

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° :204

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

PAR
JIMENEZ Charline
Née le 14 juin 1991 à COLMAR

TURBULENCES DE FLUX ET TROUBLES DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE DANS LES
VALVULOPATHIES AORTIQUES : INTERET DE LA MESURE DU CT-ADP

Président de thèse : Professeur Patrick OHLMANN

Directeur de thèse : Professeur Olivier MOREL

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



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)**
- Doyens honoraires :** (1976-1983)
- (1983-1989)
- (1989-1994)
- (1994-2001)
- (3.10.01-7.02.11)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBLIA Jean
M. GOICHOT Bernard
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LODES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. BITSCH Samuel

Edition AVRIL 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 Séïamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2019)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO191

NOM et Prénoms	C5*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 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 Seïamak P0005	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépat-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 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	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 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 BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RÔDIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-CHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	+ Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 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	NRP6 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 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	NRP6 NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0173	NRP6 CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 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	NRP6 CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANIÛN Jean-Marie P0046	NRP6 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	RP6 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 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	NRP6 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	+ Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	+ Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFÛUR Patrick (5) (7) P0056	Sinib Cons	+ Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	+ Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 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 P0052	NRP6 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	+ Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 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	NRP6 CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 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	NRP6 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 P0068	NRP6 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUÏCHE Thierry P0071	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	* Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	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
JAUHAC Benoît P0078	NRP6 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 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	RP6 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	RP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANDW Anne-Sophie P0087	NRP6 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	NRP6 CS	* Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Haute-pierre	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	NRP6 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	RP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 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	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		* Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre * Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 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	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NÔEL 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	NRP6 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 P0180	NRP6 CS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		* Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	* Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 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 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 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 P0196	NRP6 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 antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SÄUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 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 antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	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'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	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 Haute-pierre	48.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0158	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 Strauss - 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
VIVILLE 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 Haute-pierre	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle) P0 : Pôle Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatogastro-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP0 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	

MD112 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 AYME-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 BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		+ 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 M0092		+ 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)
CERALINE 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 M0016		+ Pôle Tête et Cou-CETO - 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 (Dispo→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 Inna M0024		+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI 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 M0033		+ 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	46.03 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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0039		• 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 Hautepiere	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAWAUX 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 (Dép. → 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 Hautepiere	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0030		• 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 M0046		• 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 M0033		• 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 Hautepiere et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOÛTOU Céline ép. GUNTHER M0048	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 Hautepiere	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)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF 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)
PREVOST 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 M0011		• 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0098		+ 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)
Mme SAMAMA Brigitte M0052		+ 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 Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0058		+ 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 Christelle M0059		+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepeyre	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 M0029		+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		+ Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schillingheim	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 Hautepeyre	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 ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0115		+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepeyre	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 BONAÏ Christian	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	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 Martin		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0052	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	M0106	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	P0167	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	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME 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	M0088	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	M0089	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	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepeiere
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepeiere
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepeiere
Dr DELPLANOQ Hervé	NRP0 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA- Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepeiere
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP0 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP0 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DiM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP0 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	NRP0 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 DANON-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Anick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2006 - 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 LECOCC 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 bio. 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
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.90	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
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) / 01.08.11
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
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.15
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	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.06	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.89.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HF : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Ilkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - 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.

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Olivier MOREL, Directeur de thèse

Un immense merci pour votre accompagnement dans la réalisation de ma thèse et précédemment de mon travail de mémoire. Travailler à vos côtés à l'occasion de ces travaux mais aussi lors de mon stage au 1312 a été très enrichissant. Veuillez recevoir l'expression de ma plus profonde estime.

A Monsieur le Professeur Patrick OHLMANN, Président de thèse

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude pour votre aide et bienveillance prodiguées tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe MAZZUCOTELLI,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci également de m'avoir chaleureusement accueilli dans votre service de Chirurgie Cardiaque où j'ai apprécié travailler à vos côtés et ceux de votre équipe. Veuillez recevoir ma plus grande considération.

A Madame le Docteur Hélène PETIT-EISENMANN,

Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et surtout de m'avoir transmis la passion de l'échographie cardiaque. J'ai encore énormément de choses à apprendre et je me réjouis de travailler à vos côtés.

A Madame le Docteur Lélia GRUNEBaum,

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A l'ensemble de mes chefs, merci pour votre bienveillance tout au long de ce parcours.

Je tiens à remercier en particulier, **Stéphane GRECIANO** pour m'avoir transmis la passion du métier et m'avoir convaincu de choisir cette belle spécialité (sans toi je serai probablement lunettologue). A **Jean-Jacques VON HUNOLSTEIN**, mon premier chef au CHU, merci pour ton accompagnement et tes conseils avisés. Merci à **Gérard ROUL**, **Anne KOENIG**, **Marie-Pierre DOUCHET**, **Antje REYDEL**, **Sébastien HESS**, **Bogdan RADULESCU**, **Elena DUCULESCU**, **Halim MARZAK**, **Alexandre SCHATZ**, **Ulun CRIMIZADE**, pour votre gentillesse et votre soutien durant ces quatre années. A **Annie TRINH**, merci d'avoir partagé votre expérience et votre savoir. Merci à **Floriane ZEYONS**, pour le partage de ton expérience et ta bonne humeur contagieuse.

A mes plus jeunes chefs, **Benjamin MARCHANDOT**, **Marion KIBLER**, **Thomas CARDI**, **Caroline BIRGY**, **Mohammad KANSO**. Mes anciens co-internes devenus grands. Vous avez été mes modèles pendant cet internat, un grand merci.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales des services de cardiologie du NHC et en particulier USIC, EFNI, 1313x2, 1312, 1314.

A toute l'équipe de chirurgie cardiaque, merci pour votre formation et gentillesse.

A toute l'équipe de réanimation médicale du NHC, merci pour votre formation et votre dynamisme.

A mes chefs de médecine vasculaire de Colmar, **Marie-Béatrice LEIMBACH** et **Waël YOUNES**, pour votre gentillesse et pédagogie prodiguées tout au long de mon stage.

A tous mes co-internes merci pour ces quatre années passées à vos côtés et à votre soutien lors de la rédaction de cette thèse. Je tiens à remercier tout particulièrement ceux dont j'ai partagé le quotidien, parfois plusieurs semestres :

A **Charlotte**, ma première compagne de route, pleine de sagesse et de générosité (aussi bien en Apérol Spritz le vendredi soir qu'en petit-pains le samedi matin). J'ai passé une année parfaite à tes côtés. Merci d'avoir endossé le rôle de « grande sœur » à mes tous débuts et d'avoir toujours été à l'écoute.

A **Camille**, mon rayon de soleil. Toujours là quand il le faut, d'une gentillesse et d'une bienveillance rare. J'ai toujours pu compter sur toi. Ton amitié m'est précieuse.

A mes formidables amies : Anne-Sophie, Alison, Sarah, Floriane, Yasmina, Joanna, Ariane. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Ils m'ont permis d'oublier les difficultés de nos études et de notre travail. Vous êtes mon bol d'air, ma bouffée d'oxygène. Je n'oublierai jamais les soirées médecines et les nombreuses « before », les soirées déguisées et les soirées salsas, les vacances en Croatie et les séjours au ski. Jusqu'aux plus beaux jours de vos vies pour certaines d'entre vous. Un peu de vous est toujours avec moi : de l'énergie débordante de Yayou à la Bizarrance d'Ariane, en passant par le Hirschprung de Sarah. Je n'oublie pas non plus la pâtisserie avec Joanna, les aventures Corses avec Lili et les séances de dissection avec Anne-so. Merci pour ce que vous m'avez apporté et me donnez chaque jour, ne changez rien, je vous aime fort !

A **M. NISSE**, mon professeur de mathématiques du Lycée. Merci d'avoir toujours cru en moi au moment de ma vie où j'en avais le plus besoin. Vous m'avez aidé à retrouver la confiance que j'avais perdue. Je n'oublierai jamais ce que vous avait fait pour moi, merci du fond du cœur.

A mon frère, **Lucas**, même si nous ne sommes pas toujours sur la même longueur d'onde, j'ai eu beaucoup de chance de grandir à tes côtés et je suis fière de la famille que nous formons.

Une pensée toute particulière pour les personnes les plus chères à mon cœur :

A **mes incroyables parents**, incontestablement les êtres les plus extraordinaires au monde. Vous m'avez tant donné, jamais je ne vous remercierai assez pour votre soutien et votre amour incommensurable. Je vous dois absolument tout, pourtant les mots ne suffisent pas à exprimer toute la reconnaissance et l'amour que je vous porte. A **mon père Juan**, tu m'as inculqué la rigueur et la satisfaction du travail bien exécuté. Tu m'as également appris à garder la tête haute en toutes circonstances, ne jamais faillir et toujours chercher à se surpasser. Que ce soit sur une piste de ski ou devant un problème de mathématiques, je sais grâce à toi qu'il ne faut pas avoir peur de tomber ou de se tromper : c'est ainsi qu'on devient plus fort. A **ma merveilleuse mère Charlotte**, sans aucun doute la femme la plus extraordinaire que je connaisse, d'une intelligence rare, forte et pleine de douceur à la fois. Je sais que tu seras toujours là pour moi et j'espère avoir un jour la chance d'être une mère aussi parfaite que toi. Merci pour tout l'amour que tu me portes.

A **Laurent**, mon amour et jeune époux. Tu as toujours été là pour moi, à me soutenir et à me rassurer quand j'en avais besoin. Ton amour me rend plus forte chaque jour. Je t'aime plus que tout.

Je tenais à dédier ce travail à mon amie **Mariane**. Tu fais partie de ces rencontres qui marquent une vie à jamais. Tu as changé la mienne. Je n'oublierai jamais nos belles et douces années d'insouciance. Ce temps où nous n'étions plus tout à fait des enfants ni tout à fait des adultes. Des promesses et des rêves nous en avions plein la tête. Tu m'as tellement appris sur la vie. J'admire encore ta beauté, ton courage et ta pugnacité. Tu m'as donné la force de ne jamais renoncer. Merci d'avoir croisé ma route et de m'accompagner chaque jour de ma vie. Tu me manques terriblement. Ton souvenir est gravé en moi à jamais.

Résumé :

Introduction : L'Insuffisance aortique para-prothétique (IAo) est une complication fréquemment rencontrée après l'implantation d'un TAVI et impact négativement le pronostic des patients. L'échographie transoesophagienne (ETO) est considérée comme l'examen de référence dans l'évaluation des IAo para-prothétiques pendant la procédure de TAVI mais nécessite le recours à une anesthésie générale. L'essor du TAVI et le recours à des techniques mini-invasives nous poussent à rechercher de nouveaux outils simples et non invasifs pour évaluer en temps réel la sévérité de ces IAo. L'identification des patients les plus à risque de complications hémorragiques représente également un enjeu majeur dans l'amélioration de la morbi-mortalité post-TAVI. Le temps d'occlusion plaquettaire ou CT-ADP, un marqueur biologique de l'activité de facteur de von Willebrand (VWF), est un indice de flux non invasif qui pourrait bien être une alternative fiable à l'ETO. Il a été établi qu'un allongement du CT-ADP supérieur à 180 secondes était un facteur prédictif indépendant d'IAo para-prothétique per-TAVI et à 30 jours après l'implantation d'un TAVI mais contribuait également à la survenue de saignements majeurs.

Objectif : L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs prédictifs ainsi que l'impact pronostic de l'allongement du CT-ADP post-TAVI afin de mieux prédire les complications précoces et tardives liées à un trouble de l'hémostase primaire.

L'objectif secondaire de cette étude était de déterminer les facteurs prédictifs des complications hémorragiques précoces et d'étudier leur incidence dans le temps. Parallèlement nous avons tenté de mettre au point un modèle animal, afin de mesurer les effets hémodynamiques et biologiques d'une IAo induite par perforation d'une ou plusieurs cusps aortiques.

Méthodologie : 1125 patients ont bénéficié d'un TAVI entre novembre 2010 et mai 2019 au CHU de Strasbourg. Les patients qui n'avaient pas de dosage du CT-ADP post-TAVI ont été

exclus de notre étude. Au final, 923 patients ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'allongement du CT-ADP de plus de 180 secondes. Le critère de jugement secondaire était la survenue de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital selon les critères de la Valve Academic Research Consortium 2 (VARC-2).

Résultats : 234 patients (20.7%) présentaient un CT-ADP>180s en post-TAVI. La dialyse, la présence d'un cancer actif au moment du TAVI, la prise de Clopidogrel en post-TAVI, l'élévation du gradient moyen (Gmoy) trans-prothétique et la présence d'une IAo para-prothétique significative post-TAVI, étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants d'allongement du CT-ADP. 12.8% des patients ont présenté une complication hémorragique majeure ou engageant le pronostic vital après la procédure. Un CT-ADP>180s, tout comme l'existence d'une IAo para-prothétique significative étaient des marqueurs indépendants de complications vasculaires péri-procédurales. Au fil des années, une diminution significative de ces complications était constatée.

Conclusion : L'allongement du CT-ADP témoigne de la présence de turbulences hémodynamiques et en fait un marqueur de flux utile dans le monitoring des patients bénéficiant d'un TAVI. C'est aussi un indice fiable dans la prédiction de complications hémorragiques majeures.

Liste des Abréviations

ACFA : Arythmie par Fibrillation Auriculaire

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BNP: Brain Natriuretic Peptide

CGR : Concentrés de Globules Rouges

CT-ADP: Closure Time- Adenosine Diphosphate

DAPT : Double Anti-agrégation Plaquettaire

ETT : Echocardiographie transthoracique

ETO : Echocardiographie transoesophagienne

FAV : Fistule Artérioveineuse

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

Gmoy : Gradient moyen

HNF : Héparine Non Fractionnée

IAo : Insuffisance Aortique

IC : Index Cardiaque

MHPM : Multimères de Haut Poids Moléculaire

PRI-VASP: Platelet Reactivity Index- Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein

RAC : Rétrécissement Aortique Calcifié

RVAo : Remplacement Valvulaire Aortique

SAPT : Simple Anti-agrégation Plaquettaire

SMT : Saignements Majeurs Tardifs

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

UI : Unité Internationale

VG : Ventricule Gauche

VWF : Facteur de Von Willebrand

VESi : Volume d'Ejection Systolique indexé

VEGFR : Récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Table des matières

I. INTRODUCTION.....	24
A. Rétrécissement Aortique et TAVI	26
1. Rétrécissement Aortique Dégénératif : généralités et prise en charge en 2019	26
2. Historique	31
3. Modalités d’implantation et traitement antithrombotique	31
B. Facteur de Von Willebrand, RAC et TAVI.....	34
1. Hémostase : Généralités	34
2. Facteur de Von Willebrand : structure, fonctions et régulation.....	35
3. Maladie de Willebrand : définition, épidémiologie et diagnostic	36
4. Syndrome de Heyde et maladie de Willebrand : historique et mécanismes.....	37
5. Facteur de Von Willebrand : outil diagnostique et d’évaluation de la sévérité d’une valvulopathie.....	40
C. TAVI et complications	42
1. Insuffisance aortique para-prothétique	42
2. Complications hémorragiques	46
D. Rationnel et objectifs de l’étude	48
II. METHODOLOGIE.....	50
A. Population à l’étude	50
1. Critères d’inclusion.....	50
2. Critères d’exclusion.....	50
B. La procédure	50
C. Données recueillies.....	52
1. Données cliniques.....	52
2. Données biologiques.....	52
3. Données échographiques	53
4. Scanner cardiaque pré-TAVI.....	54
5. Données per-procédurales	55
6. Suivi.....	55
D. Méthode statistique.....	56
III. RESULTATS	57
A. Caractéristiques des patients en fonction du CT-ADP	57
1. Caractéristiques de la population.....	57
2. Caractéristiques échographiques et scanner cardiaque pré-TAVI.....	60

3.	Caractéristiques biologiques.....	62
4.	Caractéristiques thérapeutiques	62
B.	Complications hémorragiques précoces et tardives.....	63
C.	Suivi.....	64
D.	Facteurs prédictifs de l'allongement du CT-ADP	65
E.	Facteurs prédictifs de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital	67
IV.	PROTOCOLE EXPERIMENTAL	73
A.	Description de la procédure expérimentale	73
B.	Données recueillies.....	74
1.	Données biologiques.....	74
2.	Données échocardiographies	75
3.	Données hémodynamiques	75
4.	Données anatomo-pathologiques.....	75
C.	Résultats.....	75
V.	DISCUSSION.....	78
A.	CT-ADP : marqueur de turbulences de flux et troubles de l'hémostase primaire.....	78
B.	CT-ADP : marqueur prédicteur de complications hémorragiques	79
C.	CT-ADP et stratégie antithrombotique.....	81
D.	CT-ADP : marqueur d'angiogenèse ?	82
E.	Limites et biais.....	83
VI.	CONCLUSION	84

Liste des Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et procédurales.

Tableau 2. Caractéristiques échographiques et scanner cardiaque pré-AVI.

Tableau 3. Caractéristiques biologiques.

Tableau 4. Thérapies antithrombotiques.

Tableau 5. Complications post-TAVI en fonction de l'allongement du CT-ADP.

Tableau 6. Suivi en fonction du CT-ADP.

Tableau 7. Facteurs prédictifs de l'allongement du CT-ADP.

Tableau 8. Facteurs prédictifs de la survenue de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital.

