'était pas associé à une augmentation significative de la mortalité toute cause ($p=0.316$) (Figure 23), de la mortalité cardiovasculaire ($p=0.532$), de la survenue d'infarctus du myocarde ($p=0.063$), d'AVC ($p=0.199$) ou d'insuffisance cardiaque ($p=0.068$) après TAVI. Par contre, les patients avec un SIRS dans les 72 heures après TAVI ont présenté plus d'événements cardiovasculaires adverses évalués par le critère composite MACE (Décès et/ou AVC et/ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque) dans le premier mois après TAVI (16(8,2%) vs 17(4,3%), $p= 0.044$) (Tableau 5).

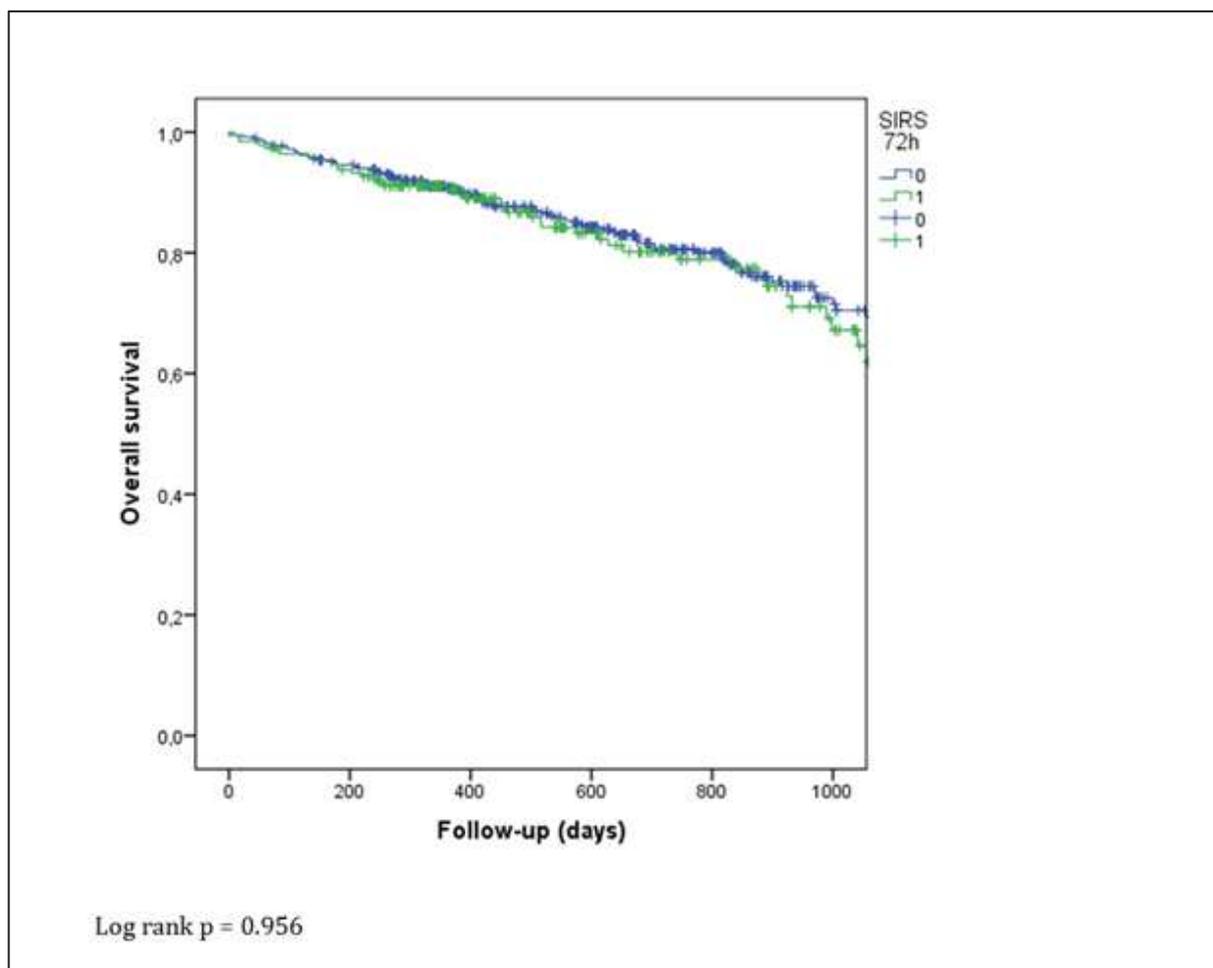


Figure 23. Courbe de Kaplan-Meier de la mortalité toute cause selon la présence ou l'absence d'un SIRS à 72 heures

Tableau 5. Impact du SIRS à 72h sur les critères de jugement principaux et secondaires

	Population totale n = 585	SIRS à 72h n = 194	Absence de SIRS à 72h n=391	p
Critères de jugement principaux — no./no. total (%)				
Mortalité toute cause	129(22.1%)	40(20.6%)	89(22.8%)	0.316
Mortalité toute cause < 1 mois	6(1.0%)	3(1,5%)	3(0,8%)	0.316
Mortalité toute cause 1 mois - 1 an	46(7.9%)	15(7.7%)	31(7,9%)	0.538
Mortalité toute cause > 1 an	77(13.2%)	22(11.3%)	55(14.1%)	0.217
Décès cardiovasculaire	61(10.4%)	20(10.3%)	41(10,5%)	0.532
Décès non cardiovasculaire	68(11.6%)	20(10.3%)	48(12.3%)	0.290
Infarctus du myocarde	12(2,1%)	7(3,6%)	5(1,3%)	0.063
AVC	45(7,7%)	18(9.3%)	27(6,9%)	0.199
MACE < 1 mois	33(5.6%)	16(8,2%)	17(4,3%)	0.044
Réhospitalisation pour insuffisance cardiaque	111(19,0%)	44(22.7%)	67(17,1%)	0.068
Critères de jugement secondaires — no./no. total (%)				
Saignement post procédural	174(29.7%)	72(37,1%)	102(26,1%)	0.004
Saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital	101(17.3%)	45(23.2%)	56(14.3%)	0.006
Saignements majeurs	68(11.6%)	28(14.4%)	40(10.2%)	0.089
Saignements menaçant le pronostic vital	33(5.6%)	17(8.8%)	16(4.1%)	0.019
Transfusion de CGR > 2 unités	116(19.8%)	55(28,4%)	61(15.6%)	<0,001
Saignements mineurs	73(12.5%)	26(13.4%)	47(12%)	0.362
Primo implantation d'un Pacemaker < 1 mois	127(22.0%)	52(26.8%)	75(19.5%)	0.030
Suivi échocardiographique à 1 mois :				
Gradient moyen transprothétique — mmHg±DS	10,5+/-5,3	10,3+/-5,6	10,6+/-5,1	0.586
FEVG - %	55.6±14	56,0±13,6	55.4±14,6	0,642
Fuite para prothétique > 1/4	74(12.9%)	24(12.6%)	50(13.1%)	0.496
Durée d'hospitalisation - jours	8,1+/-5,2	9,7+/-6,3	7,2+/-4,3	<0,001

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; AVC = Accident vasculaire cérébral ; IDM = Infarctus du myocarde ; MACE = Major adverse cardiac events = Décès et/ou AVC et/ou Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque ; CGR = Concentrés globulaires rouges ; DTDVG = Diamètre télé diastolique ventriculaire gauche ; DTSVG = Diamètre télésystolique ventriculaire gauche ; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche;

4. Impact sur les critères de jugement secondaires

Les patients qui ont présenté un SIRS dans les 72 heures après TAVI avaient plus de saignements périprocéduraux (72(37,1%) vs 102(26,1%), $p=0.004$), de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital (45(23.2%) vs 56(14.3%), $p=0.006$) et nécessitaient plus de transfusion de CGR (55(28,4%) vs 61(15.6%), $p<0.001$) (Tableau 5). En analyse univariée, les saignements périprocéduraux ($HR\ 1,672(1,157-2,417)$, $p=0,006$), les saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital ($HR\ 1,807(1,167-2,798)$, $p=0,008$) et la transfusion de CGR > 2 unités ($HR\ 2,141(1,414-3,241)$, $p<0.001$) étaient associés au groupe SIRS72+. En analyse multivariée, seule la transfusion de plus de 2 concentrés globulaires rouges restait un facteur prédictif indépendant associé au SIRS ($HR\ 2.124(1.068-4.223)$, $p=0.032$).

Les patients avec un SIRS à 72 heures présentaient plus de trouble de la conduction en postopératoire nécessitant le recours à l'implantation d'un Pacemaker (52(26.8%) vs 75(19.5%), $p=0.030$), et ce malgré un taux plus faible de troubles de la conduction intraventriculaire en pré TAVI (BBG). Par ailleurs, la durée d'hospitalisation était significativement plus longue dans le groupe SIRS72+ (9,7+/-6,3 jours vs 7,2+/-4,3 jours, $p<0,001$).

C. SIRS sévère à 72 heures post TAVI

1. Incidence

Parmi les 585 patients analysés, 59 patients (10.08%) avaient tous les critères du SIRS (3/3 critères) à 72 heures de l'intervention et présentaient donc un SIRS sévère selon la définition de *Lindman et al.* (10-11).

2. Impact sur les critères de jugement principaux

Le SIRS sévère à 72 heures n'était pas associé à une augmentation significative de la mortalité toute cause ($p=0.203$), de la mortalité cardiovasculaire ($p=0.376$), de la survenue d'infarctus du myocarde ($p=0.346$), d'AVC ($p=0.071$) ou d'insuffisance cardiaque ($p=0.125$) après TAVI. Le groupe SIRS72+ présentait cependant plus d'événements cardiovasculaires dans le mois suivant le remplacement valvulaire, évalués par un critère composite associant décès toute cause et/ou AVC et/ou réhospitalisation pour insuffisance cardiaque (21(35,6%) vs 126(24%), $p=0.039$) (Tableau 6).