Tableau 9. Seconde analyse multivariée excluant le PRI-VASP et l'IAo significative mais incluant le CT-ADP.

Tableau 10. Incidence des saignements majeurs engageant le pronostic vital en fonction de l'année du TAVI.

Tableau 11. Incidence des IAo significatives dans le temps.

Liste des Figures

Figure 1. Cœur normal et avec RAC en systole.

Figure 2. Extrait des recommandations de l'ESC de 2017 sur la prise en charge des valvulopathies.

Figure 3. Illustration de l'implantation d'un TAVI.

Figure 4. Structure du facteur de von Willebrand.

Figure 5. Illustration du concept de déficit de MHPM dans les valvulopathies.

Figure 6. Classification des IAo para-prothétiques selon l'ASE.

Figure 7. Détection et localisation des IAo para-prothétiques selon l'ASE.

Figure 8. Classification des IAo para-prothétiques selon Pibarot.

Figure 9. Sévérité d'une IAo para-prothétique en fonction de l'extension circonférentielle du jet en coupe para-sternale petit axe selon l'ASE.

Figure 10. Définition des complications hémorragiques et vasculaires d'après VARC-2.

Figure 11. Diagramme de flux.

Figure 12. Complications hémorragiques en fonction de l'année du TAVI.

Figure 13. Sévérité des IAo para-prothétiques en fonction de l'année du TAVI.

Figure 14. Evolution du CT-ADP en fonction du temps après induction d'une IAo sévère.

Figure 15. CT-ADP du cochon test

I. INTRODUCTION

Les valvulopathies aortiques et plus particulièrement le rétrécissement aortique, figurent parmi les cardiopathies les plus fréquemment rencontrées dans les pays développés. Le TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) s'est affirmé ces dix dernières années comme une alternative thérapeutique valable et efficace à la chirurgie du remplacement valvulaire aortique chez les patients porteurs d'un rétrécissement aortique calcifié (RAC) serré symptomatique, à haut risque chirurgical(1) mais aussi chez les patients à risque intermédiaire(2). Des études plus récentes(3) sont également favorables au TAVI chez des patients à faible risque opératoire. En plus d'être accessible aux patients les plus fragiles, cette technique mini-invasive mise au point par le français Alain Cribier, a pour but de limiter les complications péri-procédurales associées à une chirurgie classique et de limiter le recours à l'anesthésie générale. L'essor du TAVI permet aujourd'hui d'afficher une très faible incidence de complications majeures dans les premiers mois suivant l'implantation. Néanmoins, des complications sont encore observées. Parmi les plus fréquentes d'entre elles on relève (i) la survenue de saignements post-opératoires précoces, notamment au niveau du site de ponction artérielle, (ii) mais aussi des saignements plus tardifs indépendants de l'intervention, touchant essentiellement la sphère digestive(4), (iii) des insuffisances aortiques (IAo) para-prothétiques au niveau de la prothèse implantée et iv) des thromboses infracliniques de valve. Des marges de progression persistent dans le succès de la procédure, en lien avec la technique de placement du dispositif et la prédictivité de certains paramètres hémodynamiques et biologiques pour le pronostic post-opératoire et la gestion des complications vasculaires.

L'échocardiographie est l'examen de référence dans le dépistage, la quantification et l'évaluation du retentissement des IAo para-prothétiques. Réalisée en per-opératoire, l'échocardiographie transoesophagienne (ETO) permet de guider l'opérateur dans l'expansion

de la valve. Cependant, son utilisation n'est pas toujours aisée et la quantification des fuites para-prothétiques est souvent approximative. Par ailleurs, le développement de cette technique mini-invasive vise à limiter le recours à l'anesthésie générale et donc à l'ETO. Le rendement de l'échocardiographie transthoracique (ETT) est plus faible que l'ETO d'où la nécessité de se tourner vers de nouvelles méthodes d'évaluation.

Chez les patients présentant un RAC serré ou une IAo significative, les turbulences du flux sanguin induites par la sténose aortique ou le flux de régurgitation, sont responsables d'un déficit en Multimères de Haut Poids Moléculaire (MHPM) du facteur de Von Willebrand (VWF), protéine impliquée dans l'hémostase primaire. Ce déficit connu sous le nom de Syndrome de Von Willebrand acquis est associé à la survenue de complications hémorragiques notamment digestives. Plusieurs travaux dont celui de Van Belle⁵, auquel notre équipe a contribué, ont montré que la correction de la valvulopathie par remplacement valvulaire (chirurgical ou par TAVI), permettait une normalisation des MHPM et une normalisation des troubles de l'hémostase primaire. A contrario, la persistance d'un syndrome de Willebrand acquis pourrait être associé à l'augmentation des saignements péri-procéduraux mais également des saignements tardifs(5). L'évaluation d'un déficit en MHPM peut être effectuée grâce à la mesure dans le sang du CT-ADP ou temps d'occlusion plaquettaire dont le résultat est disponible en quelques minutes.

Initialement développé comme un test permettant d'évaluer l'efficacité biologique des inhibiteurs plaquettaires du récepteur P2Y₁₂ à l'ADP, plusieurs auteurs suggèrent l'utilisation du CT-ADP comme marqueur de turbulence du flux sanguin en raison de sa sensibilité au clivage des MHPM. Notre équipe a récemment démontré que l'allongement significatif du CT-ADP (>180s) était un facteur prédictif indépendant de survenue d'une IAo para-prothétique significative 30 jours après l'implantation d'un TAVI(6). Nous avons également montré qu'un CT-ADP>180s et la présence d'une IAo significative post-TAVI étaient des

facteurs prédictifs de saignements majeurs tardifs(5). Cependant, les résultats d'un autre travail(7) de notre équipe ne retrouvaient pas de relation entre CT-ADP et survenue de thrombose infraclinique de valve.

L'ensemble de ces éléments nous questionnent sur la place du CT-ADP en pratique courante et notamment dans l'évaluation des valvulopathies. Notre étude s'est donc attachée à étudier l'impact des troubles de l'hémostase primaire, définis par un allongement du CT-ADP de plus de 180 secondes dans une cohorte de patients ayant bénéficiée d'un remplacement valvulaire aortique par TAVI. Ce seuil de 180 secondes a été établi à l'aide de courbes ROC dans le travail princeps réalisé par l'équipe de Van Belle, obtenues dans une cohorte Lilloise avec confirmation de cette valeur dans deux cohortes indépendantes (Strasbourg et Toulouse)(8).

Parallèlement nous avons tenté de reproduire un modèle expérimental animal afin de mesurer l'impact d'une insuffisance aortique induite sur l'hémodynamique cardiaque, l'activation plaquettaire et la coagulation.

A. Rétrécissement Aortique et TAVI

1. Rétrécissement Aortique Dégénératif : généralités et prise en charge en 2019

a) Généralités

Le RAC dégénératif ou maladie de Monckeberg est la cardiopathie valvulaire acquise la plus fréquemment rencontrée chez l'adulte. Il correspond à un dépôt de calcifications touchant l'anneau aortique et la base des cusps qui deviennent rigides, d'évolution centripète et pouvant s'étendre sur le septum et parfois jusqu'à la valve mitrale. Le processus de calcification progresse dans le temps et est responsable d'une diminution de la surface

d'ouverture de la valve aortique entraînant un obstacle à l'éjection du ventricule gauche, un remodelage ventriculaire gauche et une dilatation fréquente de l'aorte ascendante (*Figure 1*). Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre les 2 à 7% chez les patients de plus de 65 ans(9). Le RAC est l'étiologie la plus fréquente de rétrécissement aortique dans les pays développés devant le rhumatisme articulaire aigu et la bicuspidie aortique. L'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'insuffisance rénale sévère constituent les principaux facteurs favorisant de cette valvulopathie.

D'un point de vue physiopathologique, 3 mécanismes sont principalement impliqués dans le développement de la sclérose aortique(10) :

- i) Comme pour l'athérosclérose vasculaire : le stress oxydant, induit par les facteurs de risque cardiovasculaires tel que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète et l'insuffisance rénale sévère qui constituent les principaux facteurs favorisant de cette valvulopathie.
- ii) La prolifération et le remodelage cellulaire.
- iii) L'ostéoblastogénèse et ostéoclastogénèse dans les étapes finales du processus calcifiant.

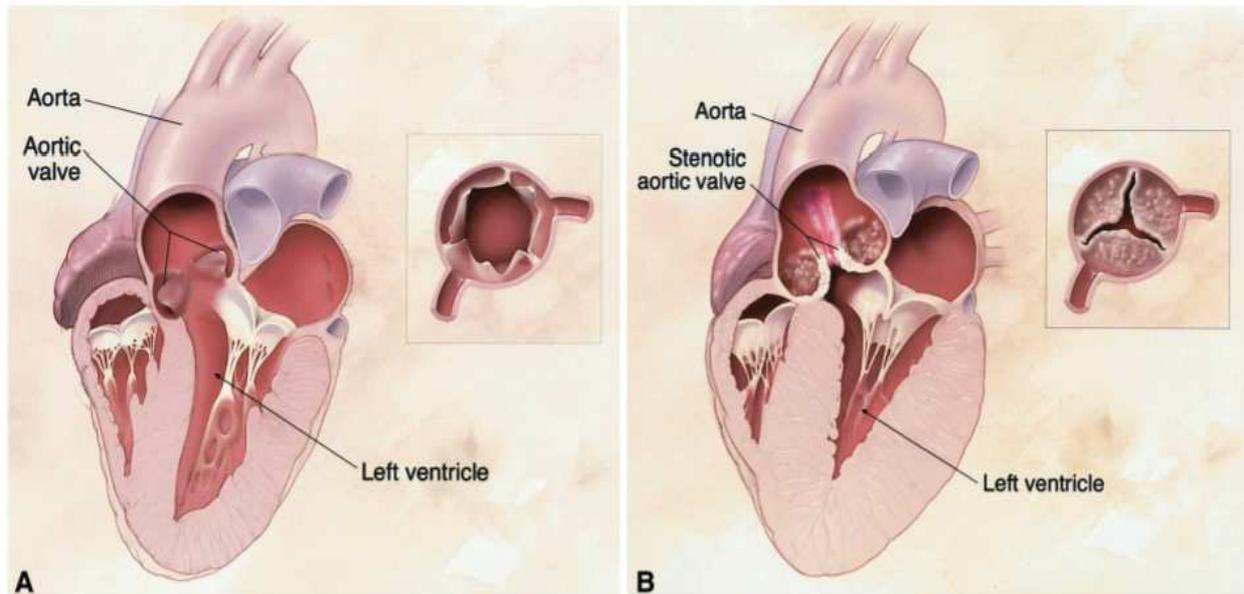


Figure 1. Cœur normal et avec RAC en systole d'après Nishimura. A, cœur normal sans RAC et avec une ouverture complète de la valve aortique. B, RAC avec limitation d'ouverture de la valve aortique, calcifiée et hypertrophie ventriculaire gauche.

b) Diagnostic

Initialement asymptomatique, le RAC le devient progressivement avec le temps. L'angor, la dyspnée et la syncope à l'effort sont les maîtres symptômes du RAC et s'accompagnent typiquement à l'auscultation d'un souffle systolique dur et râpeux au foyer aortique, irradiant aux carotides. Lorsque le rétrécissement aortique est serré, s'ajoute une abolition du deuxième bruit du cœur (B2)(11). Le pronostic des patients symptomatiques est plus sombre avec une mortalité de plus de 50% à 2 ans et de plus de 80% à 5 ans par rapport aux patients encore asymptomatiques(12).

Le diagnostic est échographique avec mise en évidence d'une limitation de l'ouverture des cusps en 2 dimensions (2D) accompagnée d'une augmentation du gradient moyen (Gmoy) transaortique de plus de 40 mmHg en doppler continu, ce qui correspond à une surface valvulaire aortique inférieure à 1 cm² (ou 0.6 cm²/m² de surface indexée à la surface corporelle) lorsque la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et le débit cardiaque (DC) sont conservés. Dans certains cas, lorsque le volume d'éjection systolique indexé (VESi) du ventricule gauche est inférieur à 35ml/m² avec une surface valvulaire aortique

inférieure à 1 cm², il se peut que le Gmoy soit inférieur à 40 mmHg. Le RAC est dit serré bas gradient paradoxal. Lorsque la FEVG est altérée en dessous de 40 % avec un Gmoy < 40 mmHg avec cependant une surface valvulaire aortique inférieure à 1 cm² on parle de RAC serré bas débit/bas gradient.

c) Prise en charge thérapeutique en 2019

Le remplacement valvulaire aortique (RVAo) chirurgical a longtemps été considéré comme le traitement de référence mais n'était pas envisageable chez de nombreux patients âgés, fragiles, à haut risque chirurgical. La compréhension du mécanisme de cette valvulopathie est devenue au fil du temps un enjeu majeur et la prise en charge est désormais possible, même chez les patients à très haut risque opératoire, grâce au développement des techniques de remplacement valvulaire percutanées : le TAVI.

Le risque opératoire repose sur une évaluation globale de chaque patient par une équipe pluridisciplinaire appelée « Heart Team », composée de cardiologues spécialisés en techniques interventionnelles, des échographistes et des chirurgiens cardiaques. Plusieurs scores ont été développés pour stratifier le risque opératoire : l'Euroscore 1 et 2 ainsi que le STS score. Ces scores prennent en compte des paramètres tel que l'âge, le sexe, la fonction rénale, les antécédents (Infarctus du myocarde, Chirurgie cardiaque antérieure, AVC, Insuffisance respiratoire, Insuffisance rénale), la FEVG, l'urgence de la procédure et si celle-ci est associée à une revascularisation coronaire.

Les dernières recommandations de 2017(13,14) préconisent le RVAo par TAVI (classe I) chez les patients récusés pour la chirurgie ainsi que chez les patients ayant un risque opératoire augmenté, représenté par un Euro Score 1 >10%, un STS score ou un Euro score II > 4% ou bien par d'autres facteurs de risque non mentionnés tels qu'une aorte porcelaine, des

séquelles de radiothérapie ou une fragilité autre. L'espérance de vie doit être supérieure à un an (*Figure 2*).

A) Symptomatic aortic stenosis	Class^a	Level^b
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient ≥ 40 mmHg or peak velocity ≥ 4.0 m/s). ⁹¹⁻⁹³	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis ⁹ (see <i>Figure 2</i> and <i>Table 6</i>).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	II	C
B) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis		
Aortic valve interventions should only be performed in centres with both departments of cardiology and cardiac surgery on site and with structured collaboration between the two, including a Heart Team (heart valve centres).	I	C
The choice for intervention must be based on careful individual evaluation of technical suitability and weighing of risks and benefits of each modality (aspects to be considered are listed in <i>Table 7</i>). In addition, the local expertise and outcomes data for the given intervention must be taken into account.	I	C
SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II < 4% or logistic EuroSCORE I < 10% ^d and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation). ⁹³	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team. ^{91,94}	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II $\geq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $\geq 10\%d$ or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics (see <i>Table 7</i>), with TAVI being favoured in elderly patients suitable for transfemoral access. ^{91,94-102}	I	B
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients or in patients with symptomatic severe aortic stenosis who require urgent major non-cardiac surgery.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a diagnostic means in patients with severe aortic stenosis or other potential causes for symptoms (i.e. lung disease) and in patients with severe myocardial dysfunction, pre-renal insufficiency or other organ dysfunction that may be reversible with balloon aortic valvotomy when performed in centres that can escalate to TAVI.	IIb	C

Figure 2. Extrait des recommandations de l'ESC de 2017 sur la prise en charge des valvulopathies.

En cas d'instabilité hémodynamique et de non possibilité de RVAo rapide, une valvuloplastie au ballon peut être réalisée (classe IIb). La valvuloplastie au ballon peut également être proposée à visée palliative chez les patients contre-indiqués à un RVAo chirurgical et par TAVI. Cette technique s'est cependant révélée d'indication limitée en raison du nombre de complications post procédurales et du taux important de resténose dans les mois suivants.

2. Historique

Depuis sa première implantation à Rouen en 2002 par le Pr Alain Cribier, le TAVI a connu un essor fulgurant en France et dans le monde entier jusqu'à devenir l'alternative incontestable à la chirurgie cardiaque et au traitement médical pour les patients les plus fragiles. Grâce aux résultats des études randomisées PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves)(1,2), CoreValve US Pivotal(15) et de leurs résultats à 5 ans(16,17) qui montrent la non infériorité du TAVI par rapport au RVAo chirurgical chez les patients à risque opératoire élevé et intermédiaire, cette technique figure désormais au cœur des recommandations européennes et internationales de la prise en charge du RAC. Les nombreuses études sur le TAVI ainsi que les récents résultats de l'étude PARTNER 3(3) et CoreValve US Pivotal 3(18) portant sur les patients à faible risque opératoire, devraient encore prochainement faire évoluer les recommandations.

3. Modalités d'implantation et traitement antithrombotique

La bioprothèse, sertie sur un cathéter va être positionnée au niveau de la valve native avant d'être déployée à l'aide d'un ballonnet (*Figure 3*).

a) Voie d'abord

La voie fémorale est majoritairement utilisée (90% des procédures). C'est la voie d'abord la moins invasive. Son recours est cependant limité par des artères de petit calibre, tortueuses ou très calcifiées. D'autres accès sont possibles comme la voie aortique, ou le tronc artériel brachio-céphalique mais nécessitent un abord chirurgical (mini sternotomie) afin d'aborder l'aorte ascendante. La voie carotidienne est également employée via l'artère carotide primitive gauche qui nécessite une incision chirurgicale. La voie trans-apical, nécessitant également un abord chirurgical, n'est qu'exceptionnellement utilisée.

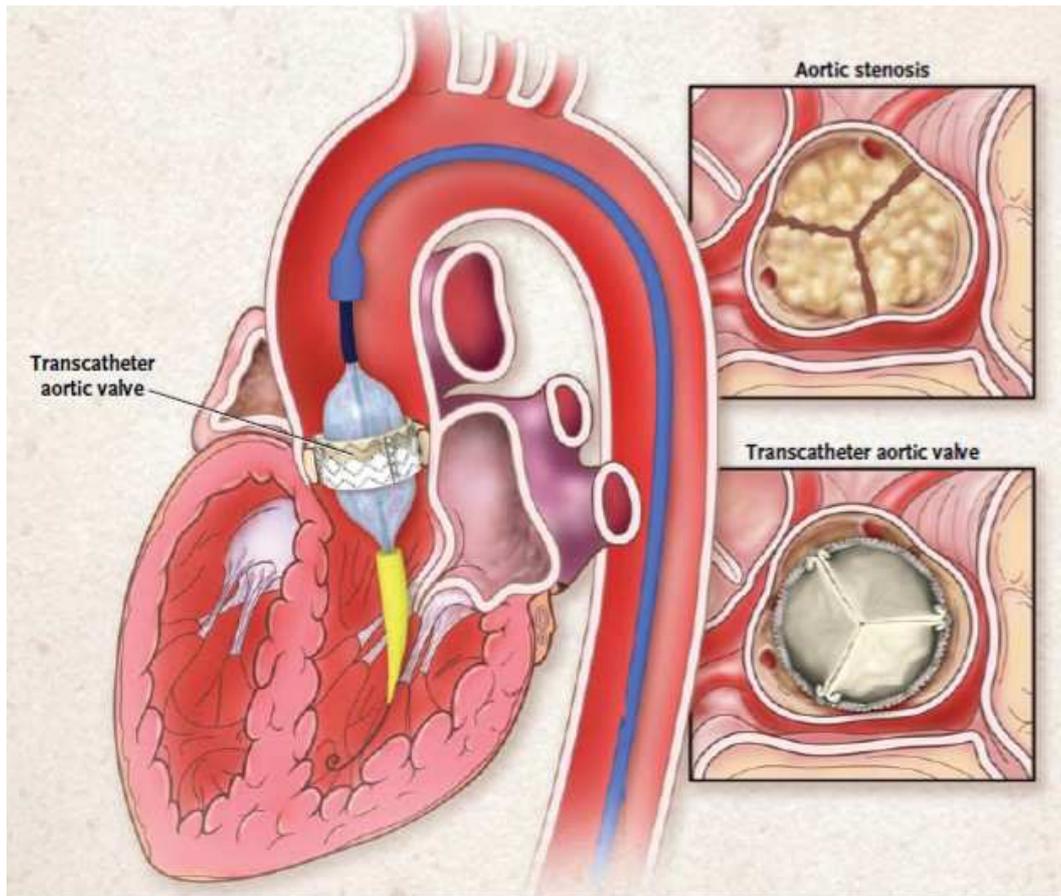


Figure 3. Illustration de l'implantation d'un TAVI d'après Smith, au niveau de la valve aortique native calcifiée. Expansion de la valve sertie sur un cathéter à partir d'un ballonnet.

b) Type de Valves

Deux types de valves sont majoritairement utilisés en France :

- La valve Edwards SAPIEN XT®, constituée de 3 feuillets de péricarde bovin suturés à

l'intérieur d'un stent en acier inoxydable. L'évolution actuelle est la valve Edwards Sapien 3®(19). Elle permet d'utiliser des cathéters de 14 F pour les valves de 23 et 26 mm, et de 16F pour les valves de 29mm. Le stent est également pourvu d'une jupette externe qui après déploiement permet de diminuer l'incidence des IAo para-prothétiques. Elles peuvent être implantées par voie fémorale, aortique, apicale et carotidienne.

- La Corevalve ReValving System® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) est confectionnée à partir de péricarde porcine, et montée sur un stent auto-expandable. Le diamètre du cathéter de mise en place est de 18F quel que soit le modèle. La Corevalve EvolutR® est la nouvelle génération de valve auto-expandable avec un nouveau design permettant une diminution des IAO para-prothétiques et la possibilité de recapture en cas de déploiement non optimal. Elles existent en 4 tailles : 23mm, 26mm, 29mm et 31mm. Le diamètre du cathéter de mise en place est de 14F. Ces valves peuvent être utilisées par voie fémorale, aortique, sous-clavière et carotidienne.

D'autres valves arrivent sur le marché tel que les valves ACURATE neo™ (Boston Scientific) ou PROTICO™ (ST Jude Medical).

c) Traitement antithrombotique

A l'heure actuelle, aucun consensus n'existe concernant le traitement antithrombotique per-procédure. En l'absence de traitement anticoagulant, l'attitude adoptée par notre centre consiste en l'administration d'une dose de charge de Clopidogrel (300mg) associée à une dose d'Aspirine la veille du TAVI. Pendant la procédure, nous procédons à l'administration d'héparine non fractionnée (HNF) intraveineuse, monitorée par le dosage en salle de l'ACT (Activated Clotting Time). L'héparine est systématiquement antagonisée en fin de procédure par l'administration de protamine dose pour dose. L'intérêt de l'administration pré-TAVI d'un inhibiteur de P2Y12 n'a pas été démontré jusqu'à présent. Pour les patients traités au long cours par inhibiteur de P2Y12, aucune dose de charge n'est requise.

Basée sur l'expérience de l'angioplastie coronaire, les recommandations actuelles préconisent l'instauration d'une double anti-agrégation plaquettaire par Aspirine et Clopidogrel pendant 1 à 3 mois après l'implantation d'un TAVI afin de limiter le risque de thrombose lié à l'armature métallique de la valve. Au-delà, une monothérapie anti-agrégante est usuellement

maintenue. Cependant la découverte de thrombose infraclinique de bioprothèse au scanner cardiaque injecté, sous forme de micro thrombi limitant l'ouverture des cusps, remet en question cette recommandation. Dans une étude menée par notre équipe(7), la prévalence de thrombose infraclinique était de 15% et l'absence de traitement anticoagulant multipliait par 12 leur survenue. En revanche, la survenue de thrombose infraclinique de TAVI était indépendante de l'inhibition plaquettaire évaluée par le PRI-VASP (platelet reactivity index-vasodilator-stimulated phosphoprotein) et du CT-ADP. Aucune étude randomisée ne permet de conclure à l'heure actuelle sur la meilleure stratégie antithrombotique à adopter.

B. Facteur de Von Willebrand, RAC et TAVI

1. Hémostase : Généralités

L'hémostase correspond aux différents mécanismes physiologiques mis en jeu pour lutter contre l'extravasation de sang en présence d'une brèche vasculaire. Elle comporte deux étapes :

- i) La première, appelée hémostase primaire, consiste en la formation d'un clou plaquettaire. Il s'agit d'un amas de plaquettes qui s'agrègent grâce à une « colle », le facteur de Von Willebrand (VWF). Le VWF est une glycoprotéine indispensable à l'adhésion des plaquettes au sous-endothélium et à l'agrégation des plaquettes entre elles.
- ii) La seconde étape correspond à la coagulation plasmatique ou hémostase secondaire. Il s'agit d'une activation en cascade des protéines plasmatiques qui aboutit à la formation d'un caillot de fibrine.

Afin de limiter l'extension du thrombus plaquettaire, un mécanisme de régulation est activé : la fibrinolyse.

2. Facteur de Von Willebrand : structure, fonctions et régulation

Le VWF est une glycoprotéine multimérique dont la synthèse s'effectue exclusivement dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes à partir d'un gène situé sur le chromosome 12. Il est composé de 5 domaines qui lui permettent d'interagir avec son environnement, au gré des contraintes hémodynamiques (**Figure 4**). Il interagit notamment avec la protéase ADAMTS-13 (domaine A2) qui régule son activité, les plaquettes (domaine A1), le facteur VIII (domaine D'-D3), le collagène (domaine A3) et une intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (domaine C4).

Une fois synthétisé, il s'organise sous la forme d'un précurseur appelé le pré-pro-VWF. Après clivage, le pro-VWF prend l'aspect de dimères dans le réticulum endoplasmique qui seront ensuite assemblés en multimères dans l'appareil de Golgi et enfin stockés dans les corps de Weibel-Palade. Il sera enfin secrété dans le plasma sous forme de multimères de différentes tailles : multimères de bas poids, de poids intermédiaire et enfin de haut poids moléculaire (MHPM). Cette organisation multimérique a une conséquence directe sur la fonction du VWF puisque son activité hémostatique est proportionnelle à la taille du multimère. Afin de réguler la formation du clou plaquettaire et éviter la formation de thrombus extensif, les multimères sont clivés par une protéase appelée ADAMTS-13 (*A disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1*).

Le VWF est une protéine extrêmement labile et sensible aux contraintes hémodynamiques et notamment les forces de cisaillement, également appelées turbulences ou « shear stress », appliquées au niveau de l'endothélium vasculaire. Dans des conditions de faibles forces de cisaillement ($<1,000\text{ s}^{-1}$), le VWF adopte une forme globuleuse qui le protège notamment de la protéolyse par ADAMTS-13. En présence de fortes forces de cisaillement ($>2,000\text{ s}^{-1}$), il s'allonge, expose ses différents domaines et est sujet à différentes interactions. Plusieurs modifications peuvent être observées comme (i) un réarrangement des ponts disulfides au niveau de l'extrémité C-terminal responsable d'une incorporation supplémentaire de

molécules de VWF à la surface de l'endothélium vasculaire, (ii) une oxydation des acides aminés Méthionine du domaine A qui a comme conséquence de renforcer l'interaction du VWF avec les plaquettes et de la protéger de la protéolyse par ADAMTS-13, (iv) une augmentation de son élimination du VFW par les macrophages.



Figure 4. Structure du facteur de von Willebrand(20)

Bien que son rôle dans l'hémostase primaire soit largement compris, de nouveaux travaux soulignent également son importance dans les de thromboses veineuses(21) et artérielles(22), l'athérosclérose(23), la réponse inflammatoire(24), l'angiogenèse(25) et l'apoptose(26).

3. Maladie de Willebrand : définition, épidémiologie et diagnostic

La maladie de Willebrand est la plus fréquente des maladies hémorragiques constitutionnelles avec une prévalence de 1% en moyenne dans la population générale. Elle est due à un déficit quantitatif (type 1 et 3) ou qualitatif (type 2) en VWF. Dans le cas de la maladie de Willebrand de type 2, il existe un déficit qualitatif en MHPM responsable d'une diminution de l'affinité du VWF pour le sous-endothélium et donc pour l'agrégation plaquettaire. Cela se traduit sur le plan biologique par un allongement du temps d'occlusion plaquettaire et du

temps de saignement, une diminution du Facteur VIII, de l'antigène du facteur Willebrand (VWF Ag) et de l'activité de son cofacteur Ristocétine (VW RCo). La numération plaquettaire est quant à elle normale. Sur le plan clinique, on retrouve essentiellement des hémorragies cutané-muqueuses (gingivorragies, épistaxis...), des rectorragies, hématuries, hémoptysies et des saignements longs aux coupures.

La méthode diagnostic historique repose sur l'électrophorèse des multimères, une technique manuelle et chronophage. Un nouveau procédé, le PFA-100/200 (Platelet Function Analyser, Siemens, Germany) permet de nos jours d'explorer très rapidement (5-10 minutes) l'hémostase primaire à partir de sang frais citraté et de détecter la présence d'un déficit en MHPM directement en salle d'intervention. Le principe consiste à simuler les conditions hémodynamiques rencontrées dans la microcirculation après formation d'une brèche vasculaire. L'échantillon de sang est aspiré par la machine vers une membrane perforée et imprégnée d'activateurs plaquettaires (collagène et adénosine diphosphate (ADP)). Le contact entre le sang et la membrane déclenche l'agrégation plaquettaire. Le temps nécessaire pour occlure la membrane est appelé temps d'occlusion ou closure time avec l'ADP (CT-ADP).

4. Syndrome de Heyde et maladie de Willebrand : historique et mécanismes

Les saignements intestinaux associés au RAC, connus sous le nom de syndrome de Heyde, sont relativement fréquents (2-5%). Ils sont la conséquence d'une maladie acquise de von Willebrand de type 2, caractérisée par un déficit qualitatif en MHPM comme nous venons de l'expliquer.

Le syndrome de Heyde a été décrit pour la première fois en 1958 par le Dr E.C Heyde, médecin généraliste à Vancouver (USA, Washington). Ce dernier rapporte dans le *New*

England Journal of Medicine(27), ses interrogations concernant une série de 10 patients âgés de 60 à 80 ans, présentant un RAC et des saignements gastro-intestinaux sans cause évidente retrouvée. Vingt-neuf ans plus tard, King et al.(28) publient les résultats d'une cohorte de 91 patients avec RAC et saignements gastro-intestinaux suivis pendant 8 années et montrent que 93 % des patients ayant bénéficiés d'un remplacement valvulaire (n = 14) ne présentaient pas de récurrence de saignements en post opératoire contrairement aux autres patients traités médicalement ou ayant bénéficiés d'une résection intestinale. Ces résultats ont finalement mené Warkentin et al(29) en 1992, à la conclusion que le syndrome de Heyde correspondait à un déficit en MHPM identique à maladie de Von Willebrand de type 2, induit par le RAC. Ce n'est qu'en 2003, que le lien entre sténose aortique et syndrome de von Willebrand a été définitivement prouvé grâce aux travaux de Vincentelli(30). Parmi 42 patients ayant bénéficiés d'un RVAo, 21% déclaraient avoir eu des saignements des muqueuses ou de la peau les 6 précédents mois. Des anomalies de la fonction plaquettaire ainsi qu'un déficit en MHPM étaient retrouvés chez 92% des patients. Le plus remarquable réside dans le fait que ce déficit était inversement proportionnel à la valeur du gradient trans-aortique.

La limitation des saignements à la sphère digestive et aux muqueuses s'explique par la persistance de multimers de taille intermédiaire dans les vaisseaux à flux normal, non turbulent, permettant ainsi le maintien de l'hémostase primaire. En présence d'une augmentation localisée des forces de cisaillement, notamment au niveau de malformations artérioveineuses du système vasculaire intestinal appelées angiodysplasies, le risque de saignement est majoré par la protéolyse du VWF provoquant un déficit en MHPM. La relation entre maladie de Willebrand de type 2 et développement d'angiodysplasies reste pourtant trouble. L'hypothèse la plus probable est que la protéolyse du VWF pourrait être à l'origine d'un effet pro-angiogénique responsable de la formation de ces angiodysplasies.

Ces anomalies ont également été décrites dans des cas de dysfonction de prothèse ou d'insuffisance valvulaire sur valve native mais aussi dans assistances ventriculaires gauches(31).

L'équipe de Van Belle(32) a d'ailleurs proposé deux modèles afin d'illustrer la physiopathologie du rétrécissement aortique d'une part et des insuffisances valvulaires d'autre part :

- i) Le rétrécissement aortique est comparé à un circuit en série où l'ensemble du volume sanguin corporel est soumis lors de son passage au niveau de la sténose aortique à une augmentation des forces de cisaillement. Dans ce modèle, plus le RAC est serré, plus les forces de cisaillement sont augmentées et plus le déficit en MHPM est important (*Figure 5 A*).
- ii) Pour ce qui est des insuffisances valvulaires, le schéma utilisé est celui d'un circuit monté en parallèle. L'estimation du déficit en multimères est la résultante des différents volumes de sang soumis à différentes forces de cisaillement. En effet, seulement une fraction du sang circulant sera soumise aux forces de cisaillement induites par la fuite, correspondant au volume régurgitant. Dans ce concept, le déficit en multimères est proportionnel au volume sanguin régurgité et donc à la sévérité de la fuite (*Figure 5 B*).

Cette conception corrobore le fait que le déficit en multimères n'est pas observé dans les cas d'insuffisance tricuspide ou de rétrécissement mitral en raison des faibles forces de cisaillement générées en présence d'un flux laminaire.