3. Impact sur les critères de jugement secondaires

Comme pour le SIRS à 72 heures, les patients avec un SIRS sévère à 72 heures présentaient plus de saignements périprocéduraux (25(42,4%) vs 149(28,3%), $p=0.020$) et ont été plus souvent transfusés > 2 CGR (23(39,0%) vs 93(17.7%), $p < 0,001$). De même, ils ont été plus souvent implantés d'un Pacemaker dans le mois suivant le TAVI que les patients sans SIRS sévère (20(33.9%) vs 107(20.6%), $p = 0.018$).

Tableau 6. Impact du SIRS sévère à 72h sur les critères de jugement principaux et secondaires

	Population totale n = 585	SIRS sévère à 72h n = 59	Absence de SIRS sévère à 72h n = 526	p
Critères de jugement principaux — no./no. total (%)				
Mortalité toute cause	129(22.1%)	16(27.1%)	113(21.5%)	0.203
Mortalité toute cause < 1 mois	6(1.0%)	2(3,4%)	4(0,8%)	0.115
Mortalité toute cause 1 mois - 1 an	46(7.9%)	5(8.5%)	41(7,8%)	0.505
Mortalité toute cause > 1 an	77(13.2%)	9(15.3%)	68(12.9%)	0.369
Décès cardiovasculaire	68(11.6%)	8(13.6%)	60(11,4%)	0.376
Décès non cardiovasculaire	68(11.6%)	20(10.3%)	48(12.3%)	0.290
Infarctus du myocarde	12(2,1%)	2(3,4%)	10(1,9%)	0.346
AVC	45(7,7%)	8(13.6%)	37(7.0%)	0.071
Réhospitalisation pour insuffisance cardiaque < 1 mois	8(1,4%)	1(1,7%)	7(1,3%)	0,575
MACE < 1 mois	147(25,1%)	21(35,6%)	126(24%)	0.039
Réhospitalisation pour insuffisance cardiaque	111(19,0%)	15(25.4%)	96(18,3%)	0.125
AVC < 1 mois	21 (3,6%)	4 (6,8%)	17 (3,2%)	0,152
Critères de jugement secondaires — no./no. total (%)				
Saignement post-procédural	174(29.7%)	25(42,4%)	149(28,3%)	0.020
Saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital	101(17.3%)	15(25.4%)	86(16.3%)	0.063
Saignements majeurs	68(11.6%)	9(15.3%)	59(11.2%)	0.234
Saignements menaçant le pronostic vital	33(5.6%)	6(10.2%)	27(5.1%)	0.103
Transfusion de CGR > 2 unités	116(19.8%)	23(39,0%)	93(17.7%)	<0,001
Saignements mineurs	73(12.5%)	10(16.9%)	63(12%)	0.185
Primo implantation d'un Pacemaker < 1 mois	127(22.0%)	20(33.9%)	107(20.6%)	0.018

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; AVC = Accident vasculaire cérébral; IDM = Infarctus du myocarde ; MACE = Major adverse cardiac events = Décès et/ou AVC et/ou Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque et/ou implantation d'un Pacemaker ; CGR = Concentrés globulaires rouges; DTDVG = Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche; DTSVG = Diamètre télésystolique ventriculaire gauche; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche

D. Impact du pic de CRP en post TAVI immédiat

L'augmentation de la CRP en post TAVI immédiat a été définie comme un taux plasmatique de CRP supérieur ou égal à 11mg/L (75^{ème} percentile). 552 patients avaient une CRP interprétable en post TAVI immédiat, dont 137 (24.81%) avaient une CRP > 11mg/L (Tableau 7). Les patients avec une CRP augmentée à J0 avaient une augmentation significative de la mortalité toute cause (40(29.2%) vs 79(19.0%), $p=0.010$) en lien avec un surrisque portant sur la mortalité à moyen terme entre 1 mois et 1 an post TAVI (20(14.5%) vs 23(5.5%), $p=0.001$) (Tableau 7 et Figure 24). De même ils étaient plus souvent réadmis dans un contexte d'insuffisance cardiaque après TAVI (35(25.5%) vs 70(16.9%), $p=0.019$). De façon analogue au SIRS, les patients avec une CRP augmentée à J0 post TAVI présentaient plus de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital que les patients avec une CRP <75^{ème} percentile (31(22.6%) vs 60(14.5%), $p=0.020$). Une CRP > 75^{ème} percentile en post TAVI immédiat n'était pas associée à un surrisque de Pacemaker dans le mois suivant l'implantation de l'endoprothèse.

Tableau 7. Impact de la CRP en post procédure immédiat sur les critères de jugement primaires et secondaires

	Population totale n = 552	CRP J0 > 75ème n = 137	CRP J0 < 75ème n = 415	p
Critères de jugement principaux — no./no. total (%)				
Mortalité toute cause	119(21.6%)	40(29.2%)	79(19.0%)	0.010
Mortalité toute cause < 1 mois	5(0,9%)	3(2,2%)	2(0,5%)	0.101
Mortalité toute cause 1 mois - 1 an	43(7.8%)	20(14.5%)	23(5,5%)	0.001
Mortalité toute cause > 1 an	71(12.9%)	17(12.4%)	54(13.0%)	0,493
Décès cardiovasculaire	54(9.8%)	17(12.5%)	37(8,9%)	0.146
Décès non cardiovasculaire	65(11,8%)	23(16.8%)	42(10.1%)	0.029
Infarctus du myocarde	11(2,0%)	4(2,9%)	7(1,7%)	0.280
AVC	40(7,2%)	9(6.6%)	31(7.5%)	0.446
Réhospitalisation pour insuffisance cardiaque < 1 mois	7(1,3%)	4(2,9%)	3(0,7%)	0,068
MACE < 1 mois	140(25,4%)	40(29,2%)	100(24,1%)	0.141
Réhospitalisation pour insuffisance cardiaque AVC < 1 mois	105(19,0%) 20(3,6%)	35(25.5%) 5 (3,6%)	70(16,9%) 15 (3,6%)	0.019 0,581
Critères de jugement secondaires — no./no. total (%)				
Saignements post-procédural	161(29.2%)	47(34,3%)	114(27,5%)	0.079
Saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital	91(16.5%)	31(22.6%)	60(14.5%)	0.020
Saignements majeurs	65(11.8%)	24(17.5%)	41(9.9%)	0.014
Saignements menaçant le pronostic vital	26(4.7%)	7(5.1%)	19(4.6%)	0.477
Transfusion de CGR > 2 unités	105(19.0%)	33(24,1%)	72(17.3%)	0.055
Saignements mineurs	70(12.7%)	16(11.7%)	54(13.0%)	0.405
Primo implantation d'un Pacemaker < 1 mois	122(22.3%)	34(25.0%)	88(21.5%)	0.228

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; AVC = Accident vasculaire cérébral ; IDM = Infarctus du myocarde ; MACE = Major adverse cardiac events = Décès et/ou AVC et/ou Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque et/ou implantation d'un Pacemaker ; CGR = Concentrés globulaires rouges ; DTDVG = Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche; DTSVG = Diamètre télésystolique ventriculaire gauche; FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche