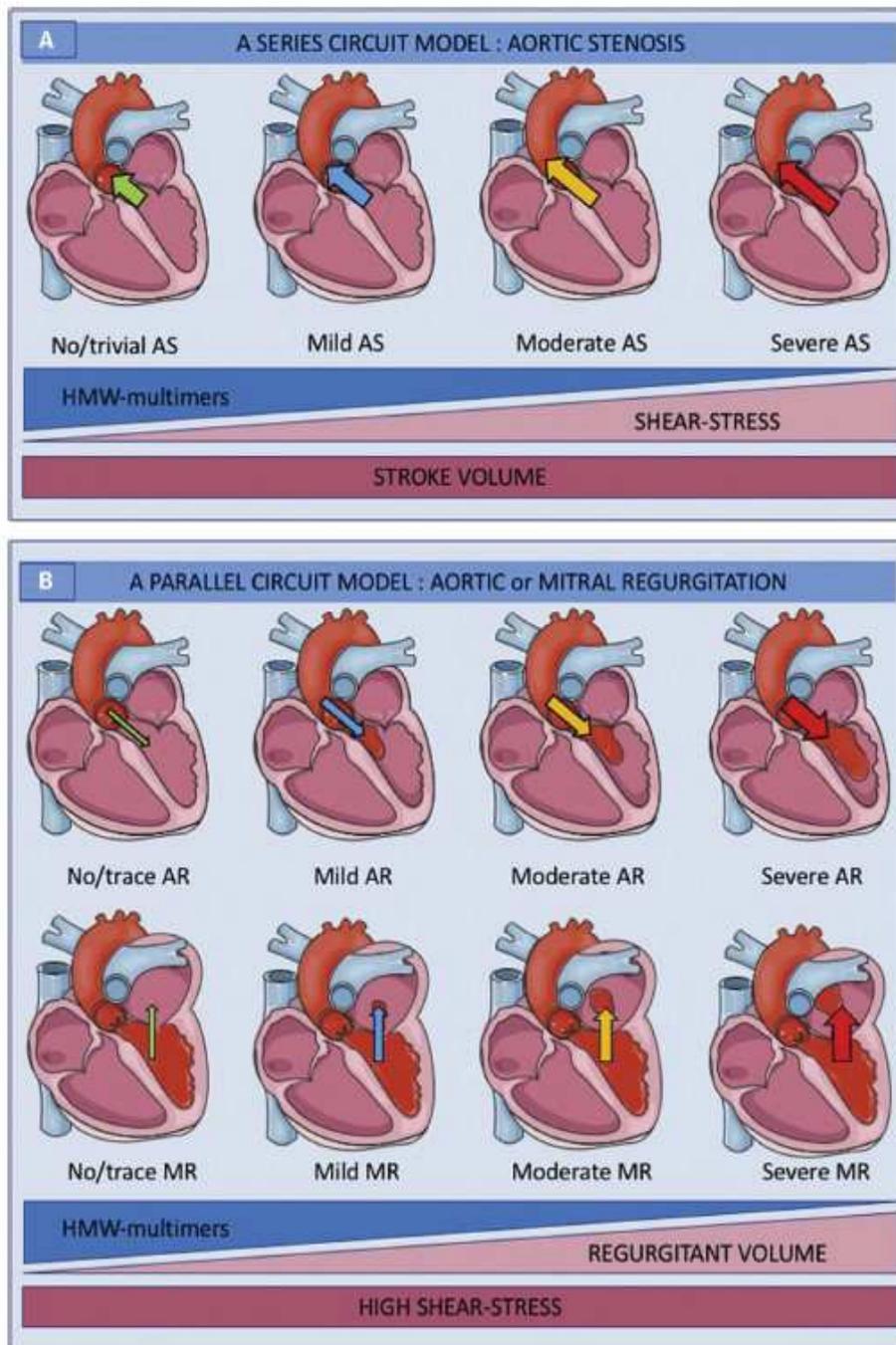


Figure 5. Illustration du concept de déficit de MHPM dans les valvulopathies

5. Facteur de Von Willebrand : outil diagnostique et d'évaluation de la sévérité d'une valvulopathie

Bien que l'ETO soit l'examen de référence pour la recherche des IAo para-prothétiques, le développement de techniques mini-invasives et le recours à l'anesthésie locale, orientent nos recherches vers des alternatives diagnostics.

Comme le semble le confirmer plusieurs études, la recherche d'un déficit en MHPM et sa quantification semblent être des indices fiables pour le diagnostic et la quantification de valvulopathies. Le travail de Van Belle(8) a prouvé que la mesure des MHPM et l'allongement du CT-ADP(CT-ADP>180s) étaient de remarquables outils diagnostics de fuites para-prothétiques significatives avec une valeur prédictive négative de 98.7% et 98.6%. La grande sensibilité du VWF aux modifications hémodynamiques et sa mesure aisée en font par conséquent un remarquable outil pour le monitoring en temps réel des procédures de TAVI. L'implantation d'un TAVI et la restauration d'un flux normal sont généralement associées à une correction de l'ordre de quelques minutes du déficit de MHPM avec normalisation du CT-ADP. La correction rapide de ce déficit s'explique par un relargage de MHPM stockés dans les cellules endothéliales et les plaquettes après restauration d'un système de flux normal. L'absence de normalisation de CT-ADP après TAVI doit faire évoquer soit une expansion insuffisante de la prothèse soit la présence d'une régurgitation para-prothétique significative.

Ces corrélations sont également vérifiées dans l'insuffisance mitrale comme l'a d'ailleurs démontré Blackshear et al(33) mais aussi dans l'évaluation du fonctionnement des prothèses valvulaires, les assistances cardiaques et la circulation extracorporelle.

Pour résumer, 3 facteurs sont impliqués dans la régulation du flux circulant des MHPM : (i) le degré de turbulences ou « shear stress » localement généré par la valvulopathie, (ii) le volume sanguin soumis à ces forces de cisaillement, (iii) la capacité à l'endothélium vasculaire à libérer des multimères.

C. TAVI et complications

1. Insuffisance aortique para-prothétique

Les IAo para-prothétiques minimales sont relativement fréquentes après l'implantation d'un TAVI (46% d'après la méta-analyse d'Athappan(34)). Les IAo para-prothétiques modérées à sévères sont moins fréquentes (10-20%) mais associées à un pronostic défavorable. Plusieurs travaux ont montré que la présence d'une IAo para-prothétique après TAVI était un important facteur prédictif de mortalité(35,36) mais aussi de complications hémorragiques(4,5). Leur incidence a considérablement diminué grâce aux valves de dernière génération, au progrès des méthodes d'implantation, de screening par scanner cardiaque et l'identification des facteurs favorisants (design de la valve, présence d'importantes calcifications de la valve native, position d'implantation).

Afin de rechercher et quantifier le plus précisément ces fuites, plusieurs méthodes peuvent être combinées :

a) *Echographie cardiaque*

Les dernières recommandations de l'American society of Echography (ASE) préconisent une approche multimodale dans l'évaluation des IAo para-prothétiques (37).

L'ETT est la technique privilégiée pour les rechercher et les quantifier en per-opératoire. Elle a l'avantage de pouvoir être utilisée sans anesthésie générale. Son recours n'est cependant pas toujours aisé (décubitus dorsal, échogénicité médiocre) et ne permet bien souvent qu'une estimation approximative. L'ETO offre une meilleure résolution mais requiert une sédation plus profonde du patient.

L'approche reste identique à celle d'une fuite standard. En pratique, il est souvent difficile d'y recourir du fait du caractère para-prothétique de la fuite et des artéfacts induits par l'armature métallique de la valve. C'est pour cela que bien souvent l'évaluation des IAo reste semi-

quantitative. Plusieurs classifications ont été proposées, le plus souvent en 3 grades (minime, modérée, sévère) comme c'est le cas dans les dernières recommandations de L'ASE (*Figure 6*) ou en 4 comme proposé par Pibarot(38) (*Figure 7.*)

PVR severity	Mild	Moderate	Severe
Aortography	Contrast does not fill entire LV and clears with each cycle	Intermediate	Contrast fills LV on first beat, ending with greater density than in ascending aorta
Invasive Hemodynamic Parameters			
AR index*	≥25	<25	<25
Dicrotic notch	Present	Present	Effaced or absent
Echocardiography: TTE and/or TEE			
Structural parameters			
Position of prosthesis	Usually normal	Variable	Frequently abnormal
Stent and leaflet morphology	Usually normal	Variable	Frequently abnormal
Doppler Parameters			
Qualitative			
Proximal flow convergence (CD)	Absent	May be present	Often present
AR velocity waveform density (CWD)	Soft	Dense	Dense
Diastolic flow reversal (PWD) in			
- Proximal descending aorta ^{††}	- Brief, early diastolic	- May be holodiastolic	- Holodiastolic (end-diastolic velocity ≥20 cm/s)
- Abdominal aorta	- Absent	- Absent	- Present
Semi-quantitative			
Vena contracta width (cm) (CD)	<0.3	0.3-0.6	>0.6
Vena contracta area (cm ²) [§] (2D/3D CD) [§]	<0.10	0.10-0.29	≥0.30
Circumferential extent of PVR (%) (CD) [†]	<10	10-29	≥30
Jet deceleration rate (PHT, ms) [#] (CWD)	Variable Usually >500	Variable 200-500	Steep Usually <200**
Quantitative			
Regurgitant volume (mL)	<30	30-59 ^{††}	>60 ^{††} (May be lower in low flow states)
Regurgitant fraction (%)	<30	30-49	≥50
EROA (cm ²) ^{††}	<0.10	0.10-0.29 ^{††}	≥0.30 ^{††}

Figure 6. Classification des IAo para-prothétiques selon l'ASE.

3-Class Grading Scheme	Trace	Mild	Mild	Moderate	Moderate	Severe
4-Class Grading Scheme	1	1	2	2	3	4
Unifying 5-Class Grading Scheme	Trace	Mild	Mild-to-Moderate	Moderate	Moderate-to-Severe	Severe
Cineangiography	Grade 1	Grade 1	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Invasive hemodynamics						
Aortic regurgitation index*	>25	>25	>25	10-25	10-25	<10
Doppler echocardiography						
Structural parameters						
● Valve stent	Usually normal	Usually normal	Normal/abnormal†	Normal/abnormal†	Usually abnormal†	Usually abnormal†
○ LV size‡	Normal	Normal	Normal	Normal/mildly dilated	Mildly/moderately dilated	Moderately/severely dilate
Doppler parameters (qualitative or semiquantitative)						
● Jet features§						
Extensive/wide jet origin	Absent	Absent	Absent	Present	Present	Present
Multiple jets	Possible	Possible	Often present	Often present	Usually present	Usually present
Jet path visible along the stent	Absent	Absent	Possible	Often present	Usually present	Present
Proximal flow convergence visible	Absent	Absent	Absent	Possible	Often present	Often present
○ Vena contracta width (mm): color Doppler	<2	<2	2-4	4-5	5-6	>6
○ Vena contracta area (mm ²): 2D/3D color Doppler¶	<5	5-10	10-20	20-30	30-40	>40
● Jet width at its origin (%LVOT diameter): color Doppler	Narrow (<5)	Narrow (5-15)	Intermediate (15-30)	Intermediate (30-45)	Large (45-60)	Large (>60)
○ Jet density: CW Doppler	Incomplete or faint	Incomplete or faint	Variable	Dense	Dense	Dense
○ Jet deceleration rate (PHT, ms): CW Doppler*‡	Slow (>500)	Slow (>500)	Slow (>500)	Variable (200-500)	Variable (200-500)	Steep (<200)
○ Diastolic flow reversal in the descending aorta: PW Doppler*‡	Absent	Absent or brief early diastolic	Intermediate	Intermediate	Holodiastolic (end-diast. vel. >20 cm/s)	Holodiastolic (end-diast. vel. >25 cm/
● Circumferential extent of PVR (%): color Doppler	<10	<10	10-20	20-30	>30	>30
Doppler parameters (quantitative)						
○ Regurgitant volume (ml/beat)#	<15	<15	15-30	30-45	45-60	>60
○ Regurgitant fraction (%)	<15	<15	15-30	30-40	40-50	>50
○ Effective regurgitant orifice area (mm ²)**	<5	<5	5-10	10-20	20-30	>30
Cardiac magnetic resonance imaging						
Regurgitant fraction (%)††	<10	<10	10-20	20-30	20-30	>30
	<15	<15	15-25	15-25	25-50	>50

Figure 7. Classification des IAo para-prothétiques selon Pibarot.

L'extension circumférentielle du jet est la méthode probablement la plus simple à mettre en œuvre. Elle consiste à multiplier les incidences afin de localiser dans un premier temps le nombre de fuites puis de déterminer son pourcentage d'extension. Pour cela, on imagine le cadran d'une horloge correspondant à l'armature de la valve en coupe para-sternale petit axe centrée sur la bioprothèse (Figure 8).

Detection of Paravalvular AR after TAVR with Color Doppler



Figure 8. Détection et localisation des IAo para-prothétiques selon l'ASE.

Est considérée comme minimale, une fuite dont la l'extension fait moins de 10% de la circonférence de la valve. Si l'extension du jet est comprise entre 10 et 30 %, la fuite est modérée. Elle est sévère au-delà de 30% (**Figure 9**).

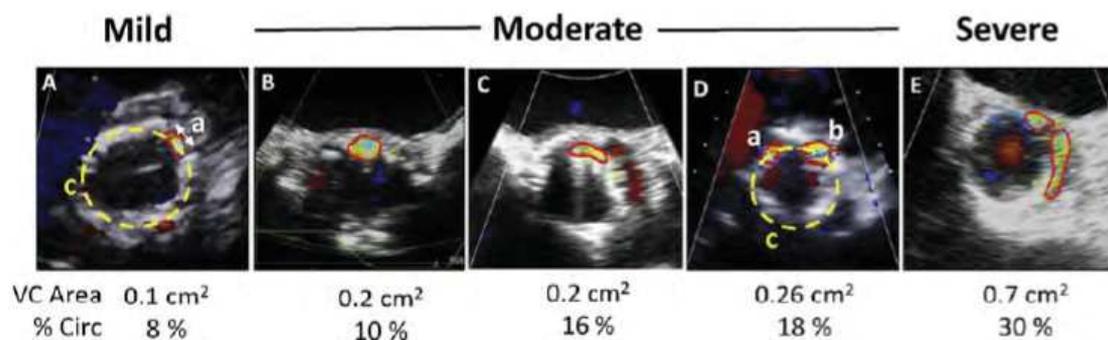


Figure 9. Sévérité d'une IAo para-prothétique en fonction de l'extension circonférentielle du jet en coupe para-sternale petit axe selon l'ASE.

b) Artériographie

Réalisée en per opératoire, l'artériographie consiste à injecter du produit de contraste au niveau de la racine aortique et d'enregistrer la régurgitation. Elle permet de donner une estimation visuelle de la fuite sans pour autant la quantifier précisément.

c) Mesure hémodynamique

La quantification hémodynamique repose sur le calcul de l'index de régurgitation (AR index) grâce à différentes mesures de pression selon la formule suivante :

$$\text{AR index} = ([\text{DBP-LVEDP}]/\text{SBP}) \times 100$$

Il correspond au ratio du gradient télédiastolique trans-aortique (différence entre la pression artérielle diastolique et la pression télédiastolique du ventricule gauche) sur la pression artérielle systolique. Un index de régurgitation inférieur à 25% est prédicteur d'une importante mortalité post TAVI(39).

2. Complications hémorragiques

Les complications hémorragiques sont les complications les plus fréquentes du TAVI. Les complications hémorragiques liées à la procédure sont précoces et surviennent dans les 30 jours suivants la procédure. On parle de complications hémorragiques tardives lorsqu'elles surviennent au-delà du 30^e jour.

Les complications hémorragiques précoces regroupent l'ensemble des complications liées à la voie d'abord (perforation, rupture, fistule artérioveineuse, pseudo anévrisme, hématome, dissection, sténose, échec des systèmes de fermeture) mais aussi liées au cheminement des cathéters et guides dans l'aorte jusqu'au ventricule gauche (VG) (dissection aortique, rupture

de l'anneau, perforation du VG ou nouvel anévrysme apical). La classification usuelle est la classification VARC-2 mise à jour en 2012(40)(*Figure 10*).

Dans l'étude de Borz(41) l'incidence des complications hémorragiques était de 27.2 % dont 9.2% de saignements majeurs. Ces saignements majeurs étaient associés à une augmentation de la mortalité à J30 mais aussi à 1 an (33 et 54%).

Table 7: Vascular access site and access-related complications

Major vascular complications
 Any aortic dissection, aortic rupture, annulus rupture, left ventricle perforation, or new apical aneurysm/pseudo-aneurysm OR
 Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneurysm, haematoma, irreversible nerve injury, compartment syndrome, percutaneous closure device failure) leading to death, life-threatening or major bleeding^a, visceral ischaemia, or neurological impairment OR
 Distal embolization (non-cerebral) from a vascular source requiring surgery or resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR
 The use of unplanned endovascular or surgical intervention associated with death, major bleeding, visceral ischaemia or neurological impairment OR
 Any new ipsilateral lower extremity ischaemia documented by patient symptoms, physical exam, and/or decreased or absent blood flow on lower extremity angiogram OR
 Surgery for access site-related nerve injury OR
 Permanent access site-related nerve injury OR
 Minor vascular complications
 Access site or access-related vascular injury (dissection, stenosis, perforation, rupture, arterio-venous fistula, pseudoaneurysms, haematomas, percutaneous closure device failure) not leading to death, life-threatening or major bleeding^a, visceral ischaemia, or neurological impairment OR
 Distal embolization treated with embolectomy and/or thrombectomy and not resulting in amputation or irreversible end-organ damage OR
 Any unplanned endovascular stenting or unplanned surgical intervention not meeting the criteria for a major vascular complication OR
 Vascular repair or the need for vascular repair (via surgery, ultrasound-guided compression, transcatheter embolization, or stent-graft) OR
 Percutaneous closure device failure
 Failure of a closure device to achieve haemostasis at the arteriotomy site leading to alternative treatment (other than manual compression or adjunctive endovascular ballooning)

^aRefers to VARC bleeding definitions.

Table 5: Bleeding

Life-threatening or disabling bleeding
 Fatal bleeding (BARC type 5) OR
 Bleeding in a critical organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, or pericardial necessitating pericardiocentesis, or intramuscular with compartment syndrome (BARC type 3b and 3c) OR
 Bleeding causing hypovolaemic shock or severe hypotension requiring vasopressors or surgery (BARC type 3b) OR
 Overt source of bleeding with drop in haemoglobin ≥ 5 g/dl or whole blood or packed red blood cells (RBCs) transfusion ≥ 4 units^a (BARC type 3b)
 Major bleeding (BARC type 3a)
 Overt bleeding either associated with a drop in the haemoglobin level of at least 3.0 g/dl or requiring transfusion of two or three units of whole blood/RBC, or causing hospitalization or permanent injury, or requiring surgery AND
 Does not meet criteria of life-threatening or disabling bleeding
 Minor bleeding (BARC type 2 or 3a, depending on the severity)
 Any bleeding worthy of clinical mention (e.g. access site haematoma) that does not qualify as life-threatening, disabling, or major

BARC: Bleeding Academic Research Consortium [29]; RBC, red blood cell.

^aGiven that one unit of packed RBC typically will raise the haemoglobin concentration by 1 g/dl, an estimated decrease in haemoglobin will be calculated.

Figure 10. Définition des complications hémorragiques et vasculaires d'après VARC-2.

Bien qu'il soit facile de relier la survenue de saignements précoces à la procédure, l'impact et la cause des saignements majeurs tardifs (SMT) sont plus difficiles à appréhender. L'équipe de Généreux(4) a montré que les SMT étaient relativement fréquents (5.9%) et essentiellement d'origine digestive (40.8%). Plusieurs facteurs prédictifs ont pu être identifiés comme la présence d'un trouble du rythme supra-ventriculaire, une masse ventriculaire gauche augmentée, une anémie à l'admission mais également la présence d'une IAo para-prothétique modérée à sévère à J30. Ces saignements étaient également associés à une augmentation de la mortalité entre J30 et 1 an.

D. Rationnel et objectifs de l'étude

La procédure TAVI est une technique de cardiologie interventionnelle employée dans les cas de rétrécissement aortique. Le nombre d'interventions utilisant cette procédure est en augmentation constante chaque année. Au Nouvel Hôpital Civil à Strasbourg, environ 300 procédures/an sont réalisées. Néanmoins, deux types majeurs de complications per-opératoires sont observées : (i) des IAo para-prothétiques qui surviennent chez 10 à 20 % des patients et sont associées à une augmentation de la mortalité à un an, (ii) des complications hémorragiques relatives à la voie d'abord. Leur diagnostic précoce et l'identification de facteurs prédictifs sont un enjeu majeur dans la prise en charge de ces patients.

La persistance d'anomalies de l'hémostase primaire secondaires à un déficit en MHPM et caractérisées par un allongement du CT-APD, que l'on observe en cas d'IAO para-prothétique significative post-TAVI, est un trigger important à la survenue de SMT. Plusieurs études ont souligné l'intérêt de l'utilisation du CT-ADP dans l'identification des patients à plus haut risque de saignements post-TAVI.

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs prédictifs ainsi que l'impact pronostic de l'allongement du CT-ADP post-TAVI afin de mieux prédire les complications liées à un trouble de l'hémostase primaire.

L'objectif secondaire de cette étude était de déterminer les facteurs prédictifs des complications hémorragiques graves précoces. Pour cela nous avons utilisé un critère composite qui était la survenue de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital d'après la classification VARC-2.

Parallèlement nous avons tenté de mettre au point un modèle animal, afin de mesurer les effets hémodynamiques et biologiques d'une insuffisance aortique induite par perforation d'une ou plusieurs cusps.

II. METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée au Centre Hospitalo-Universitaire de Strasbourg. 1125 procédures ont été effectuées entre novembre 2010 et mai 2019.

A. Population à l'étude

1. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, l'ensemble des patients ayant bénéficiés d'un remplacement valvulaire aortique par TAVI au CHU de Strasbourg. L'ensemble des dossiers ont été référés à une « Heart Team » composée de cardiologues et chirurgiens cardiaques qui posaient l'indication du TAVI. Tous les patients ont donné leur consentement écrit avant la procédure et ont accepté le traitement anonyme de leurs données (Registre France 2).

2. Critères d'exclusion

Les patients qui ne possédaient pas dosage du CT-ADP en post procédure ont été exclus de notre étude.

B. La procédure

La procédure s'est déroulée en accord avec les recommandations actuelles et sous l'égide de deux cardiologues interventionnels expérimentés en TAVI.

La procédure se déroulait selon les étapes suivantes :

- i) Cathétérisme écho-guidé du site d'accès secondaire (artère et veine fémorale controlatérale au site d'accès principal) par un introducteur de 6 ou 7 Frenchs.

- ii) Mise en place d'une sonde d'entraînement électro-systolique à l'apex du ventricule droit via la veine fémorale.
- iii) Cathétérisme du site d'accès principal écho-guidé avec mise en place du dispositif de fermeture percutané type Proglide (Abbott, Proglide, Illinois, Etats-Unis) « en pré-closing », ainsi que la mise en place de l'introducteur nécessaire à la montée de valve (14 à 21 French).
- iv) Franchissement de la valve aortique. Le cathéter sur lequel la valve est sertie est introduit et son extrémité placée au niveau du plan de l'anneau aortique.
- v) Largage de la valve (Edwards Sapien® ou Medtronic Corevalve®) sous stimulation ventriculaire rapide.
- vi) Evaluation multimodale du bon positionnement de la bio prothèse avec recherche multimodale de la présence d'une IAo para-prothétique significative (contrôle angiographique, hémodynamique et échocardiographique).
- vii) Fermeture des sites d'accès par le dispositif de fermeture percutané Proglide après contrôle angiographique en cross over pour vérifier l'intégrité de l'axe vasculaire aorto-iliaque.

La veille de la procédure, tous les patients ont reçu une dose de charge de 300 mg de Clopidogrel sauf en cas de traitement anticoagulant oral. Après le TAVI, insaturation d'une double anti-agrégation plaquettaire par Aspirine et Clopidogrel (75/75 mg/j) pendant 3 mois puis poursuite d'une monothérapie au long cours. Chez les patients sous traitement anticoagulant, une bithérapie antithrombotique comprenant anticoagulant + aspirine était poursuivie après la procédure pendant 3 mois, puis poursuite du traitement anticoagulant seul.

Quatre valves ont été utilisées dans notre étude : Edwards SAPIEN XT®, Edwards SAPIEN 3®, Corevalve® et Corevalve Evolut-R®. Le type de valve était laissé à l'appréciation de l'opérateur et dépendait des caractéristiques anatomiques du patient.

En cas de d'IAo para-prothétique significative, la correction s'effectuait soit par post-dilatation avec le ballonnet initial dont le volume a été majoré, soit avec un autre ballonnet, ou bien exceptionnellement par l'implantation d'une nouvelle valve.

Pendant l'intervention, 100 à 150 unités internationales (ui) /kg d'héparine non fractionnée (HNF) étaient administrées pour obtenir un temps de coagulation activé (TCA) entre 250 et 350 secondes. À la fin de la procédure, l'héparine était antagonisée par l'administration de protamine (100 UI / kg).

Toutes les procédures ont été effectuées sous sédation analgésique par chlorhydrate de Remifentanil (0,10 à 0,15 µg / kg / min).

C. Données recueillies

1. Données cliniques

L'ensemble des données cliniques suivant a été recueilli : âge , sexe, poids, taille, IMC, Euroscore (1 et 2), STS score, facteurs de risque cardio-vasculaires (tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète), antécédents hémorragiques, antécédents cardio-vasculaires (arythmie cardiaque par fibrillation atriale (FA), chirurgie cardiaque, valvuloplastie aortique préalable au TAVI), antécédents d'AVC ou AIT, antécédents pulmonaires, antécédents d'insuffisance rénale (créatinine supérieure à 150 µmol/l), traitements antiagrégants et anticoagulants au long cours.

2. Données biologiques

Des échantillons de sang total ont été prélevés par ponction veineuse la veille et 24 heures après la procédure. Plusieurs tests biologiques ont été effectués : le taux d'hémoglobine, la

numération plaquettaire, le temps de prothrombine, le temps de thromboplastine partielle activé (TCA), le peptide natriurétique de type B (BNP), le taux de globules blancs.

L'analyse du CT-ADP par l'automate Platelet Function Analyzer (PFA-100®, Siemens, Etats-Unis) a été effectuée conformément aux recommandations du fabricant. L'échantillon de sang est aspiré par la machine vers une membrane perforée et imprégnée d'activateurs plaquettaires (ADP). Le contact entre le sang et la membrane déclenche l'agrégation plaquettaire. Le temps nécessaire pour occlure la membrane correspond au CT-ADP. Nous avons démontré qu'un seuil de 180s(8) permettait de distinguer l'absence ou la présence d'une IAo para-prothétique.

L'inhibition du P2Y12 par le Clopidogrel a été évaluée par le PRI-VASP. Un PRI-VASP > 50% témoigne d'une mauvaise réponse aux inhibiteurs des P2Y12 et expose à une augmentation du risque de thrombose et d'AVC dans les études d'angioplasties coronaires(42).

3. Données échographiques

a) *ETT pré-TAVI*

La veille de l'intervention, chaque patient bénéficiait d'une ETT réalisée dans notre laboratoire d'échographie afin de confirmer le diagnostic de RAC serré, définit selon les critères suivants : i) élévation du gradient trans-valvulaire aortique moyen > 40mmHg, ii) une surface aortique calculée par l'équation de continuité < 1cm² ou indexée à la surface corporelle < 0,6cm²/m², iii) une vitesse maximale du flux aortique (Vmax) supérieure à 4m/s, iv) un index de perméabilité (rapport de l'intégrale temps/vitesse sous aortique et aortique) < 0,25.

Le diagnostic de RAC serré bas gradient paradoxal était posé lorsque la FEVG était $> 40\%$ et le VES indexé à la surface corporelle $< 35\text{ml/m}^2$.

Le diagnostic de RAC bas débit/bas gradient était retenu en cas de FEVG était $< 40\%$ avec une surface aortique inférieure à 1cm^2 et un gradient trans valvulaire moyen $< 40\text{mmHg}$.

Nous nous sommes également attachés à recueillir les dimensions du ventricule gauche, la masse ventriculaire gauche indexée, la présence d'une fuite aortique ainsi que la pression artérielle pulmonaire systolique.

b) ETT à 1 mois

Chaque patient était convoqué un mois après l'implantation du TAVI afin d'évaluer la FEVG et le bon fonctionnement de la bioprothèse aortique grâce à la mesure du gradient trans-prothétique, sa vitesse maximale, l'index de perméabilité et la recherche d'une ou plusieurs IAo para-prothétiques selon les recommandations citées précédemment. L'IAo était considérée comme significative (c'est-à-dire supérieure à modérée ou $> 1/4$ selon la classification de Pibarot(38)) si la circonférence de régurgitation était supérieure à 10% en coupe para-sternale petit axe.

c) ETT à 1 an et plus

Chaque patient ayant bénéficié d'un TAVI, bénéficiait d'un suivi annuel avec réalisation d'une ETT.

4. Scanner cardiaque pré-TAVI

L'ensemble des patients ont bénéficié d'un scanner cardiaque et aortique permettant d'étudier l'anatomie de la racine aortique, de mesurer le diamètre de l'anneau aortique, de calculer le score calcique mais aussi de valider l'abord vasculaire fémoral.

5. Données per-procédurales

Le type et la taille de la valve, la taille des introducteurs, la voie d'abord principale, la durée de la procédure, le temps de scopie, le volume de produit de contraste, la réalisation d'une pré-et post-dilatation, les complications per-procédurales, la présence d'une IAO en fin de procédure, ont été pris en compte dans notre recueil de données.

6. Suivi

Les patients étaient revus en consultation par un cardiologue de notre équipe 1 mois après la procédure. Ils bénéficiaient également d'une ETT de contrôle à 1 mois, à 1 an puis une fois tous les ans. Le suivi consistait à recueillir les informations suivantes par recherche informatique (Logiciel Dx Care, avis de décès via internet) ou appel téléphonique :

- i) La survenue d'un saignement majeur ou engageant le pronostic vital péri-procédural (jusqu'à 30 jours après l'implantation du TAVI) définit selon VARC-2. Nous avons ajouté à cette classification, la transfusion de plus de 2 concentrés de globules rouges (CGR) sans saignement extériorisé.
- ii) Les saignements majeurs ou engageant le pronostic vital tardifs (SMT), c'est-à-dire survenant plus de 1 mois après le TAVI, définis également selon VARC-2.
- iii) La survenue d'un AVC diagnostiqué par une imagerie cérébrale.
- iv) La survenue d'un infarctus du myocarde de type 1.
- v) La survenue d'une ou plusieurs réhospitalisations pour décompensation cardiaque.
- vi) Le décès du patient.

D. Méthode statistique

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et en pourcentage. Elles ont été comparées aux tests chi-carrés ou aux tests exacts de Fischer. Les variables quantitatives sont présentées en valeur moyenne \pm la dérivation standard ou bien en valeur médiane et interquartile (25e-75e) en fonction de leur répartition. Elles ont été comparées à l'utilisation de tests paramétriques (ANOVA) ou non paramétriques de Mann-Whitney, le cas échéant. Afin de déterminer les facteurs prédictifs de survenue d'un allongement du CT-ADP, une analyse de régression a été effectuée. Les variables avec un $p < 0.05$ dans l'analyse univariée ont été entrées dans une analyse multivariée ascendante par étapes. Les mêmes tests ont été effectués pour déterminer les facteurs prédictifs de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital. Les calculs ont été effectués à l'aide de SPSS 17.0 pour Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

III. RESULTATS

A. Caractéristiques des patients en fonction du CT-ADP

1. Caractéristiques de la population

Entre novembre 2010 et mai 2019, 1125 patients ont bénéficié de l'implantation d'un TAVI au CHU de Strasbourg. Le séjour médian était de 7 jours. 62 patients (5.5%) sont décédés pendant l'hospitalisation dont 12 pendant la procédure (1%).

Le dosage du CT-ADP était disponible chez 923 patients. Le CT-ADP était supérieur à 180 secondes dans 25.3% des cas (234 patients) (*Figure 11*).

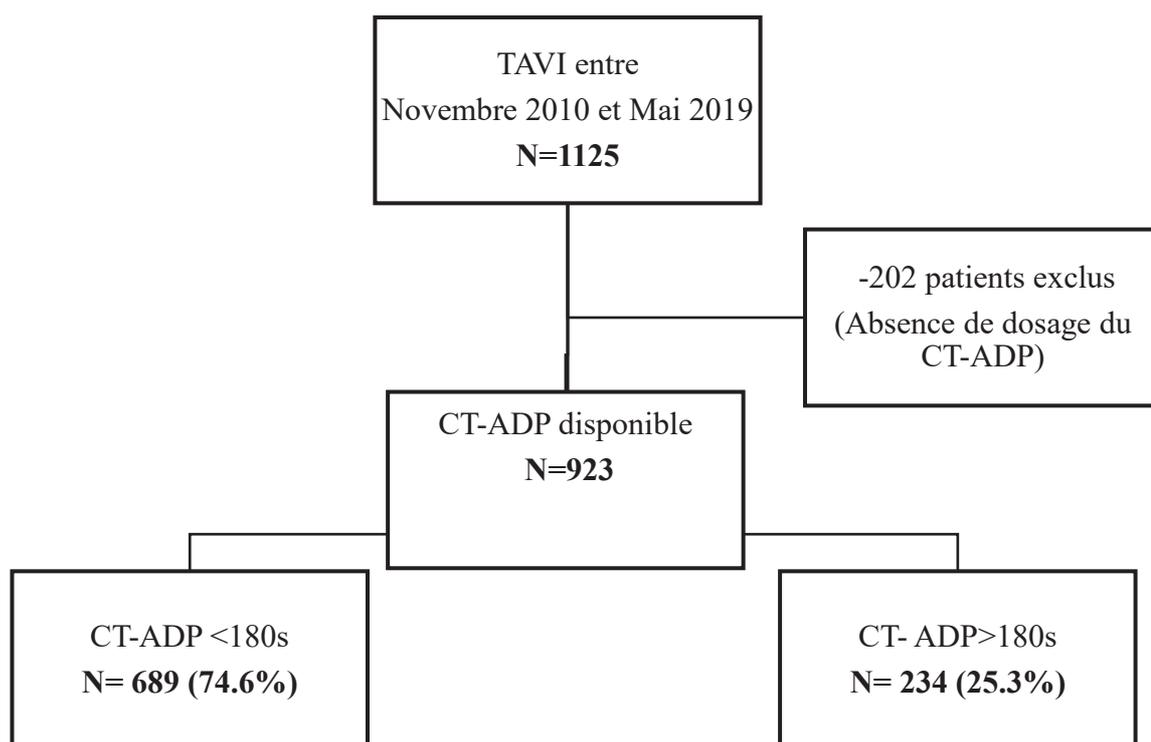


Figure 11. Diagramme de flux.