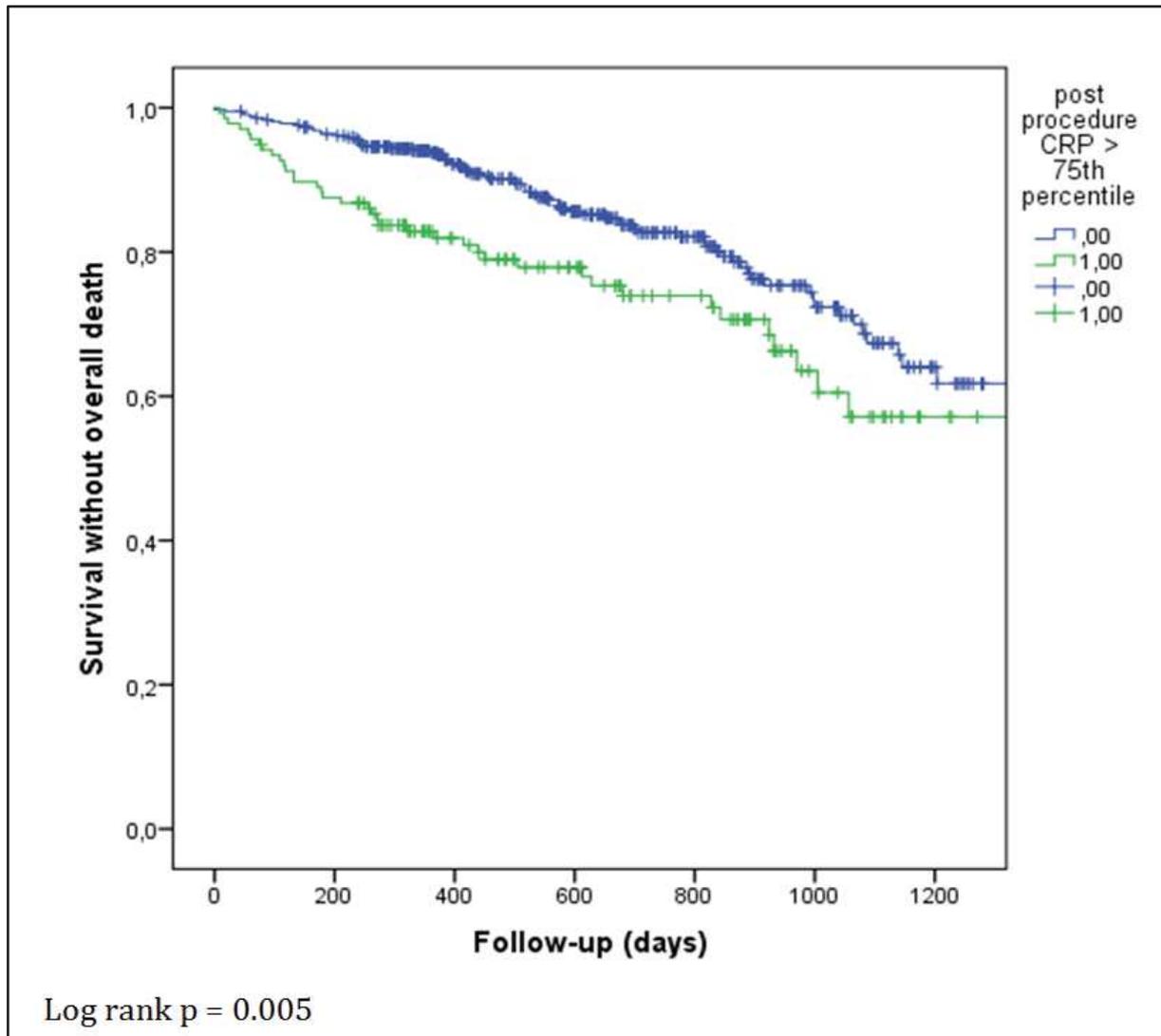


Figure 24. Courbe de Kaplan-Meier de la mortalité toute cause selon la CRP en post TAVI immédiat

E. Impact du pic de CRP 72 heures après TAVI

L'augmentation de la CRP en post TAVI à 72 heures (CRP72) a été définie comme un taux plasmatique de CRP supérieur ou égal à 86.90 mg/L (75^{ème} percentile). 455 patients (77.8%) des patients inclus dans notre étude avaient une cinétique de CRP interprétable à 72 heures. Ainsi, 113 patients (24.8%) présentaient un pic de CRP > 75^{ème} percentile (*Tableau 8*). La mortalité toute cause (34(30.1%) vs 53(15.5%), $p<0.001$), à court terme (3(2,7%) vs 2(0,3%), $p=0.049$) et à long terme (18(15.9%) vs 32(9.4%), $p=0.042$) était significativement augmentée dans le groupe CRP 72. De même, la mortalité cardiovasculaire (21(18.6%) vs 22(6.4%), $p<0.001$), la survenue d'AVC (14(12,4%) vs 20(5.8%), $p=0.022$) et la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque (29(25.7%) vs 52(15,2%), $p=0.010$) étaient plus fréquentes chez les patients CRP72.

Les taux de saignements périopercutés (p=0.005), majeurs (p=0.024), menaçant le pronostic vital (p=0.001) et/ou ayant nécessité une transfusion d'au moins deux concentrés globulaires rouges (p<0.001) étaient plus élevés dans le groupe de patients avec un pic de CRP > 86.90 mg/L dans les 72 heures après la procédure. Par ailleurs le taux de primo implantation de Pacemaker dans le mois suivant le TAVI était plus élevé dans ce même groupe (38(33.6%) vs 69(20.6%), $p=0.004$).

Tableau 8. Impact du pic de CRP à 72h sur les critères de jugement primaires et secondaires

	Population totale n = 455	CRP H72 > 75ème n = 113	CRP H72 < 75ème n = 342	p
Critères de jugement principaux — no./no. total (%)				
Mortalité toute cause	87(19.1%)	34(30.1%)	53(15.5%)	0.001
Mortalité toute cause < 1 mois	4(0,9%)	3(2,7%)	2(0,3%)	0.049
Mortalité toute cause 1 mois - 1 an	33(7.3%)	12(10.6%)	21(6,1%)	0.087
Mortalité toute cause > 1 an	50(11.0%)	18(15.9%)	32(9.4%)	0,042
Décès cardiovasculaire	43(9.5%)	21(18.6%)	22(6.4%)	<0.001
Décès non cardiovasculaire	45(9,9%)	13(11.5%)	32(9.4%)	0.309
Infarctus du myocarde	7(1.5%)	3(2,7%)	4(1,2%)	0.239
AVC	34(7,5%)	14(12,4%)	20(5.8%)	0.022
Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque < 1 mois	6(1,3%)	2(1,8%)	4(1,2%)	0,463
MACE < 1 mois	120(26,4%)	44(38,9%)	76(22,2%)	<0.001
Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque	81(17,8%)	29(25.7%)	52(15,2%)	0.010
AVC < 1 mois	15(3,3%)	5 (4,4%)	10 (2,9%)	0,306
Critères de jugement secondaires — no./no. total (%)				
Saignement post procédural	124(27.3%)	42(37,2%)	82(24.0%)	0.005
Saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital	68(14.9%)	30(26.5%)	38(11.1%)	<0,001
Saignements majeurs	44(9.7%)	17(15.0%)	27(7.9%)	0.024
Saignements menaçant le pronostic vital	24(5.3%)	13(11.5%)	11(3.2%)	0.001
Transfusion de CGR > 2 unités	79(17.4%)	38(33,6%)	41(12.0%)	<0.001
Saignements mineurs	55(12.1%)	13(11.5%)	42(12.3%)	0.487
Primo implantation d'un Pacemaker < 1 mois	107(23.9%)	38(33.6%)	69(20.6%)	0.004

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique ; AVC = Accident vasculaire cérébral ; IDM = Infarctus du myocarde ; MACE = Major adverse cardiac events = Décès et/ou AVC et/ou Ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque et/ou implantation d'un Pacemaker ; CGR = Concentrés globulaires rouges; DTDVG = Diamètre télédiastolique ventriculaire gauche; DTSVG = Diamètre télésystolique ventriculaire gauche; FEVG = Fraction d'éjectio

IV. Discussion

Le développement du remplacement aortique par voie percutanée a offert une extension de l'offre de soins aux patients atteints de rétrécissement aortique serré initialement contre indiqués au remplacement chirurgical, puis par extension aux patients à haut et moyen risque. L'étude PARTNER 3 a même récemment indiqué que, chez les patients à faible risque chirurgical, le taux composite de décès, d'AVC ou de réhospitalisation à un an, était significativement plus faible dans le groupe TAVI versus chirurgie conventionnelle (3). Désormais qualifiée de « routinière » par certains auteurs ; associée à une optimisation de la gestion de la voie d'abord et une miniaturisation des devices ; la procédure percutanée a vu sa survie à court terme considérablement améliorée au cours des dernières années. Ainsi, une méta-analyse regroupant 145 études réalisées entre 2007 et 2016, a vu la mortalité à 30 jours et un an décroître au fil du temps de 10,48% à 2,27% et de 30,24% à 11,35% respectivement (171).

L'accident vasculaire cérébral reste la complication la plus dévastatrice en post TAVI avec les données de l'étude CENTER (10 982 patients traités par un TAVI transfémoral) faisant état d'un risque d'AVC de 2,4% après TAVI, responsable d'une multiplication par 6 de la mortalité à 30 jours (172).

Les complications vasculaires sévères affectent 10 à 20 % des procédures (173-175) et l'implantation d'un Pacemaker est nécessaire dans 10 % des cas (176-177). Malgré une réduction drastique de la morbi-mortalité post TAVI, le risque reste relativement élevé pour certaines sous-populations, dont la définition et l'identification sont désormais des enjeux majeurs. Pour ce faire, de nombreuses études de petites tailles ont ainsi testé la valeur incrémentielle de biomarqueurs circulants notamment de lésion myocardique (178) (179) ; d'hémostase (180-181), ou d'inflammation (hsCRP, [GDF]-15, IL-6, IL-8 and NT-proBNP) (8) pour prédire les complications et la mortalité associées au TAVI (182). L'extension des

résultats de ces études se heurte entre autres à une validation par des travaux de forte puissance, un dosage accessible et facile (183) et le reflet d'un risque individualisé.

Ainsi, notre étude propose l'apport d'une donnée clinique composite facilement accessible : le SIRS et d'un biomarqueur à faible coût, largement diffusé : la CRP, dans l'identification des patients à risque de complications en post TAVI.

Dans ce travail portant sur une cohorte de 585 patients implantés d'une bioprothèse aortique par méthode TAVI, nous avons ainsi pu mettre en évidence : (i) une incidence certaine (33.16%) du SIRS 72 heures après TAVI ; (ii) des facteurs prédictifs indépendants à l'état de base (taux de leucocytes ; fréquence cardiaque avant TAVI) et dynamiques postopératoires (support transfusionnel post-procédural) associés au développement d'un SIRS à 72 heures ; (iii) une morbidité accrue dans le cas de la survenue d'un SIRS dans le mois suivant le remplacement valvulaire et enfin (iv) le bénéfice d'un dosage précoce (dès l'admission aux soins intensifs) et répété à 72 heures de la CRP pour sa valeur prédictive ($> 11\text{mg/L}$ et $> 86.90\text{ mg/L}$ soit 75ème percentile respectivement) d'un excès prévisible de morbi-mortalité.

A. Incidence du SIRS

De par sa forte prévalence dans notre cohorte (33%), le développement d'un SIRS en post TAVI est une variable non négligeable en pratique clinique.

La très grande variabilité du SIRS en post TAVI : 10 à 73% selon les études (11) (128) (133) (139-141) tient pour partie à l'hétérogénéité de la voie d'abord utilisée (transfémorale, transaortique, apicale, sous clavier). Nos données entrent en résonance avec l'étude de Sinning où la voie d'abord privilégiée était fémorale dans 92% des cas, avec 40% de patients présentant un SIRS.