Abréviations : CT-ADP Closure Time Adénosine Diphosphate ; TAVI transcatheter aortic valve implantation

Les caractéristiques cliniques et procédurales en fonction de l'allongement ou non du CT-ADP>180s sont représentées dans le *Tableau 1*.

Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge (82.8 ans), le sexe (46.4% d'hommes), l'IMC (25.8 kg/m²), l'Euroscore 1 (19.1%) et 2 (5.6%) ainsi que le STS score (6.4%). Pas de différence non plus pour ce qui est des facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents coronariens (infarctus du myocarde, angioplastie coronaire, pontage aorto-coronarien), les antécédents d'AVC, de BCPO et d'insuffisance rénale chronique définie par une créatinine supérieure à 150 µmol/l. Les antécédents d'hémorragies digestives étaient similaires dans les 2 groupes.

Plusieurs différences significatives entre les 2 groupes ont pu être observées. Les patients présentant un allongement du CT-ADP >180s avaient significativement moins d'antécédents de fibrillation auriculaire (48.6% vs 31.6% ; $p<0.001$) et d'insuffisance respiratoire chronique (définie par la présence d'une oxygénothérapie à domicile et/ou une Pression Artérielle en Oxygène inférieure à 60 mmHg- 6.2% vs 2.6% ; $p=0.029$). La durée d'hospitalisation était significativement plus longue pour les patients avec un CT-ADP>180s (8.2 vs 9.1 jours ; $p=0.001$). La prévalence de cancer actif était 2 fois plus importante dans le groupe de patients avec CT-ADP>180s (6.2% vs 12.4% ; $p=0.004$). Les patients avec un CT-ADP>180s étaient environ deux fois plus souvent traités par dialyse mais cela n'était pas significatif probablement en raison d'un effectif insuffisant de patients en insuffisance rénale terminale au stade de dialyse.

Pour ce qui est de la procédure, on remarque que les IAo para-prothétiques détectées en per-TAVI étaient significativement plus importantes dans le groupe de patients présentant un allongement du CT-ADP>180s (11.5% vs 19 % ; $p=0.005$). On note aussi que les introducteurs 16F étaient significativement plus représentés dans la catégorie CT-ADP<180s (21.7 vs 14.1% ; $p=0.006$) mais pas les introducteurs de plus grande taille. Enfin, la

CoreValve N°26 et 31 étaient rencontrées plus fréquemment dans le groupe CT-ADP>180s tandis que la CoreValve N°29 était représentée en majorité dans le groupe CT-ADP<180s probablement en raison de la présence d'une jupette sur les CoreValve N°29.

Il n'y avait pas de différence significative d'abord entre les 2 groupes.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques et procédurales.

Caractéristiques	CT-ADP<180s (N= 689)	CT-ADP>180s (N=234)	Valeur <i>p</i>
Age - an	82.83 ± 7.0	82.78 ± 7.2	0.925
Sexe masculin - no (%)	313 (45.4)	111 (47.4)	0.596
IMC - kg/m ²	25.89 ± 7.4	25.38 ± 9.6	0.582
STS score - %	6.217 ± 4.9	6.916 ± 5.9	0.094
Euroscore II - %	5.546 ± 5.6	5.663 ± 6.4	0.791
HTA - no (%)	574 (83.3)	203 (86.8)	0.254
DT2 - no (%)	218 (31.6)	88 (37.6)	0.108
Dyslipidémie - no (%)	412 (59.8)	144 (61.5)	0.699
Tabagisme actif - no (%)	26 (3.8)	6 (2.6)	0.535
BPCO - no (%)	108 (15.7)	26 (11.1)	0.107
IRespC. - no (%)	43 (6.2)	6 (2.6)	0.029
IDM - no (%)	84 (12.2)	29 (12.4)	0.909
Coronaropathie - no (%)	316 (45.9)	120 (51.3)	0.172
Angioplastie coronaire - no (%)	221 (32.1)	83 (35.5)	0.376
Pontage coronarien - no (%)	77 (11.2)	24 (10.3)	0.809
AVC - no (%)	105 (15.4)	31 (13.2)	0.458
IRenC - no (%)	118 (17.1)	49 (20.9)	0.202
Dialyse - no (%)	15 (2.2)	11 (4.7)	0.064
ACFA - no (%)	335 (48.6)	74 (31.6)	<0.001
Hémorragie digestive - no (%)	24 (3.5)	11 (4.7)	0.429
Cancer actif - no (%)	43 (6.2)	29 (12.4)	0.004
Durée d'Hospitalisation - j	8.2	9.81	0.001
Valve			
Sapien - no (%)	339 (57.9)	134 (57.3)	0.878
Sapien N°23 - no (%)	155 (22.5)	58 (24.8)	0.474
Sapien N°26 - no (%)	151 (21.9)	47 (20.1)	0.581
Sapien N°29 - no (%)	91 (13.2)	29 (12.4)	0.822
CoreValve - no (%)	289 (41.9)	101 (43.2)	0.760
CoreValve N°23 - no (%)	23(3.3)	7 (3)	1.000
CorevalVe N°26 - no (%)	78 (11.3)	42 (17.9)	0.013
CorevalVe N°29 - no (%)	149 (21.6)	35 (15)	0.029
CorevalVe N°31 - no (%)	9 (1.3)	12 (5.1)	0.020
CorevalVe N°34 - no (%)	29 (4.9)	4 (1.7)	0.101

Tableau 1. Suite.

Procédure	CT-ADP<180s (N= 689)	CT-ADP>180s (N=234)	Valeur <i>p</i>
Abord Fémoral - no (%)	619 (90)	219 (92.7)	0.242
Abord Carotide - no (%)	44 (6.4)	12 (5.1)	0.531
Prédilatation - no (%)	333 (48.3)	123 (52.6)	0.289
Post-dilatation - no (%)	79 (11.5)	37 (15.8)	0.088
IAo per - no (%)	79 (11.5)	44 (19)	0.005
BAV complet per - no (%)	98 (14.3)	28 (12.1)	0.441
IAo≥2/4 angiographie per -n (%)	26 (3.8)	14 (6.1)	<0.001
Taille des Introducteurs			
14F	410 (59.8)	148 (63.2)	0.354
16F	149 (21.7)	33 (14.1)	0.013
18F	101 (14.7)	42 (17.9)	0.251
20F	24 (3.5)	11 (4.7)	0.429

Abréviations : ACFA arythmie chronique par fibrillation atriale ; BAV bloc atrio-ventriculaire ; BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive ; DT2 diabète de type 2 ; F fenchs ; HTA hypertension artérielle ; IAo insuffisance aortique ; IMC indice de masse corporelle ; IReNC insuffisance rénale chronique ; IRespC insuffisance respiratoire chronique.

2. Caractéristiques échographiques et scanner cardiaque pré-TAVI

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'ETT pré-TAVI. La FEVG moyenne était de 53% et le Gmoy de 46.7 mmHg (**Tableau 2**). Le score calcique et les dimensions de l'anneau aortique étaient similaires dans les 2 groupes.

Lors de l'ETT post-TAVI, on retrouve une augmentation significative du Gmoy trans-prothétique chez les patients avec un CT-ADP>180s (8 ± 4.5 vs 9.18 ± 5.2 ; $p=0.002$). Cette différence était constatée à l'ETT effectuée à 1 mois post-TAVI (10.07 ± 4.9 vs 10.95 ± 6.5 ; $p=0.041$) mais ne l'était plus à l'ETT réalisée à 1 an ni à 2 ans. La FEVG était significativement plus importante à 1 mois dans le groupe de patients CT-ADP>180s mais conservée dans les 2 groupes (0.57 ± 0.12 vs 0.59 ± 0.11 ; $p=0.005$).

Pour ce qui est des IAo para-prothétiques significatives, leur incidence à l'ETT avant la sortie de l'hôpital, à 1 mois et à 1 an était significativement plus importante dans le bras de patients

qui présentaient un allongement significatif du CT-ADP. L'analyse à 2 ans n'a pas été effectuée en raison de données insuffisantes.

Tableau 2. Caractéristiques échographiques et scanner cardiaque pré-TAVI.

c	CT-ADP<180s (N= 689)	CT-ADP>180s (N=234)	Valeur p
ETT pré-TAVI			
FEVG - %	53 ± 15	53 ± 15	0.708
DTDVG - mm	50.1 ± 8.2	50.4 ± 8.1	0.673
DTSVG- mm	34.8 ± 9.7	34.4 ± 8.8	0.317
VESi - ml/m ²	41.89 ± 11.8	42.44 ± 13.5	0.609
SVA - cm ²	0.75 ± 0.23	0.76 ± 0.24	0.845
Gmoy - mmHg	46.59 ± 13.5	46.95 ± 13.7	0.725
ETT post-TAVI			
FEVG - %	65 ± 12	56 ± 12	0.419
DTDVG - mm	49.7 ± 8.7	49.3 ± 8.9	0.786
DTSVG - mm	33.5 ± 10.1	33.22 ± 9.8	0.799
IP	0.55 ± 0.12	0.56 ± 0.12	0.419
Gmoy - mmHg	8 ± 4.5	9.18 ± 5.2	0.002
IAo _{≥2/4} - n (%)	132 (19.2)	72 (30.8)	<0.001
ETT à 1 mois			
FEVG - %	57 ± 12	59 ± 11	0.005
DTDVG - mm	50.8 ± 8.0	50.7 ± 6.7	0.961
DTSVG- mm	34.06 ± 9.5	33.3 ± 7.9	0.317
Vmax Ao - cm/s	209 ± 49.7	2016 ± 56.0	0.099
Gmoy - mmHg	10.07 ± 4.9	10.95 ± 6.5	0.041
IAo _{≥2/4} - n (%)	43 (6.6)	39 (18.3)	<0.001
ETT à 1 an			
FEVG - %	58 ± 11	60 ± 11	0.071
SVA - cm ²	1.84 ± 0.59	2.03 ± 2.0	0.137
Gmoy - mmHg	9.81 ± 7.5	10.82 ± 7.6	0.225
IAo _{≥2/4} - n (%)	27 (7.8)	24 (22.2)	<0.001
ETT à 2 ans			
FEVG - %	56 ± 0.12	59 ± 0.14	0.224
Gmoy - mmHg	9.84 ± 5.6	10.01 ± 6.9	0.890
TDM pré TAVI			
Score Calcique - UH	3064 ± 1592	1417 ± 1725	0.065
Surface Aortique - mm ²	486.84 ± 107.2	491.96 ± 109.7	0.617
Diamètre Anneau - mm	24.87 ± 2.9	25.39 ± 3.0	0.137

Abréviations : DTDVG diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; DTSVG diamètre télésystolique ventriculaire gauche ; FEVG fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Gmoy Gradient moyen ; IAo insuffisance aortique ; IP index de perméabilité ; SVA surface valvulaire aortique ; UH unité Hounsfield ; VESi volume d'éjection systolique indexé.

3. Caractéristiques biologiques

L'allongement du CT-ADP était associé de manière significative à une élévation de la créatinine en pré et post-TAVI (91.8 ± 68.6 vs 113.96 ± 113.6 ; $p < 0.001$), un taux de prothrombine (TP) plus important (79 ± 79.8 vs 84 ± 14.9 ; $p = 0.001$), des leucocytes moins élevés en pré-TAVI mais dans la limite de la normale, un pic de troponine plus élevé (3.16 ± 7.1 vs 4.68 ± 13.0 , $p = 0.030$) et une inhibition plaquettaire plus importante (70 ± 14 vs 60 ± 19 ; $p < 0.001$) (**Tableau 3**). Le taux de plaquettes était quant à lui significativement plus bas en pré-TAVI dans le groupe CT-ADP > 180s (235 ± 74.1 vs 213 ± 59.5 ; $p < 0.001$).

Tableau 3. Caractéristiques Biologiques.

	CT-ADP < 180s (N= 689)	CT-ADP > 180 s (N=234)	Valeur p
Biologie pré TAVI			
BNP - ng/L	605 ± 858	642 ± 903	0.630
Leucocytes - G/L	7.6 ± 2.1	7.06 ± 2.1	0.001
Hémoglobine - g/dl	12.2 ± 1.8	12.1 ± 7.3	0.706
Créatinine - µmol/L	91.8 ± 68.6	113.96 ± 113.6	<0.001
TP - %	79 ± 79.8	84 ± 14.9	0.001
Plaquettes - G/L	235 ± 74.1	213 ± 59.5	<0.001
Vol Plaquettaire - fl	10.1 ± 2.4	9.8 ± 2.7	0.243
CT-ADP - s	187 ± 28	190 ± 51	0.646
Biologie post TAVI			
Leucocytes - G/L	7.8 ± 2.6	7.7 ± 3.8	0.465
Hémoglobine - g/dl	9.9 ± 2.4	9.7 ± 2.6	0.223
Créatinine - µmol/L	79.8 ± 19.9	84.3 ± 14.9	0.001
PRI-VASP - %	70 ± 14	60 ± 19	<0.001
Troponine pic - mg/L	3.16 ± 7.1	4.68 ± 13.0	0.030
Vol Plaquettaire - fl	10.6 ± 1.0	10.6 ± 1.2	0.404

Abréviations : BNP brain natriuretic peptide ; CT-ADP closure time adenosine diphosphate ; PRI-VASP platelet reactivity index- vasodilator-stimulated phosphoprotein ; TP taux de prothrombine ; Vol volume.

4. Caractéristiques thérapeutiques

La présence d'une double anti-agrégation plaquettaire et plus particulièrement la prise de Clopidogrel avant et après TAVI étaient significativement associés à un allongement du CT-

ADP post-TAVI. Ceci est en accord avec nos précédents résultats qui retrouvaient une meilleure inhibition plaquettaire dans le groupe de patients avec un CT-ADP>180s.

Au contraire, la présence d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit (AVK ou AOD) avant mais aussi après TAVI était plus important dans le groupe sans allongement du CT-ADP et cela de manière significative. Cette différence s'explique par l'absence de Clopidogrel chez les patients déjà anticoagulés et est en adéquation avec nos précédents résultats (*Tableau 4*).

Tableau 4. Thérapies antithrombotiques.

	CT-ADP<180s (N= 689)	CT-ADP>180s (N=234)	Valeur <i>p</i>
DAPT pré - no (%)	142 (20.6)	72 (30.8)	0.002
DAPT post - no (%)	338 (49.1)	167 (71.7)	<0.001
ASA pré - no (%)	657 (95.5)	221 (94.8)	0.720
Clopidogrel pré - no (%)	146 (21.2)	67 (28.6)	0.025
Clopidogrel post - no (%)	341 (49.6)	168 (72.1)	<0.001
Anticoagulation pré - no (%)	324 (47)	57 (23.5)	<0.001
AVK pré - no (%)	212 (30.8)	34 (14.5)	<0.001
AOD pré - no (%)	100 (14.5)	20 (8.5)	0.018
Anticoagulation post - no (%)	360 (52.3)	66 (28.3)	<0.001
AVK post - no (%)	140 (20.3)	26 (11.2)	0.002
AOD post - no (%)	214 (31.1)	39 (16.7)	<0.001
Anticoagulation + ASA post - no (%)	163 (23.7)	32 (13.7)	0.001

Abréviations : ASA acide acétylsalicylique ; AOD anticoagulants oraux directs ; AVK antivitamine K ; DAPT double anti-agrégation plaquettaire.

B. Complications hémorragiques précoces et tardives

L'incidence des complications hémorragiques précoces était de 33.7% et 17.4% des patients ont été transfusés de plus de 2 CGR. 118 patients (12.8%) ont présenté un saignement majeur ou engageant leur pronostic vital et 276 patients (29.9%) ont présenté une complication vasculaire post-TAVI. A la phase précoce post-TAVI, la survenue de complications vasculaires mineures et majeures, les complications hémorragiques de tout type, les saignements mineurs mais aussi ceux engageant le pronostic vital et la transfusion de plus de 2 CGR, étaient significativement associés à une augmentation du CT-ADP>180s.

L'incidence des SMT était de 2.7% dans notre étude. Seuls 10 patients (1.1%) ont présenté un saignement tardif engageant leur pronostic vital et 24 (2.6%) un saignement majeur. Les saignements engageant le pronostic vital étaient significativement plus importants dans le groupe CT-ADP>180s (*Tableau 5*).

Tableau 5. Complications post-TAVI en fonction de l'allongement du CT-ADP.