La moindre fréquence de SIRS en postopératoire d'un TAVI en comparaison d'une chirurgie aortique conventionnelle (131) (134-135) (138) (168) semble en faveur d'une procédure

percutanée d'un point de vue inflammatoire. *Lindman et al.* (11) rapportent ainsi une incidence de SIRS et SIRS sévère plus élevée dans le groupe chirurgie conventionnelle comparé au groupe TAVI (73% vs 90%, $p < 0.001$; 6% vs 11%, $p = 0,019$) et associée à une augmentation de la mortalité à 6 mois dans le groupe SIRS sévère. *KKH Fiane et al.* (131) confirment une réduction de la réponse inflammatoire en postopératoire après TAVI comparé au RVA chirurgical. *Stähli et al.* (132). et *G. Erdoes et al.* (133) rapportent une moindre activation de la cascade inflammatoire en l'absence de CEC, une moindre agression myocardique et des phénomènes d'ischémie-reperfusion plus marqués dans le RVA chirurgical ou voie d'abord apicale du TAVI. La composante mini invasive de la voie d'abord semble donc essentielle dans la réduction de l'inflammation dans le TAVI.

Alors que les conclusions principales issues de l'étude de *Sinning et al.* reposent sur la mise en évidence (i) d'une forte prévalence du SIRS chez les patients bénéficiant d'un TAVI par voie fémorale et (ii) d'une base de réflexion biologique avec l'élévation significative des niveaux d'IL6, IL8, CRP et PCT dans le groupe SIRS, l'étude reste marquée par l'incertitude concernant les mécanismes du SIRS. Il est ainsi intéressant de constater que la survie actuarielle des patients atteints de SIRS vs non SIRS continue à diverger dans le temps. Seulement un tiers des patients atteints de SIRS décèdent dans le premier mois. L'excès de mortalité tardive reposerait sur une hyperréactivité persistante du système immunitaire. Alors que la composante génétique semble prendre une part grandissante dans la théorie de l'hyperréactivité immunitaire, le TAVI apparaîtrait dès lors comme un activateur d'une activité pro-inflammatoire de base accrue, non contrebalancée par une réponse anti-inflammatoire adaptée dans les suites du TAVI. Facteurs prédictifs indépendants de SIRS dans notre étude, la fréquence cardiaque élevée de base et le taux basal élevé de leucocytes, sont deux éléments, l'un clinique et l'autre biologique, pouvant traduire cet état pré-inflammatoire de base.

B. Sexe et IMC

De même, un excès de SIRS chez les patients de sexe féminin et obèses a pu être observé dans notre cohorte. A ce jour, aucune étude n'a pu mettre en évidence le rôle potentiel du sexe ou de l'IMC dans la genèse du SIRS en post TAVI. Si l'obésité semble liée au SIRS de par la relation intime qu'elle noue avec les difficultés liées à la voie d'abord et les complications hémorragiques induites qui sont pourvoyeuses de SIRS (161-163), l'impact potentiel du sexe féminin est pour le moins intéressant.

Les premiers résultats liant le sexe féminin et les complications post-procédurales ont été publiés en 2014 par l'équipe de *M. Williams et al.* qui ont démontré un taux de complications vasculaires plus élevé chez les patients de sexe féminin, sans impact cependant sur la mortalité à court terme (155). Ces résultats ont ensuite été confirmés par plusieurs grandes études multicentriques. Le sexe féminin a ainsi été identifié comme facteur prédictif indépendant de complications vasculaires et hémorragiques en post TAVI avec paradoxalement, une diminution de la mortalité à 1 an et 2 ans par rapport au sexe masculin (156-160).

Si les complications vasculaires, facteurs augmentant la réponse inflammatoire systémique et non pris en compte dans l'analyse statistique de notre étude, constituent un facteur de confusion en ce qui concerne l'étude de l'impact du sexe féminin sur le SIRS, la composante post-ménopausique et de fait plus sujette à une activation de la cascade inflammatoire, fait des femmes le terreau fertile d'une activation du SIRS.

C. Gradation du SIRS et morbi-mortalité

Le développement d'un SIRS, défini par la présence de ≥ 2 critères parmi une température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, une fréquence cardiaque > 90 battements par minutes et/ou un taux de globules blancs $> 12.000/\text{mm}^3$ respectivement $< 4000/\text{mm}^3$, ou d'un SIRS sévère (3 critères / 3) n'ont pas permis de mettre en évidence un surrisque de mortalité.

Cependant, le SIRS et le SIRS sévère à 72 heures étaient associés à une augmentation des saignements périprocéduraux, une augmentation du support transfusionnel et un plus grand recours à une stimulation cardiaque définitive dans le mois suivant le TAVI.

D. Saignements périprocéduraux et transfusion de CGR

Les saignements périprocéduraux, qu'ils soient le fait d'une complication vasculaire ou de la voie d'abord, sont associés, tout comme le pacing ventriculaire rapide avant relargage valvulaire, le déploiement de l'endoprothèse ou la post-dilatation, à un phénomène d'ischémie-reperfusion et une activation de la cascade inflammatoire. Le recours potentiel à une hémostase par voie chirurgicale est un puissant inducteur de SIRS par la libération de médiateurs inflammatoires suite aux lésions tissulaires induites par le geste chirurgical lui-même. La transfusion de CGR est également associée au SIRS à 72 heures dans notre étude. Reflet de lésions sous-jacentes causales d'inflammation en première lecture, la transfusion en elle-même est connue pour activer la cascade inflammatoire par l'apport systémique de cytokines (essentiellement IL-8), néoformées dans les poches de CGR stockées (170). Par ailleurs, comme le montre l'analyse multivariée, seule la transfusion > 2 CGR qui est un reflet indirect de la sévérité du saignement est un facteur indépendant de SIRS.

E. **Primo implantation de Pacemaker**

L'apparition de troubles conductifs atrio-ventriculaires est l'une des complications les plus fréquentes après TAVI. Ils sont liés à une lésion directe (ischémie, œdème, inflammation) des voies de conduction à proximité du site d'implantation de la bioprothèse. Certains facteurs ont été identifiés comme augmentant le risque de bloc atrio-ventriculaire : bloc de branche droit préexistant, l'implantation d'une bioprothèse de type Medtronic CoreValve®, l'implantation basse de la prothèse ou les calcifications valvulaires (184).

De façon très intéressante, les patients SIRS72+ ont plus souvent bénéficié d'une primo implantation d'un Pacemaker en post TAVI et ce malgré une moindre incidence paradoxale de troubles de la conduction en pré TAVI avec notamment moins de blocs de branche gauche préexistants et une incidence similaire de blocs de branche droit. Comme décrit dans la méta-analyse de *R.Gorla et al.*, l'implantation d'un stimulateur cardiaque implantable peut entraîner en lui-même, suite aux lésions myocardiques liées à la fixation atriale ou ventriculaire de la sonde de stimulation, une réponse inflammatoire systémique (167). Cependant, seule une minorité de nos patients qui ont présenté des troubles de la conduction en post TAVI ont été implantés dans la fenêtre des 72 premières heures, période de recueil des données du SIRS. L'intensité du SIRS serait donc le reflet systémique des dommages ischémiques et inflammatoires locaux du tissu conducteur responsables de l'implantation d'une stimulation cardiaque définitive.

F. Impact de la protéine C réactive (CRP)

Dans notre travail, la valeur prédictive de niveaux de CRP élevés après procédure, dosée dès l'admission aux soins intensifs ($> 11\text{mg/L}$ - 75ème percentile) et à 72 heures ($> 86.90\text{ mg/L}$ - 75ème percentile) a permis de mettre en évidence un excès de morbi-mortalité.

1. Impact du pic précoce de CRP

Ainsi, un niveau élevé de CRP en post TAVI immédiat était associé à une augmentation significative de la mortalité toute cause, prédominant sur la mortalité à moyen terme (1 mois et 1 an) en post TAVI et de réadmission pour insuffisance cardiaque. Le bénéfice d'un dosage précoce de la CRP est conforté par l'étude récente de *Ungjeong et al.* visant à évaluer la valeur prédictive des niveaux de CRP ultrasensible (hsCRP) avant TAVI dans la survenue d'AVC invalidants et la mortalité toute cause chez 243 patients bénéficiant d'un TAVI (146). 26% des patients présentaient des taux de hsCRP élevés ($\geq 3\text{ mg / L}$), parmi lesquels 16,7% sont décédés ou ont présenté un AVC invalidant, comparé à 5,5% du groupe contrôle. Une hsCRP $\geq 3\text{ mg/L}$ avant TAVI était ainsi associée à un risque trois fois plus élevé de présenter un événement majeur (AVC et/ou décès) à l'instar de biomarqueurs tels que la troponine ou le BNP, qui ne permettaient pas une stratification incrémentielle du risque a priori.

Des travaux antérieurs avaient déjà suggéré que l'inflammation pouvait jouer un rôle important dans la prédiction de complications chez les patients bénéficiant d'un TAVI. *Krumsdorf U et al.* rapportent une valeur basale de CRP $> 6,4\text{ mg / L}$ comme prédictive d'une surmortalité à J30 chez 215 patients ayant bénéficié d'un TAVI par voie transfémorale (13). Dans une étude ancillaire du registre OCEAN-TAVI chez 1 016 patients, une CRP élevée ($> 0,10\text{ mg/dl}$) à l'admission était associée à un risque accru de décès toute cause (11,5% vs 7,6%, $p=0,015$). Une CRP élevée était un facteur prédictif indépendant de décès toute cause

au cours des trois premiers mois (*OR* 2,78, *IC95%* : 1,30 - 5,95). La stratification du risque à l'aide de la CRP basale semble dès lors constituer une stratégie simple et utile pour identifier les patients à haut risque. Cette donnée a été validée par la valeur incrémentielle de la hsCRP à l'Euroscore dans la stratification du risque a priori (185).

Pour finir, *Kim et al.* s'étaient attachés à mettre en évidence une survie altérée à un an pour les patients avec des taux basaux de hs-CRP > 2 mg (142). Dans cette étude, le niveau d'inflammation « pré-procédure », évalué par le niveau de GDF-15 (Growth and Differentiation Factor 15) était associé à une moindre récupération de la fonction ventriculaire gauche en post TAVI (évaluée par le strain longitudinal (GLS)) à un an de suivi. Alors que dans l'étude de *Ungjeong et al.*, les patients avec CRP élevée avaient une FEVG plus altérée, le lien potentiel entre les niveaux de hsCRP, lésions cardiaques et récupération de la fonction ventriculaire est une sphère d'étude à fort potentiel.

A noter que de par la forte corrélation et possible colinéarité associant complications vasculaires, saignements, inflammation et CRP, les résultats relatifs à ces variables sont à intégrer dans les liens intimes qui les associent. Ainsi, on retrouvera de façon analogue au SIRS que les patients avec une CRP augmentée à J0 ou 72 heures présentaient plus de saignements majeurs et de nécessité d'un support transfusionnel.

2. Impact du pic de CRP 72 heures après TAVI

Outre le niveau initial de CRP, il semble intéressant de déterminer si une surveillance en série des taux de CRP post TAVI pourrait aider à identifier les patients présentant un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires ou de décès post-procéduraux, à court et à long terme.

Nos résultats rejoignent ceux de travaux précédents (13) (133) (186) avec un pic de CRP à 72 heures (>86.90 mg/L -75ème percentile) associé à une augmentation de la mortalité toute cause 30 jours et à long terme ; la survenue d'AVC ; de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque et de recours à une stimulation cardiaque définitive.

Les conclusions de ces études sur le rôle pivot de la CRP et l'inflammation basale dans le TAVI semble ouvrir la voie à de nouvelles thérapies ciblées visant à améliorer la stratification du risque et la survie à long terme. En effet, lors d'une lésion tissulaire aiguë ou d'une inflammation, la CRP est produite par le foie en réponse à l'élévation des cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-6, IL-1 β et TGF- β , qui représentent donc les principaux déclencheurs de la CRP. Alors que chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, plusieurs études (CANTOS, COLCOT, VISTA-16) ont été menées dans le but de déterminer si le ciblage de ces cytokines pourrait réduire la réponse inflammatoire au moment du SCA et des événements ultérieurs, une extension de recherche à la sphère du TAVI semble légitime.

Chez les patients bénéficiant d'une procédure de type TAVI, il reste à déterminer si le niveau de CRP représente un marqueur substitut de l'inflammation ou s'il doit être considéré comme une cible biologique directe. Dans ce dernier cas, les interventions visant à réduire les taux de CRP pré- et post-procéduraux pourraient alors conduire à une baisse de la morbi-mortalité post TAVI.

V. Limites

Les limites potentielles de notre étude sont marquées par : (i) l'utilisation d'une définition modifiée du SIRS. Devant des données gazométriques et de fréquence respiratoire imparfaitement recueillies ou non collégiées, nous nous sommes attachés à une définition modifiée du SIRS. Bien que critiquable, cette approche qui exclut la fonction respiratoire de la définition, permet de s'amender de données (pCO₂, fréquence respiratoire) soient peu sensibles ou trop peu spécifiques d'un SIRS. En effet de multiples facteurs de confusion tels que l'anesthésie ou les états de surcharge sont des puissants modulateurs de la fonction respiratoire et ce indépendamment du SIRS ; (ii) bien que la CRP soit un marqueur d'inflammation largement reconnu, il reste un biomarqueur non spécifique et par conséquent son titre peut être affecté par plusieurs facteurs et maladies confondants, limitant son intérêt et utilisation dans une stratégie de stratification de risques ; (iii) l'absence d'évaluation de l'impact de potentielles thérapeutiques (paracétamol, immunomodulateurs) et leurs effets possibles sur les niveaux de CRP ; et enfin (iv) les limites inhérentes au design d'une étude non randomisée avec des données observationnelles « hypothesis-generating ».

VI. Conclusions

Notre étude propose l'apport d'une donnée clinique composite facilement accessible : le SIRS et d'un biomarqueur à faible coût, largement diffusé : la CRP dans l'identification des patients à risque de complications en post TAVI.

Strasbourg, le 28 août 2019

Le président du Jury de Thèse

Professeur Olivier MOREL

Vu O. Morel
Président du Jury

Professeur Olivier MOREL
P.U. - P.H.
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Cardiologie
Tél. 03 69 55 05 82 - Fax 03 69 55 17 36
Email : olivier.morel@chru-strasbourg.fr
N° Adeli : 67 10 8253 5 - N° RPPS : 1000245R93 2

VU et approuvé

Strasbourg, le **0.2.SEP. 2019**.....

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



VII. Références

- (1) Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607
- (2) Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1609-20
- (3) Michael J. Mack, M.D., Martin B. Leon, M.D., Vinod H. Thourani, M.D., Raj Makkar, M.D., Susheel K. Kodali, M.D., Mark Russo, M.D., Samir R. Kapadia, M.D., S. Chris Malaisrie, M.D., David J. Cohen, M.D., Philippe Pibarot, D.V.M., Ph.D., Jonathon Leipsic, M.D., Rebecca T. Hahn, M.D., Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1695-1705
- (4) Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Tchetché D, Carrié D, Himbert D, Albat B, Cribier A, Sudre A, Blanchard D, Rioufol G, Collet F, Houel R, Dos Santos P, Meneveau N, Ghostine S, Manigold T, Guyon P, Grisoli D, Le Breton H, Delpine S, Didier R, Favereau X, Souteyrand G, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Laskar M, Iung B; FRANCE 2 Investigators. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: The FRANCE-2 Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Oct 11;68(15):1637-1647
- (5) Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24:881–882.
- (6) Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 17 2012 ;41:734–745
- (7) O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2 - isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88: S23–S42
- (8) Sinning JM, Wollert KC, Sedaghat A, Widera C, Radermacher MC, Descoups C, Hammerstingl C, Weber M, Stundl A, Ghanem A, Widder J, Vasa-Nicotera M, Mellert F, Schiller W, Bauersachs J, Zur B, Holdenrieder S, Welz A, Grube E, Pencina MJ, Nickenig G, Werner N, Kempf T. Risk scores and biomarkers for the prediction of 1-year outcome after transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J*. 2015 Oct;170(4):821-9

- (9) Jeffrey J. Popma, M.D., G. Michael Deeb, M.D., Steven J. Yakubov, M.D., Mubashir Mumtaz, M.D., Hemal Gada, M.D., Daniel O'Hair, M.D., Tanvir Bajwa, M.D., John C. Heiser, M.D., William Merhi, D.O., Neal S. Kleiman, M.D., Judah Askew, M.D., Paul Sorajja, M.D. Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1706-1715
- (10) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10
- (11) Lindman BR, Goldstein JS, Nassif ME, Zajarias A, Novak E, Tibrewala A, Vatterott AM, Lawler C, Damiano RJ, Moon MR, Lawton JS, Lasala JM, Maniar HS. Systemic inflammatory response syndrome after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *Heart*. 2015 Apr;101(7):537-45
- (12) Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1459-68
- (13) Krumdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, Kallenbach K, Karc M, Katus HA, Bekeredjian R. C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*. 2012 Jun;24(6):282-6
- (14) Robert O. Bonow, Philip Greenland. Population-Wide Trends in Aortic Stenosis Incidence and Outcomes. *Circulation*. 2015; 131:969-971
- (15) Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Mar 3; 2:16006
- (16) Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJ, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Sep 10; 62(11):1002-12
- (17) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1005–1011
- (18) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791
- (19) Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Focus update on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2017; 18:254–75

- (20) Levy F, Laurent M, Monin JL, Maillet JM, Pasquet A, Le Tourneau T, Petit-Eisenmann H, Gori M, Jobic Y, Bauer F, Chauvel C, Leguerrier A, Tribouilloy C. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Apr 15;51(15):1466-72
- (21) Clavel MA, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 17;62(24):2329-38
- (22) Mulholland DL and Gotlieb AI. Cell biology of valvular interstitial cells *Can J Cardiol* 1996; 12: 231-236
- (23) Weind KL, Ellis CG and Boughner DR. The aortic valve blood supply. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 1-7
- (24) Dweck MR1, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 6;60(19):1854-63
- (25) Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med.* 2017 Mar
- (26) Iung B, Vahanian A. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart.* 2012;98
- (27) Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Feb 11;63(5):470-7
- (28) Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, Bertoni AG, Budoff MJ, O'Brien KD. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation.* 2006 May 2;113(17):2113-9
- (29) Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29(3):630-4
- (30) Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001 Sep 15;88(6):693-5
- (31) Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109
- (32) Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide.* 2001 Apr; 5(2):88-97