Complications précoces	CT-ADP<180s (N= 689)	CT-ADP>180s (N=234)	Valeur p
C. vasculaires - no (%)	187 (27.1)	89 (38)	0.001
C. vasculaires majeures - no (%)	49 (7.1)	28 (12)	0.017
C. vasculaires mineures - no (%)	132 (19.2)	59 (25.2)	0.031
Rupture anneau aortique - no (%)	1 (0.1)	0 (0)	0.746
Rupture aorte - no (%)	3(0.4)	1 (0.4)	0.733
Obstruction coronaire - no (%)	3 (0.4)	1 (0.4)	0.733
Conversion chirurgie - no (%)	1 (0.1)	0 (0)	0.746
Hémopéricarde - no (%)	9 (1.3)	4 (1.7)	0.428
Perforation VG - no (%)	2 (0.3)	0 (0)	0.557
Perforation VD - no (%)	2 (0.3)	1 (0.4)	0.584
Dialyse en urgence - no (%)	2 (0.3)	1 (0.4)	0.584
Complications hémorragiques - no (%)	214 (31.1)	97 (41.5)	0.003
SM - no (%)	60 (8.7)	26 (11.1)	0.168
Sm - no (%)	131 (19)	57 (24.4)	0.050
Saignement engageant le PV - no (%)	36 (5.2)	20 (8.5)	0.050
SM ou engageant le PV - no (%)	75 (10.9)	43 (18.4)	0.003
Transfusion \geq 2 CGR - no (%)	105 (15.2)	56 (23.9)	0.002
Complications tardives			
SM - no (%)	18 (2.6)	6 (2.6)	1.000
Saignement engageant le PV - no (%)	4 (0.6)	6 (2.6)	0.021
SM ou engageant le PV - no (%)	16 (2.3)	9 (3.8)	0.244

Abréviations : C. complications ; CGR concentré de globules rouges ; PV pronostic vital ; SM saignement majeurs ; Sm saignements mineurs ; VD ventricule droit ; VG ventricule gauche.

C. Suivi

Le suivi a pu être relevé chez 908 patients. La durée médiane de suivi des patients était de 518 jours. La dernière actualisation du suivi des patients affiche une mortalité de 23 % (209 patients) dont 45% d'origine cardiovasculaire. 16.5% des patients ont été réhospitalisés pour

un épisode de décompensation cardiaque et 7.9% des patients ont présenté un AVC ischémique à distance du TAVI.

Il n'y avait pas de différence en terme de mortalité, de mortalité cardiovasculaire, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et d'AVC entre les 2 groupes (*Tableau 6*).

Tableau 6. Suivi en fonction du CT-ADP.

Complications et suivi	CT-ADP<180s (N= 676)	CT-ADP>180s (N=232)	Valeur <i>p</i>
Décès - no (%)	150 (22.2)	59 (25.5)	0.319
Décès cardiovasculaire - no (%)	71 (20.5)	23 (10.2)	1.000
Autre cause de décès - no (%)	73 (10.8)	32 (14.2)	0.189
AVC ischémique - no (%)	56 (8.3)	16 (6.9)	0.575
AVC hémorragique - no (%)	6 (0.9)	1 (0.4)	0.686
Hospitalisation pour IC - no (%)	116 (17.2)	34 (14.7)	0.413

Abréviations : AVC accident vasculaire cérébral. ; IC insuffisance cardiaque

D. Facteurs prédictifs de l'allongement du CT-ADP

Afin d'identifier les facteurs prédictifs de l'allongement du CT-ADP, nous avons effectué une analyse univariée qui montrait que la dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale), la présence d'un cancer actif au moment du TAVI, le Clopidogrel avant et après TAVI, l'augmentation du Gmoy et l'apparition d'une IAo significative au décours de l'intervention étaient des facteurs prédictifs d'allongement du CT-ADP>180s. L'antécédent de fibrillation atriale était quant à lui un facteur prédictif de non allongement du CT-ADP. En revanche, l'âge, le sexe masculin, les scores de risques préopératoires, l'insuffisance rénale chronique, le RAC bas débit paradoxal et le RAC bas débit bas gradient ainsi que la masse ventriculaire gauche n'étaient pas prédicteurs d'un allongement du CT-ADP>180s. Une tendance était observée pour l'hémodialyse ($p=0.068$).

En analyse multivariée, seuls i) la dialyse, ii) la présence d'un cancer actif, iii) le Clopidogrel post-TAVI, iv) l'augmentation du Gmoy et v) la présence d'une IAo significative au décours

de l'intervention étaient prédictifs d'un allongement du CT-ADP post-TAVI de plus de 180 secondes (**Tableau 7**).

Tableau 7. Facteurs prédictifs de l'allongement du CT-ADP.

Caractéristiques	Analyse Univariée			Analyse Multivariée		
	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>
Age	0.999	0.978 - 1.020	0.925			
Sexe Masculin	1.084	0.805 - 1.459	0.594			
IRenC	1.282	0.883 - 1.859	0.191			
Dialyse	2.216	1.003 - 4.897	0.049	2.578	1.074 - 6.191	0.034
Hémodialyse	2.404	0.937 - 6.164	0.068			
ATCD de FA	0.489	0.357 - 0.669	<0.001			
Cancer actif	2.125	1.294 - 3.492	0.003	2.262	1.301 - 3.932	0.004
STS score	1.024	0.996 - 1.053	0.098			
Euroscore II	1.005	0.978 - 1.029	0.790			
RAC haut gradient	1.026	0.693 - 1.521	0.896			
RAC paradoxal	1.105	0.506 - 2.413	0.802			
RAC LF-LG	0.883	0.549 - 1.419	0.606			
Bicuspidie	1.181	0.367 - 3.801	0.780			
Valvuloplastie pré	0.901	0.463 - 1.751	1.751			
DAPT pré	1.712	1.227 - 2.389	0.002			
Clopidogrel pré	1.492	1.065 - 2.091	0.020			
Clopidogrel post	2.630	1.904 - 3.633	<0.001	2.745	1.920 - 3.923	<0.001
DAPT post	2.620	1.899 - 3.615	<0.001			
FEVG pré TAVI	1.212	0.444 - 3.304	0.708			
DTDVG pré	1.004	0.986 - 1.023	0.673			
DTSVG pré	0.996	0.979 - 1.012	0.599			
SVA	1.064	0.571 - 1.984	0.845			
Gmoy pré	1.002	0.991 - 1.013	0.725			
PAPs pré	1.000	0.989 - 1.011	0.95			
MVi pré	1.004	1.000 - 1.001	0.060			
VESi pré	1.004	0.990 - 1.018	0.609			
IAo pré	1.128	0.936 - 1.313	0.233			
IM pré	0.997	0.981 - 1.013	0.703			
FEVG post	1.687	0.475 - 5.991	0.419			
DTDVG post	0.997	0.976 - 1.018	0.785			
DTSVG post	0.997	0.976 - 1.019	0.798			
Gmoy post	1.049	1.017 - 1.083	0.003	1.042	1.008 - 1.077	0.015
IAo ≥ 2/4 post	1.879	1.335 - 2.645	<0.001	1.787	1.212 - 2.633	0.003
PAPs post	1.002	0.988 - 1.016	0.816			

Abréviations: ACFA arythmie chronique par fibrillation atriale ; DAPT double anti-agrégation plaquettaire ; DTDVG diamètre télédiastolique ventriculaire gauche ; DTSVG diamètre télésystolique ventriculaire gauche ; FEVG fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Gmoy gradient moyen ; IAo insuffisance aortique ; IM insuffisance mitrale ; IRenC insuffisance rénale chronique ; LF-LG low flow-low gradient (bas débit bas gradient) ; MVi masse ventriculaire gauche indexée ; PAPs pression artérielle pulmonaire systolique ; RAC rétrécissement aortique calcifié ; SVA surface valvulaire aortique ; TAVI transcatheter aortique valve implantation ; VESi volume d'éjection systolique indexé.

E. Facteurs prédictifs de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital

L'incidence des complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital était de 12.8% dans notre étude. L'allongement du CT-ADP>180s était retrouvé chez 43 d'entre eux soit dans 36.4% des cas.

L'analyse univariée identifiait comme facteurs prédictifs de ces complications : l'année du TAVI, l'âge, l'antécédent d'hypertension artérielle et d'AVC, le STS score, le RAC bas débit/bas gradient, le PRI-VASP, l'IAo significative en angiographie per-procédure, l'allongement du CT-ADP>180s et l'anémie. Le sexe masculin était quant à lui un facteur protecteur. On observait une tendance en ce qui concerne le RAC à gradient élevé ($p=0.054$), le Gmoy pré-TAVI ($p=0.080$) et une valeur limite du PRI-VASP<50% ($p=0.062$). L'IAo per-TAVI évaluée par ETT était presque significative ($p=0.056$). Il n'y avait pas de corrélation entre complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital et la présence d'un cancer actif ($p=0.166$).

Compte tenu de la colinéarité entre CT-ADP, PRI-VASP et IAo significative, deux modèles d'analyses multivariées ont été construits. Dans le premier, nous avons exclu le CT-ADP>180s (**Tableau 8**). La présence d'une IAo significative en angiographie per TAVI, l'anémie et l'augmentation du PRI-VASP étaient les seuls facteurs indépendants prédictifs de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital. Une tendance se dégageait pour les antécédents d'AVC ($p=0.056$) et d'hypertension artérielle ($p=0.066$).

Dans le second modèle nous n'avons pas inclus le PRI-VASP et l'IAo significative (**Tableau 9**). L'année du TAVI, l'âge, l'anémie et l'allongement du CT-ADP étaient les seuls facteurs prédictifs de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital. Nous observons la même tendance que dans le précédent modèle pour l'antécédent d'AVC et d'hypertension artérielle.

Tableau 8. Facteurs prédictifs de la survenue de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital.

Caractéristiques	Analyse Univariée			Analyse Multivariée		
	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>
Année du TAVI	0.840	0.745 - 0.949	0.005	0.986	0.692 - 1.024	0.084
TAVI urgent	1.253	0.514 - 3.058	0.620			
Sexe Masculin	0.587	0.392 - 0.878	0.010	0.665	0.392 - 1.095	0.106
Age	1.036	1.004 - 1.068	0.029	1.026	0.986 - 1.067	0.207
IMC	1.033	0.993 - 1.074	0.107			
Tabagisme	0.445	0.105 - 1.889	0.273			
HTA	2.196	1.119 - 4.306	0.022	2.185	0.951 - 5.023	0.066
Diabète	0.831	0.545 - 1.266	0.389			
BPCO	0.570	0.298 - 1.091	0.090			
Coronaropathie	1.092	0.742 - 1.607	0.655			
ATCD IDM	1.452	0.849 - 2.481	0.173			
ATCD angioplastie	1.300	0.871 - 1.938	0.199			
ATCD PAC	0.817	0.423 - 1.577	0.547			
ATCD AVC	1.663	1.025 - 2.700	0.040	1.813	0.985 - 3.334	0.056
IRenC	1.111	0.681 - 1.814	0.673			
Dialyse	0.267	0.030 - 1.987	0.197			
ATCD ACFA	1.157	0.785 - 1.703	0.462			
ATCD AOMI	1.263	0.833 - 1.915	0.271			
ATCD SGI	1.143	0.435 - 3.007	0.786			
ATCD de cancer	1.162	0.757 - 1.783	0.493			
Cancer actif	1.565	0.830 - 2.925	0.166			
NYHA	1.061	0.789 - 1.427	0.694			
STS score	1.036	1.003 - 1.070	0.033	1.007	0.965 - 1.051	0.747
Valvuloplastie pré	1.500	0.710 - 3.167	0.288			
RAC haut gradient	1.810	0.990 - 3.309	0.054			
RAC paradoxal	1.540	0.622 - 3.812	0.351			
RAC LF-LG	0.372	1.60 - 0.869	0.022	0.777	0.293 - 2.060	0.611
Bicuspidie	2.789	0.861 - 9.042	0.087			
ETT pré TAVI						
FEVG	1.037	0.281 - 3.823	0.956			
Gmoy	1.012	0.999 - 1.026	0.080			
PAPS	1.000	0.986 - 1.014	0.980			
MVGi	0.997	0.991 - 1.003	0.278			
VESi	0.992	0.974 - 1.010	0.365			
Traitement Admission						
DAPT	0.927	0.583 - 1.476	0.751			
Clopidogrel pré	1.159	0.742 - 1.810	0.517			
Anticoagulant pré	0.943	0.636 - 1.399	0.771			
AVK	1.028	0.665 - 1.587	0.902			
AOD	1.147	0.659 - 1.996	0.627			

Tableau 8. Suite.

TDM pré TAVI	Analyse Univariée			Analyse Multivariée		
	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>
Surface Aortique	0.998	0.996 - 1.001	0.147			
Diamètre Aortique	0.903	0.806 - 1.010	0.075			
Score Calcique	1.000	1.000 - 1.000	0.634			
Voie d'abord						
Fémorale	0.723	0.393 - 1.238	0.295			
Carotide	0.816	0.342 - 1.948	0.647			
Abord Droit	0.778	0.427 - 1.426	0.416			
Procédure						
Prédilatation	1.249	0.847 - 1.840	0.261			
Post-dilatation	1.106	0.627 - 1.950	0.728			
IAo \geq 2/4 ETT	1.644	0.988 - 2.736	0.056			
IAo \geq 2/4 Angiographie	1.676	1.253 - 2.242	0.001	1.866	1.256 - 2.773	0.002
Valve						
Sapien	0.883	0.599 - 1.303	0.531			
Sapien N°23	1.159	0.742 - 1.810	0.517			
Sapien N°26	0.768	0.466 - 1.267	0.301			
Sapien N°29	0.888	0.490 - 1.608	0.694			
CoreValve	1.132	0.768 - 1.670	0.531			
CoreValve N°23	0.752	0.224 - 2.518	0.643			
CoreValve N°26	1.241	0.721 - 2.135	0.437			
CoreValve N°29	0.910	0.555 - 1.491	0.707			
CoreValve N°31	3.563	1.408 - 9.020	0.007			
CoreValve N°34	0.430	0.102 - 1.823	0.252			
Introducteur						
14 F	0.786	0.531 - 1.162	0.228			
16 F	1.118	0.695 - 1.798	0.645			
18 F	1.577	0.973 - 2.558	0.065			
20 F	0.406	0.096 - 1.714	0.220			
Biologie						
BNP pré	1.000	1.000 - 1.000	0.294			
CPR pré	1.008	0.998 - 1.019	0.117			
Leucocytes pré	1.004	0.917 - 1.098	0.935			
Créatinine pré	0.999	0.997 - 1.002	0.531			
Hémoglobine pré	0.751	0.673 - 0.838	<0.001	0.758	0.659 - 0.871	<0.001
TP pré	0.995	0.985 - 1.005	0.328			
Plaquettes pré	1.000	0.997 - 1.003	0.897			
CT-ADP pré	0.999	0.996 - 1.002	0.448			
CT-ADP post >180s	1.843	1.225 - 2.773	0.003			
PRI-VASP<50%	1.668	0.975 - 2.853	0.062			
PRI VASP	0.984	0.973 - 0.996	0.007	0.986	0.973 - 0.999	0.035

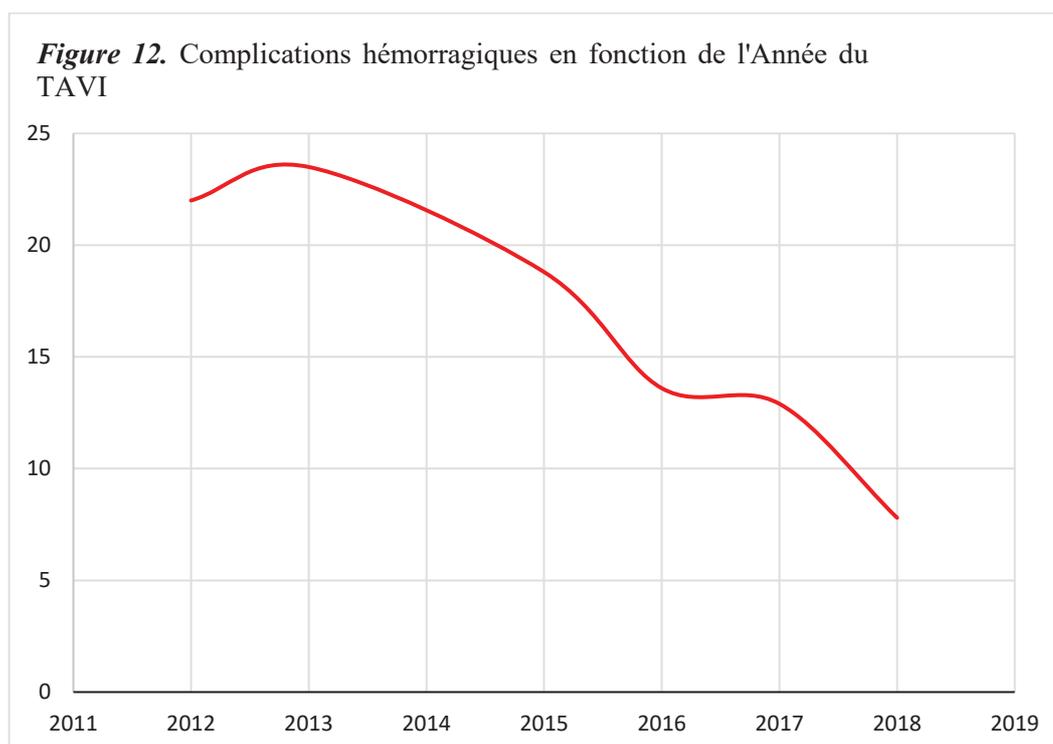
Abréviations: ACFA arythmie chronique par fibrillation atriale ; ATCD antécédent; AOD anticoagulants oraux directs ; AOMI artériopathie oblitérante des membres inférieures ; AVC accident vasculaire cérébral ; AVK antivitamine K ; BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive ; BNP brain natriuretic peptide; CT-ADP closure time adenosine diphosphate ; DAPT double anti-agrégation plaquettaire ; ETT échocardiographie transthoracique; FEVG fraction d'éjection ventriculaire gauche ; Gmoy gradient moyen ; HTA hypertension artérielle; IDM infarctus du myocarde; IRenC Insuffisance rénale chronique ; LF LG low flow low gradient (bas débit bas gradient) ; MVGi masse ventriculaire gauche indexée ; PAC pontage aorto-coronarien ; PRI-VASP platelet reactivity index- vasodilator-stimulated phosphoprotein;SGI saignement gastro-intestinal TAVI transcatheter aortic valve implantation ; TP taux de prothrombine ; VESi volume d'éjection systolique indexé.