- (33) Jian B, Narula N, Li QY, Mohler ER 3rd, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg*, 2003
- (34) Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, Piccolo P, Possati G, De Bonis M, Grillo RL, Fontana C, Favalli C. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001
- (35) Fayad ZA, Mani V, Woodward M, Kallend D, Abt M, Burgess T, Fuster V, Ballantyne CM, Stein EA, Tardif JC, Rudd JH, Farkouh ME, Tawakol A; dal-PLAQUE Investigators. Safety and efficacy of dalcetrapib on atherosclerotic disease using novel non-invasive multimodality imaging (dal-PLAQUE): a randomized clinical trial. *Lancet*. 2011
- (36) Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, et al. Early aortic valve inflammation precedes calcification: a longitudinal FDG-PET/CT study. *Atherosclerosis*. 2015
- (37) M.R. Dweck, C. Jones, N.V. Joshi, et al. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis *Circulation*, 125 (2012), pp. 76-86
- (38) Aaron L Sverdlov, Doan TM Ngo, Matthew J Chapman, Onn Akbar Ali, Yuliy Y Chirkov, and John D Horowitz. Pathogenesis of aortic stenosis: not just a matter of wear and tear. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011; 1(2) 185–199
- (39) John Ross, Eugene Braunwald. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38
- (40) Mallat Z, Tedgui A. Unbalanced RANKL/RANK pathway in aortic valve sclerosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2004
- (41) Sean Coffey, Brian Cox, Michael J.A. Williams. The Prevalence, Incidence, Progression, and Risks of Aortic Valve Sclerosis A Systematic Review and Meta-Analysis *Journal of the American College of Cardiology*.
- (42) Clavel MA, Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Capoulade R, Malouf J, Aggarwal S, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Miller JD, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:1202–1213
- (43) Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, Kleiman NS, Coselli JS, Gleason TG, Lee JS, Hermiller JB Jr, Heiser J, Merhi W, Zorn GL 3rd, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Maini B, Mumtaz M, Conte J, Resar J, Aharonian V, Pfeffer T, Oh JK, Qiao H, Adams DH, Popma JJ; CoreValve US Clinical Investigators. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*.2016
- (44) Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014

- (45) Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engström T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015
- (46) Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016
- (47) Rosenhek R, Rader F, Loho N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, Schemper M, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation*. 2004
- (48) Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation*. 2001
- (49) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008
- (50) Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can J Cardiol*. 2011
- (51) Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, Smith JG, Smith AV, Peloso GM, Kerr KF, Pechlivanis S, Budoff MJ, Harris TB, Malhotra R, O'Brien KD, Kamstrup PR, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Allison MA, Aspelund T, Criqui MH, Heckbert SR, Hwang SJ, Liu Y, Sjogren M, van der Pals J, Kälsch H, Mühleisen TW, Nöthen MM, Cupples LA, Caslake M, Di Angelantonio E, Danesh J, Rotter JJ, Sigurdsson S, Wong Q, Erbel R, Kathiresan S, Melander O, Gudnason V, O'Donnell CJ, Post WS; Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013
- (52) Arsenault BJ, Boekholdt SM, Dubé MP, Rhéaume E, Wareham NJ, Khaw KT, Sandhu MS, Tardif JC. Lipoprotein(a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective Mendelian randomization study and replication in a case-control cohort. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014
- (53) Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, Kroon J, Jenkins WSA, Doris MK, White AC, Timmers NKLM, Hjortnaes J, Rogers MA, Aikawa E, Arsenault BJ, Witztum JL, Newby DE, Koschinsky ML, Fayad ZA, Stroes ESG, Boekholdt SM, Dweck MR. Lipoprotein(a) and Oxidized Phospholipids Promote Valve Calcification in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019
- (54) Hyder JA, Allison MA, Wong N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169(2):186–194. doi:10.1093/aje/kwn303

- (55) Helas S, Goettsch C, Schoppet M, Zeitz U, Hempel U, Morawietz H, Kostenuik PJ, Erben RG, Hofbauer LC. Inhibition of receptor activator of NF-kappaB ligand by denosumab attenuates vascular calcium deposition in mice. *Am J Pathol.* 2009
- (56) Gerdts E, Rossebø AB, Pedersen TR, Cioffi G, Lønnebakken MT, Cramariuc D, Rogge BP, Devereux RB. Relation of Left Ventricular Mass to Prognosis in Initially Asymptomatic Mild to Moderate Aortic Valve Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015
- (57) Zeineb Hachicha MD, Jean G. Dumesnil MD, Philippe Pibarot DVM, PhD. Usefulness of the Valvuloarterial Impedance to Predict Adverse Outcome in Asymptomatic Aortic Stenosis. *JACC* 2009
- (58) Ngo DT, Stafford I, Sverdlov AL, et al. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations. *Br J Pharmacol.* 2011
- (59) Sahlmann CO, Ströbel P. Pathophysiology of inflammation. *Nuklearmedizin* 2016
- (60) Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation.* 2018
- (61) Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008
- (62) Bianchi M.E. PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007
- (63) Cavaillon J.M. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *FEBS Lett.* 2007
- (64) Martinon F. Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.* 2005
- (65) Sujeong Hong, Sangjun Park and Je-Wook Yu Pyrin Domain (PYD)-containing Inflammasome in Innate Immunity. *Journal of Bacteriology and Virology* 2011
- (66) Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007
- (67) Castellheim A, Brekke OL, Espevik T, Harboe M, Mollnes TE. Innate immune responses to danger signals in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. *Scand J Immunol.* 2009
- (68) Antwi-Baffour S, Kyeremeh R, Adjei JK, Aryeh C, Kpentey G. The relative merits of therapies being developed to tackle inappropriate ('self-directed') complement activation. *Auto Immun Highlights.* 2016
- (69) Kaplan AP, Joseph K, Silverberg M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2002
- (70) Colin D. Prostaglandins and Leukotrienes: Advances in Eicosanoid Biology Science 2001

- (71) Bedard K, Krause KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2007
- (72) Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev.* 2007
- (73) Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007
- (74) Levi M van der Poll T, ten Cate H. Tissue factor in infection and severe inflammation. *Semin Thromb Hemost.* 2006
- (75) Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.* 2005
- (76) Cavaillon JM. Médiateurs de l'inflammation : Sepsis sévère et choc septique. Springer, Paris 2005
- (77) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medical consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864
- (78) Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med.* 2010;38(2)
- (79) Davis MG, Hagen PO. Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Br J Surg* 1997; 84:920-35
- (80) Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med.* 1996
- (81) Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303–1310
- (82) Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR et al. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med.* 2004;32(11):2234–2240
- (83) Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Groman PS, Hibbert PL, Kahn PL, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 1997; 275:234-40.
- (84) Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costignan M, Hwang T, Davis C, Wenzel PR. The natural history of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23
- (85) Salvo I, De Cian W, Musico M, Langer M, Piadena R, Wolfer A, et al. The Italian sepsis study: preliminary results of the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21

- (86) Pittet D, Rangel-Frausto S, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jobson P, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidity and outcome in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21:302-9
- (87) Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2014;15(3):329–336
- (88) Charles L. Sprung, MD, Roland M. H. Schein, MD; Robert A. Balk, MD. To SIRS With Love—An Open Letter. *Critical Care Medicine*. 45(4):736–738, Apr 2017
- (89) Afessa B: Systemic inflammatory response syndrome in patients hospitalized for gastrointestinal bleeding. *Crit Care Med* 1999; 27: 554–557
- (90) Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K: Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2001; 32:1989–1993
- (91) Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al: An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. *Intensive Care Med* 2006; 32:421–427
- (92) Mofii R, Duff MD, Wigmore SJ, et al: Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:738–744
- (93) Fosco MJ, Ceretti V, Agranatti D: Systemic Inflammatory response syndrome predicts mortality in acute coronary syndrome without congestive heart failure. *West J Emerg Med* 2010; 11:373–378
- (94) Stephenson JA, Gravante G, Butler NA, et al: The Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)—number and type of positive criteria predict interventions and outcomes in acute surgical admissions. *World J Surg* 2010; 34:2757–2764
- (95) Cuthbertson DP, Angeles Valero Zanuy MA, León Sanz ML. Post-shock metabolic response. *Nutr Hosp*. 2001
- (96) Wan S LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1197
- (97) Evora PRB, Tenório DF, Braile DM. Is the Cardiopulmonary Bypass Systemic Inflammatory Response Overestimated? *Cardiovasc Surg*. 2018
- (98) Rocke DA , Gaffin SL , Wells MT , Koen Y , Brock-Utine JG. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Jun 1987
- (99) Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg*. 1998
- (100) Caputo M, Yeatman M, Narayan P, Marchetto G, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD. Effect of off-pump coronary surgery with right ventricular assist device on organ function and inflammatory response: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 2002

- (101) D. Paparella, T.M. Yau, E. Young, Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. February 2002
- (102) NS MacCallum, SJ Finney, SE Gordon, et al. Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome improves their utility following cardiac surgery. *Chest*. 2014
- (103) Squicciarro E, Labriola C, Malvindi PG, Margari V, Guida P, Visicchio G, Kounakis G, Favale A, Dambruoso P, Mastrototaro G, Lorusso R, Paparella D. Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019
- (104) Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet*. 2002
- (105) Shroyer AL, Hattler B, Wagner TH, Collins JF, Baltz JH, Quin JA, Almassi GH, Kozora E, Bakaeen F, Cleveland JC Jr, Bishawi M, Grover FL; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med*. 2017
- (106) Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2000
- (107) Gott, V.L., J.D. Whiffen, and R.C. Dutton. Heparin Bonding on Colloidal Graphite Surfaces. *Science*, 1963
- (108) Mollnes, T.E., et al. Formation of C5a during cardiopulmonary bypass: inhibition by precoating with heparin. *Ann Thorac Surg*, 1991
- (109) Ovrum, E., et al., Complete heparin-coated cardiopulmonary bypass and low heparin dose reduce complement and granulocyte activation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1996
- (110) Steinberg, B.M., et al., Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1995
- (111) Ranucci, M., et al., Heparin-coated circuits for high-risk patients : a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg*, 1999
- (112) Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, Kinross J, Hayward M, Bartolozzi F, Darzi A, Athanasiou T. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007
- (113) Deptula J, Glogowski K, Merrigan K, et al. Evaluation of biocompatible cardiopulmonary bypass circuit use during pediatric open heart surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2006; 38(1):22–26

- (114) Alexiou C, Tang AA, Sheppard SV, Smith DC, Gibbs R, Livesey SA, Monro JL, Haw MP. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004
- (115) Oliver Warren, Christos Alexiou, Rachel Massey, Daniel Leff, Sanjay Purkayastha, James Kinross, Ara Darzi, Thanos Athanasiou, The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 31, Issue 4, April 2007
- (116) Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM, Sanders JH, Beach M, Pahl J, Watson RB, Whalen PK, Yeo KT, Yeager MP. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002
- (117) Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, Barvais L, Huynh CH, Devière J, DeSmet JM, Vincent JL. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J*. 1997
- (118) Augoustides JG. The inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: should steroid prophylaxis be routine? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012
- (119) Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011
- (120) Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012
- (121) Whitlock RP, Devereaux PJ, Teoh KH, Lamy A, Vincent J, Pogue J, Paparella D, Sessler DI, Karthikeyan G, Villar JC, Zuo Y, Avezum Á, Quantz M, Tagarakis GI, Shah PJ, Abbasi SH, Zheng H, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S; SIRS Investigators. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015
- (122) Dvirnik N, Belley-Cote EP, Hanif H, Devereaux PJ, Lamy A, Dieleman JM, Vincent J, Whitlock RP. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2018
- (123) Hall R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013
- (124) Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006

- (125) Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Frenes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussi eres JS, C ot e D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008
- (126) Koster A, Schirmer U. Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011
- (127) Smith PK, Shernan SK, Chen JC, Carrier M, Verrier ED, Adams PX, Todaro TG, Muhlbaier LH, Levy JH; PRIMO-CABG II Investigators. Effects of C5 complement inhibitor pexelizumab on outcome in high-risk coronary artery bypass grafting: combined results from the PRIMO-CABG I and II trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011
- (128) Lazar HL, Bokesch PM, van Lenta F, Fitzgerald C, Emmett C, Marsh HC Jr, Ryan U; OBE and the TP10 Cardiac Surgery Study Group. Soluble human complement receptor 1 limits ischemic damage in cardiac surgery patients at high risk requiring cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2004
- (129) Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. N-acetylcysteine in cardiac surgery: do the benefits outweigh the risks? A meta-analytic reappraisal. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011
- (130) Boldt J, Brosch C, Lehmann A, Haisch G, Lang J, Isgro F. Prophylactic use of pentoxifylline on inflammation in elderly cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*. 2001
- (131) Fiane KKH, Dahle G, Bendz B, Halvorsen PS, Abdelnoor M, Mollnes TE, Fosse E. Reduced inflammatory response by transcatheter, as compared to surgical aortic valve replacement. *Scand Cardiovasc J*. 2018
- (132) St ahli BE, Gr unenfelder J, Jacobs S, Falk V, Landmesser U, Wischnewsky MB, L uscher TF, Corti R, Maier W, Altwegg LA. Assessment of inflammatory response to transfemoral transcatheter aortic valve implantation compared to transapical and surgical procedures: a pilot study. *J Invasive Cardiol*. 2012
- (133) Erdoes G, Lippuner C, Kocsis I, Schiff M, Stucki M, Carrel T, Windecker S, Eberle B, Stueber F, Book M. Technical Approach Determines Inflammatory Response after Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *PLoS One*. 2015
- (134) Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury. *Circulation*. 1995
- (135) Uhle F, Castrup C, Necaev AM, Grieshaber P, Lichtenstern C, Weigand MA, B oning A. Inflammation and Its Consequences After Surgical Versus Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Artif Organs*. 2018
- (136) Zhang W, Lavine KJ, Epelman S, Evans SA, Weinheimer CJ, Barger PM, Mann DL. Necrotic myocardial cells release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo. *J Am Heart Assoc*. 2015

- (137) Soto ME, Salas JL, Vargas-Barron J, et al. Pre- and post-surgical evaluation of the inflammatory response in patients with aortic stenosis treated with different types of prosthesis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):100
- (138) Adrie C, Parlato M, Salmi L, Adib-Conquy M, Bical O, Deleuze P, Fitting C, Cavaillon JM, Monchi M. Bacterial translocation and plasma cytokines during transcatheter and open-heart aortic valve implantation. *Shock.* 2015
- (139) Schwietz T, Behjati S, Gafoor S, Seeger F, Doss M, Sievert H, Zeiher AM, Fichtlscherer S, Lehmann R. Occurrence and prognostic impact of systemic inflammatory response syndrome in transfemoral and transapical aortic valve implantation with balloon- and self-expandable valves. *EuroIntervention.* 2015
- (140) Rettig TC, Rigter S, Nijenhuis VJ, van Kuijk JP, ten Berg JM, Heijmen RH, van de Garde EM, Noordzij PG. The systemic inflammatory response syndrome predicts short-term outcome after transapical transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015
- (141) Jansen F, Rohwer K, Vasa-Nicotera M, Mellert F, Grube E, Nickenig G, Werner N, Sinning JM. CD-144 positive endothelial microparticles are increased in patients with systemic inflammatory response syndrome after TAVI. *Int J Cardiol.* 2016
- (142) Kim JB, Kobayashi Y, Moneghetti KJ, Brenner DA, O'Malley R, Schnittger I, Wu JC, Murtagh G, Beshiri A, Fischbein M, Miller DC, Liang D, Yeung AC, Haddad F, Fearon WF. GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) Is Associated With Lack of Ventricular Recovery and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017
- (143) Vavuranakis M, Kariori M, Voudris V, Thomopoulou S, Vrachatis D, Aznaouridis K, Moldovan C, Stefopoulos C, Kalogeras K, Dima I, Antonakis V, Mpounas P, Lavda M, Tousoulis D, Stefanadis C. Impact of inflammatory process on left ventricular recovery after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int J Cardiol.* 2013
- (144) Pfützner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2006
- (145) Conrotto F, D'Ascenzo F, Giordana F, Salizzoni S, Tamburino C, Tarantini G, Presbitero P, Barbanti M, Gasparetto V, Mennuni M, Napodano M, Rossi ML, La Torre M, Ferraro G, Omedè P, Scacciatella P, Marra WG, Colaci C, Biondi-Zoccai G, Moretti C, D'Amico M, Rinaldi M, Gaita F, Marra S. Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol.* 2014
- (146) Ungjeong Do, Jung-Min Ahn, Do-Yoon Kang, Euihong Ko, Ho Jin Kim, Joon Bum Kim, Suk Jung Choo, Duk-Woo Park & Seung-Jung Park: Association and Prognostic Implication of C-Reactive Protein with Risk of 1-Year Death or Disabling Stroke After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Structural Heart.* 2019
- (147) Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8:340-60)

- (148) Fressinaud E, Veyradier A, Truchaud F, et al. Screening for von Willebrand disease with a new analyzer using high shear stress: a study of 60 cases. *Blood* 1998; 91:1325-133
- (149) Van Belle E, Rauch A, Vincentelli A, et al. Von Willebrand factor as a biological sensor of blood flow to monitor percutaneous aortic valve interventions. *Circulation Res* 2015; 116:1193-1201
- (150) Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343-349
- (151) Van Belle E, Rauch A, Vincent F et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28; 375(4):335-44
- (152) Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium (VARC)-2. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012
- (153) Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016
- (154) Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014
- (155) Williams M, Kodali SK, Hahn RT, Humphries KH, Nkomo VT, Cohen DJ, et al. Sex-related differences in outcomes after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis: insights from the PARTNER trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014
- (156) S. Kodali, M.R. Williams, D. Doshi, et al. Sex-specific differences at presentation and outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A cohort study. *Ann Intern Med*, 164 (2016)
- (157) J. White, D. Doshi, M. Williams, et al. Sex-specific differences after transcatheter or surgical aortic valve replacement in intermediate risk patients: an analysis from the PARTNER II randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 68 Suppl S 2016
- (158) J. Chandrasekhar, G. Dangas, J. Yu, et al. Sex-based differences in outcomes with transcatheter aortic valve therapy: TVT Registry from 2011 to 2014. *J Am Coll Cardiol*, 68 2016
- (159) Kuten D, Krajcer Z. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women. *Tex Heart Inst J*. 2017;44(5):341-344

- (160) G n reux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, Davidson CJ, Eisenhauer AC, Makkar RR, Bergman GW, Babaliaros V, Bavaria JE, Velazquez OC, Williams MR, Hueter I, Xu K, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Sep 18;60(12):1043-52
- (161) Gonz lez-Ferreiro, Roc o et al. Prognostic value of body mass index in transcatheter aortic valve implantation: A “J”-shaped curve. *International Journal of Cardiology*
- (162) Norihiko Kamioka, Hope Caughron, John Lisko, Patricia Keegan, Jose Binongo, Jane Wei, Isida Byku, Lucia Alvarez, Shawn Reginauld, Hima Patel, Aneesha Maini, Bradley Leshnower, Chandan Devireddy, Kreton Mavromatis, James Stewart, Peter Block, Robert Guyton, Kendra Grubb, Adam B. Greenbaum, Vasilis Babaliaros. Impact of obesity on the outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* Mar 2019
- (163) Florian Deuschl, Lisa Voigtl nder, Niklas Schofer, Nicole R bsamen, Daniel Kalbacher, Moritz Seiffert, Yvonne Schneeberger, Johannes Schirmer, Hermann Reichenspurner, Stephan Blankenberg, Lenard Conradi, Ulrich Sch fer. TCT-227 Prognostic impact of obesity on transcatheter valve implantation for severe aortic valve stenosis *Journal of the American College of Cardiology* Oct 2017
- (164) Mitrosz M, Chlabicz M, Hapaniuk K, Kaminski KA, Sobkowicz B, Piszcz J, Dobrzycki S, Musial WJ, Hirnle T, Tycinska AM. Thrombocytopenia associated with TAVI-The summary of possible causes. *Adv Med Sci.* 2017
- (165) Calvin W.L. Chin, David Messika-Zeitoun, Anoop S.V. Shah, Guillaume Lefevre, Sophie Bailleul, Emily N.W. Yeung, Maria Koo, Saeed Mirsadraee, Tiffany Mathieu, Scott I. Semple, Nicholas L. Mills, Alec Vahanian, David E. Newby, Marc R. Dweck. A clinical risk score of myocardial fibrosis predicts adverse outcomes in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016; 37(8):713–723
- (166) Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, Vassiliou VS, Kwiecinski J, Gomez M, van Beek EJR, White AC, Prasad SK, Larose E, Tuck C, Semple S, Newby DE, Pibarot P, Dweck MR. Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018
- (167) Gorla R, Erbel R, Eagle KA, Bossone E. Systemic inflammatory response syndromes in the era of interventional cardiology. *Vascul Pharmacol.* 2018 Apr 12
- (168) Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, Hochman JS. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med.* 2005, vol. 165 (pg. 1643-1650)
- (169) Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003
- (170) Izbicki G, Rudensky B, Na'amad M, Hershko C, Huerta M, Hersch M. Transfusion-related leukocytosis in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2004

- (171) Soeren Mattke, Stefan Schneider, Patrick Orr, Darius Lakdawalla, Dana Goldman. Temporal trends in 30-day and 1-year mortality rates after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-regression analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2019
- (172) Wieneke Vlastra , Pilar Jimenez-Quevedo , Didier Tchétché , Jaya Chandrasekhar , Fabio S. de Brito Jr , Marco Barbanti , Ran Kornowski , Azeem Latib , Augusto D'Onofrio , Flavio Ribichini , Jan Baan , Jan G.P. Tijssen , Jose M. De la Torre Hernandez , Nicolas Dumonteil , Rogério Sarmento-Leite , Samantha Sartori , S. Rosato , Giuseppe Tarantini , Mattia Lunardi , Katia Orvin , Matteo Pagnesi , Rosana Hernandez-Antolin , Thomas Modine , George Dangas , Roxana Mehran , Jan J. Piek , Ronak Delewi. Predictors, Incidence, and Outcomes of Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Complicated by Stroke. From the CENTER-Collaboration. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2019
- (173) Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Mylotte D, Uribe J, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Morice MC. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC. Cardiovasc Interv*. 2011
- (174) Van Mieghem N.M., Tchetché D., Chieffo A. Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2012;110:1361–1367
- (175) Gurvitch R., Toggweiler S., Willson A.B. Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention*. 2011;7:41–48
- (176) Josep Rodés-Cabau, Kenneth, A. Ellenbogen, Andrew D. Krahn, Azeem Latib, Michael Mack, Suneet Mittal, Guillem Muntané-Carol, Tamim M. Nazif, Lars Sondergaard, Marina Urena, Stephan Windecker, François Philippon Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement *Journal of the American College of Cardiology* Aug 2019, 74 (8) 1086–1106
- (177) April W. Simon, Aaron Kugelmass, David Cohen, Matthew Reynolds, Marc Katz, Phillip Brown TAVR with and without Pacemaker implantation during the index admission: is there a difference in 12-month resource utilization and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology* Mar 2018, 71
- (178) Sinning JM et al. The prognostic value of acute and chronic troponin elevation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016
- (179) Koskinas KC et al. Post-Procedural Troponin Elevation and Clinical Outcomes Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2016
- (180) Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, Hoang VA, Reydel A, Crimizade U, Kindo M, Hoang MT, Zeyons F, Trinh A, Petit-Eisenmann H, De Poli F, Leddet P, Duhamel A, Jesel L, Ohana M, Susen S, Ohlmann P, Van Belle E, Morel O. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct

- (181) Kibler M, Marchandot B, Messas N, Caspar T, Vincent F, Von Hunolstein JJ, Grunebaum L, Reydel A, Rauch A, Crimizade U, Kindo M, Hoang Minh T, Trinh A, Petit-Eisenmann H, De Poli F, Leddet P, Jesel L, Ohlmann P, Susen S, Van Belle E, Morel O. CT-ADP Point-of-Care Assay Predicts 30-Day Paravalvular Aortic Regurgitation and Bleeding Events following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Thromb Haemost.* 2018 May
- (182) Oury C, Nchimi A, Lancellotti P, Bergler-Klein J. Can blood biomarkers help predicting outcome in transcatheter aortic valve implantation. *Front Cardiovasc Med.* 2018.
- (183) Marchandot B, Kibler M, Charles AL, Trinh A, Petit Eisenmann H, Zeyons F, Von Hunolstein JJ, Reydel A, Matsushita K, Kindo M, Hoang Minh T, Leddet P, De Poli F, Messas N, Jesel L, Ohlmann P, Geny B, Morel O. *Antioxid Redox Signal.* 2019 Aug
- (184) Josep Rodés-Cabau, Kenneth A. Ellenbogen, Andrew D. Krahn, Azeem Latib, Michael Mack, Suneet Mittal, Guillem Muntané-Carol, Tamim M. Nazif, Lars Sondergaard, Marina Urena, Stephan Windecker, François Philippon Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement *Journal of the American College of Cardiology* Aug 2019
- (185) Stundl A, Busse L, Leimkühler P, Weber M, Zur B, Mellert F, Grube E, Nickenig G, Werner N, Sinning JM. Combination of high-sensitivity C-reactive protein with logistic EuroSCORE improves risk stratification in patients undergoing TAVI. *EuroIntervention.* 2018 Aug 20;14(6):629-636
- (186) Ruparelia N, Panoulas VF, Frame A, Ariff B, Sutaria, Fertleman M, Cousins J, Anderson J, Bicknell C, Chukwuemeka A, Sen S, Malik IS, Colombo A, Mikhail GW. Impact of clinical and procedural factors upon C reactive protein dynamics following transcatheter aortic valve implantation. *World J Cardiol.* 2016 Jul 26;8(7):425-31

Université

de Strasbourg

Faculté
de médecine**DECLARATION SUR L'HONNEUR****Document avec signature originale devant être joint :****- à votre mémoire de D.E.S.****- à votre dossier de demande de soutenance de thèse**Nom : HEGER Prénom : Joe

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 30/08/2019

Résumé :

Introduction – Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est un sujet de recherche florissant dans l'étude des maladies cardiovasculaires et de son impact pronostic dans les procédures de cardiologie interventionnelle et chirurgie cardiaque. Différentes études ont montré que le SIRS périprocédural est associé à une augmentation de la morbi-mortalité après remplacement valvulaire aortique par voie percutanée ou par voie chirurgicale.

Objectifs – Les objectifs de notre étude ont été i) d'évaluer l'incidence du SIRS à 72 heures d'une procédure de type TAVI (ii) de rechercher les facteurs prédictifs de SIRS à 72 heures et (iii) d'évaluer l'impact pronostic du SIRS à court, moyen et long terme. De façon complémentaire, nous nous sommes attachés à étudier (iv) l'impact incrémentiel de la réponse inflammatoire en post TAVI avec des dosages répétés de CRP et (v) l'impact du SIRS sévère à 72 heures de la procédure de type TAVI.

Méthodes – 585 patients ont bénéficié d'une procédure de type TAVI pour rétrécissement aortique (RAo) serré symptomatique entre novembre 2012 et mai 2018. Le SIRS a été défini comme la présence d'au moins deux critères ($\geq 2/3$) parmi une température corporelle $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, une fréquence cardiaque > 90 battements par minutes ou un taux plasmatique de globules blancs $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$. Les critères d'exclusion étaient un refus des patients à la collecte et traitement de leurs données et la non-inclusion dans le registre France 2 TAVI. Les critères de jugement principaux de notre étude étaient la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire, la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral (AVC).

Résultats – 194 (33.16%) patients ont présenté un SIRS dans les 72 heures (SIRS72+) après TAVI. Un IMC augmenté, le sexe féminin, des taux de leucocytes, de neutrophiles et de lymphocytes élevés en pré TAVI étaient associés au développement d'un SIRS. Les saignements périprocéduraux, les saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital et la transfusion de CGR > 2 unités étaient associés au groupe SIRS72+. Après analyse multivariée, seul le taux basal de leucocytes, la fréquence cardiaque avant TAVI et la transfusion de CGR > 2 unités étaient des facteurs prédictifs indépendants du SIRS. Le SIRS à 72 heures n'était pas associé à une augmentation significative de la mortalité à court, moyen ou long terme, mais à une augmentation significative du critère composite MACE défini par le décès et/ou l'AVC et/ou la réhospitalisation pour insuffisance cardiaque < 1 mois post TAVI. Le SIRS sévère n'avait pas d'impact incrémentiel sur nos critères de jugement principaux ou secondaires. La valeur prédictive de niveaux de CRP élevés après procédure, dosée dès l'admission aux soins intensifs ($> 11\text{mg/L}$ - 75ème percentile) et à 72 heures ($> 86.90\text{ mg/L}$ - 75ème percentile) a permis de mettre en évidence un excès de morbi-mortalité à court, moyen et long terme avec une augmentation significative de la mortalité.

Conclusion – Notre étude propose l'apport d'une donnée clinique composite facilement accessible : le SIRS et d'un biomarqueur à faible coût, largement diffusé : la CRP dans l'identification des patients à risque de complications en post TAVI.

Rubrique de classement : DES Cardiologie et Maladies vasculaires

Mots clés : Transcatheter Aortic Valve Implantation ; Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique ; Inflammation

Président de thèse : Professeur Olivier Morel

Directeur de thèse : Docteur Benjamin Marchandot

Asseseurs : Docteur Floriane Zeyons, Professeur Patrick Ohlmann, Professeur Michel Kindo

Adresse de l'auteur : Joé Heger

7, boulevard de la Dordogne
67000 Strasbourg