Tableau 9. Seconde analyse multivariée excluant le PRI-VAS et l'IAo significative mais incluant le CT-ADP.

Caractéristiques	Analyse Multivariée		
	HR	IC [95%]	Valeur <i>p</i>
Année du TAVI	0.839	0.734 - 0.958	0.010
Sexe Masculin	0.713	0.455 - 1.117	0.140
Age	1.039	1.002 - 1.078	0.038
HTA	1.940	0.931 - 4.041	0.077
ATCD AVC	1.664	0.967 - 2.864	0.066
STS score	1.006	0.968 - 1.045	0.770
RAC LF-LG	0.573	0.235 - 1.400	0.222
Hémoglobine pré	0.765	0.677 - 0.863	<0.001
CT-ADP post >180s	1.745	1.112 - 2.739	0.015

Abréviations identiques à celles du *tableau 8*.

Nous nous sommes également intéressés à l'évolution des complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital. La *Figure 12* représente le pourcentage de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital au fil des années. Nous constatons une nette diminution de ces complications avec le temps notamment à partir de 2015.



Les TAVI réalisés à partir du 1er janvier 2016 présentaient significativement moins de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital (*Tableau 10*).

Tableau 10. Incidence des saignements majeurs ou engageant le pronostic vital en fonction de l'année du TAVI.

	TAVI de 2012 à 2015 inclus (N= 139)	TAVI après 2015 (N=784)	Valeur <i>p</i>
SM ou engageant le PV-n (%)	28 (20.1)	90 (11.5)	0.008

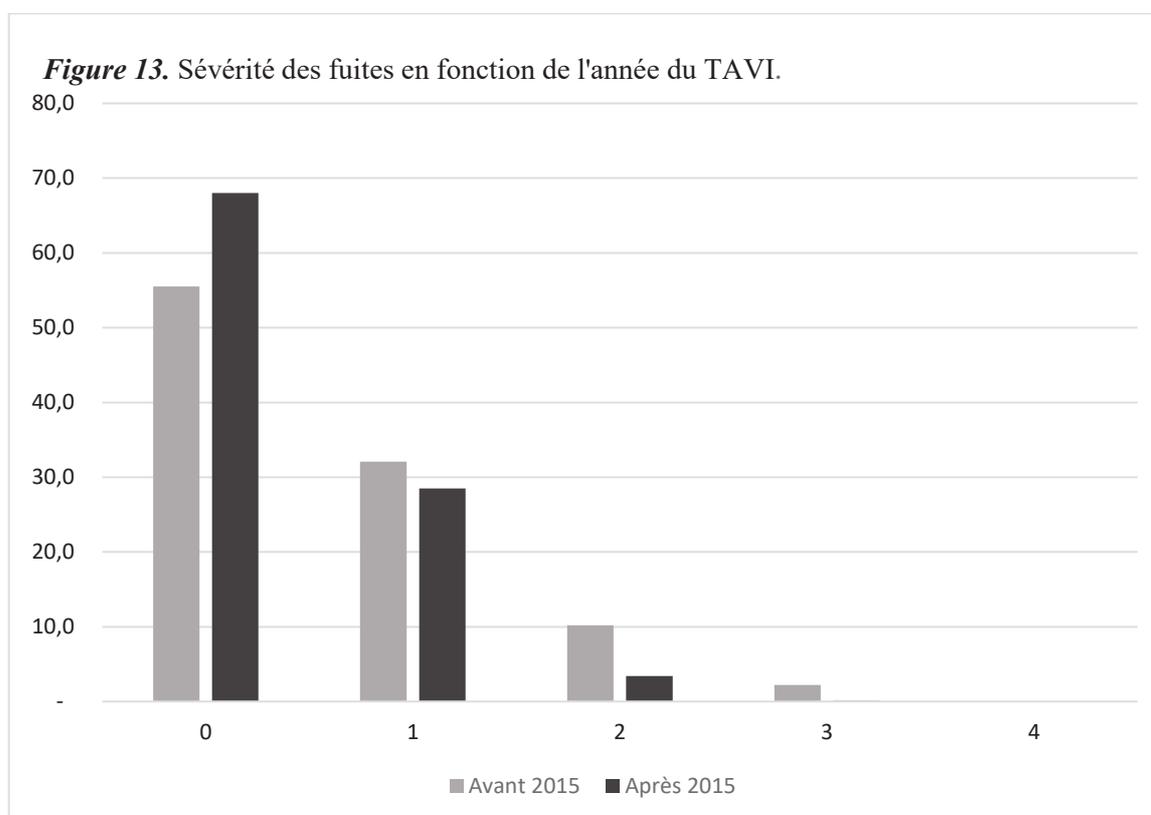
Abréviations : PV pronostic vital ; SM saignements majeurs

Nous n'observons pas de différence en ce qui concerne la survenue d'une IAo significative per-procédure dans le temps (*Tableau 11*). Nous constatons cependant une diminution de la sévérité des IAo après 2015 (*Figure 13*).

Tableau 11. Incidence des IAo significatives dans le temps.

	TAVI de 2012 à 2015 inclus (N= 139)	TAVI après 2015 (N=784)	Valeur <i>p</i>
IAo \geq 2/4 ETT per procedure	37 (26.6)	167 (21.3)	0.183

Abréviation : IAo insuffisance aortique



IV. PROTOCOLE EXPERIMENTAL

Parallèlement nous avons tenté de reproduire un modèle expérimental d'IAo à partir de 7 porcs. Le but était de mettre au point un modèle animal qui mime les complications peropératoires du TAVI, à savoir les IAo para-prothétiques et de monitorer les paramètres hémodynamiques avant, pendant et après une phase d'insuffisance aortique.

Le porc a été choisi pour son homologie avec l'homme au niveau cardiaque.

Chaque animal était son propre témoin.

A. Description de la procédure expérimentale

Notre protocole opératoire suivait les étapes suivantes :

- Sédation de l'animal, intubation et pose d'une voie veineuse.
- Anesthésie isoflurane/oxygène avec ventilation et monitoring.
- Monitoring hémodynamique par PICCO et pose d'un cathéter Swan-ganz
- Repérage échocardiographique (ETT et ETO) : Dimensions du VG, Débit cardiaque, FEVG, dimensions aorte ascendante, aspect des valves.
- Voie d'abord trans-fémorale droite (abord principal, désilets 6F puis 12F) et trans-fémorale gauche (abord secondaire, désilet 7F) par la technique de Seldinger, repérage échographique de l'artère fémorale commune. Injection d'héparine (1mg/kg).
- Mesures hémodynamiques de la PAPS, la PVC et le Débit Cardiaque.
- Prélèvement sanguin début de procédure (H0) (10 ml) BNP, troponine, stress oxydant, lactates, NFS, Microparticules, d-dimères, vWF, CT ADP, CT epinephrine, IL-6, TNF, CRP.

- Induction de la fuite aortique (tentative d'induction d'une IAo significative par un panier Dormia (Boston Scientific) placé à travers la valve aortique). En cas d'échec, création d'une ou plusieurs perforations de la valve aortique par un guide +/- un ballonnet.
- Monitoring de la fuite par imagerie (angiographie, ETT, ETO et hémodynamique)
- Prélèvement sanguin (10 ml) immédiatement après induction de la fuite puis toutes les 30 min jusqu'à réversion de la fuite à H+3.
- Réversion si possible de la fuite à H3 sous contrôle radiologique, par retrait du panier Dormia (angiographie, ETT, ETO) et hémodynamique et prélèvement sanguin à H5 (10 ml)
- Cross over fémoral gauche-fémoral droit et fermeture fémorale droite par 2 Proglides
- Euthanasie de l'animal
- Autopsie : Analyse histologique valve + tissu myocardique (stress oxydant, senescence (équipe Pr Schini-Kerth-Dr Kauffenstein), respiration cellulaire (équipe Pr Geny)) et Analyse anatomopathologique de la voie d'abord (qualité de la fermeture).

B. Données recueillies

1. Données biologiques

Réalisation de 4 prélèvements biologiques de 10 ml chacun.

Analyse de marqueurs biologiques de flux sanguin (VWF, CT ADP), d'activation plaquettaire et de la coagulation, de la réponse inflammatoire (cytokines, CRP) de l'activation neuro-hormonale et de l'insuffisance cardiaque (NT-pro BNP), des catécholamines, du stress oxydant, de l'oxygénation tissulaire (lactates), de la souffrance myocardique (troponine)

2. **Données échocardiographies**

Toutes les mesures réalisées en ETT et/ou ETO sont recueillies selon les recommandations de l'American Society of Echocardiography. Une première série de mesures était réalisée avant l'induction de la fuite, une seconde après l'induction et à chaque étape du protocole jusqu'à la fin de la procédure.

3. **Données hémodynamiques**

Chaque animal bénéficiait d'un monitoring hémodynamique constant durant toute la procédure grâce à la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz permettant de mesurer le débit cardiaque, la PAPO mais aussi un PICCO mesurant la PVC.

4. **Données anatomo-pathologiques**

A la fin de chaque procédure, une autopsie cardiaque est réalisée afin de s'assurer de l'absence de traumatisme lié à la procédure mais également afin de rechercher des stigmates d'inflammation et de stress oxydant.

C. Résultats

Notre modèle animal était composé de 7 cochons dont 1 cochon test. Nous ne sommes pas parvenus à induire d'IAo significative avec le panier Dormia en raison de sa structure trop souple. Systématiquement, l'IAo était induite par perforation d'un ou plusieurs des cups de la valve aortique. Lors de nos expériences, 2 cochons sont décédés prématurément : l'un d'un arrêt cardiocirculatoire par dissociation électromécanique compliquant un choc cardiogénique induit par une IAo massive et l'autre d'un état de choc hémorragique secondaire à une

perforation de l'artère iliaque interne droite au niveau de l'introducteur. Un 3^e cochon est décédé à la dernière étape du protocole lorsque nous avons tenté de reverser l'IAo sévère par l'implantation d'un TAVI. Malheureusement nous n'avons pas réussi à monter la valve malgré un introducteur 23F, le réseau artériel porcin plus petit et plus fragile que chez l'homme. L'autopsie a révélé une perforation de l'artère iliaque interne droite et gauche. Bien que nous ne sommes pas parvenus à reverser l'IAo induite, nous avons constaté une augmentation du CT-ADP immédiatement après induction de la fuite (**Figure 14**). L'IAo devait être importante voire massive pour engendrer un allongement significatif et persistant du CT-ADP comme nous avons pu le constater lors du cochon test (**Figure 15**).

L'autopsie réalisée à la fin de chaque expérience, permettait de mettre en évidence la cause de décès précoce s'il avait eu lieu. Elle permettait également d'évaluer les dommages valvulaires engendrés et de confirmer la présence d'une ou plusieurs perforations des cups aortiques.

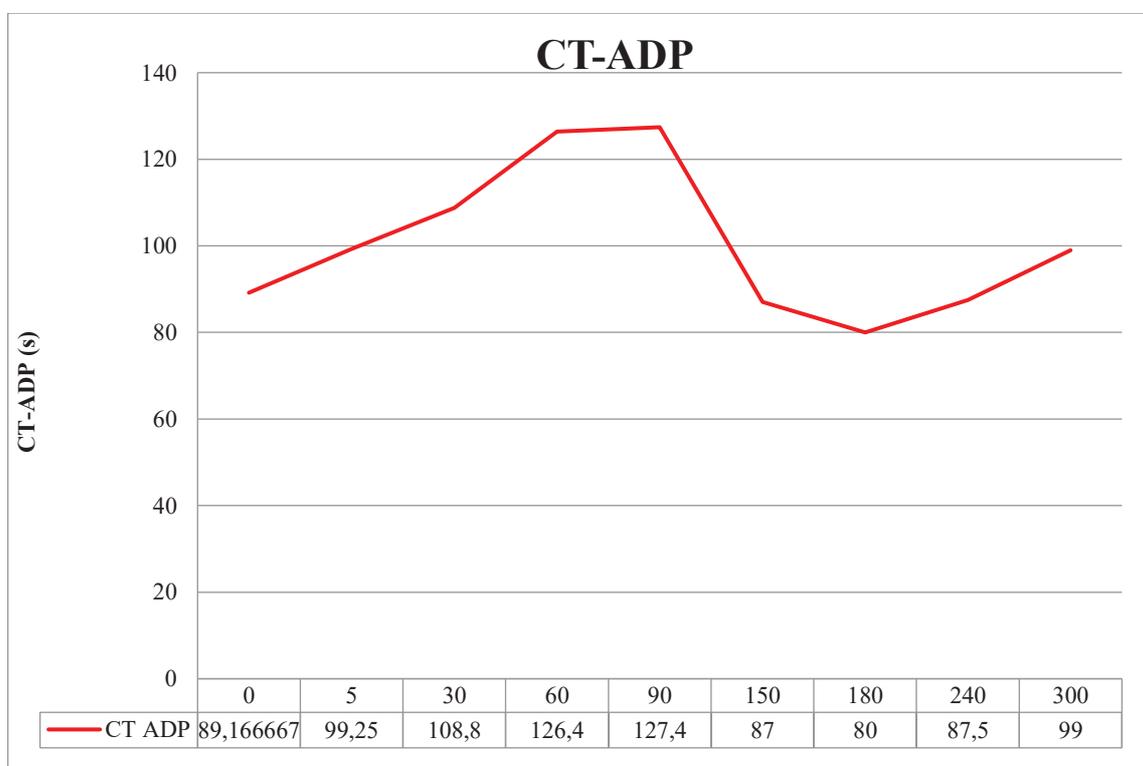


Figure 14. Evolution du CT-ADP en fonction du temps après induction d'une IAo sévère.

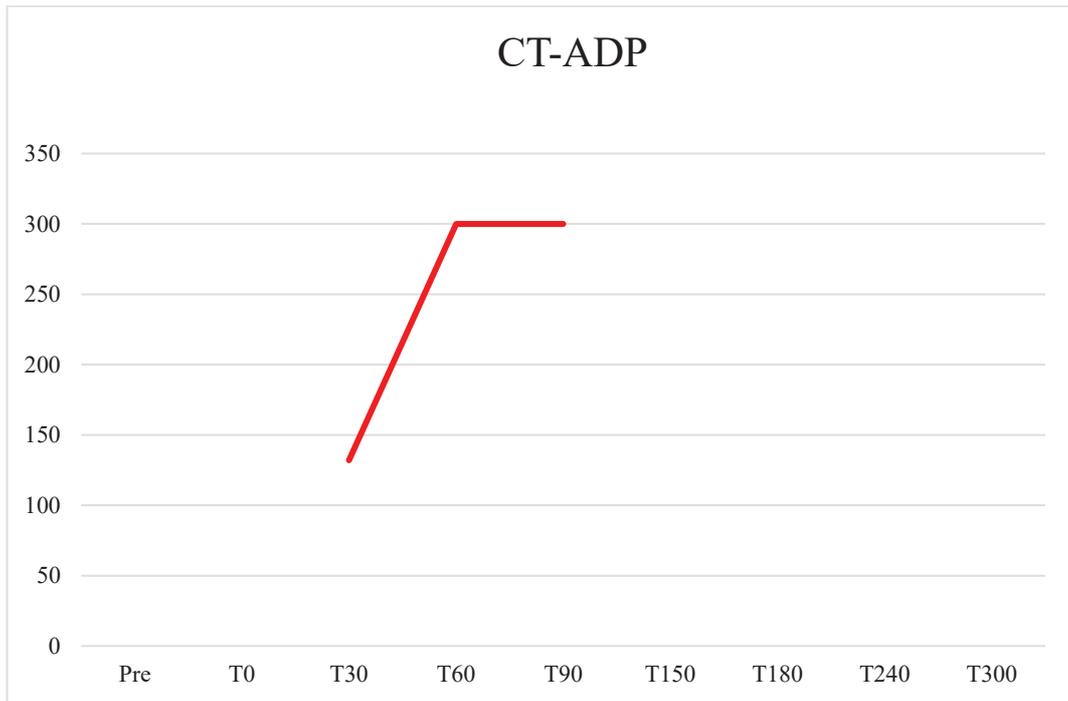


Figure 15. CT ADP du cochon test

V. DISCUSSION

Ce travail a permis d'illustrer l'importance des troubles de l'hémostase primaire chez les patients pris en charge pour une valvulopathie aortique. 5 facteurs prédictifs de la persistance de troubles de l'hémostase primaire ont été identifiés : i) une insuffisance rénale terminale au stade de dialyse, ii) la présence d'un cancer actif au moment de la procédure, iii) la prise de Clopidogrel en post-TAVI, iv) l'élévation du Gmoy et v) la présence d'une IAo au moins 2/4 en post-TAVI immédiat. Par ailleurs, ces données confirment l'existence d'un lien important entre fuite para-prothétique, persistance de troubles de l'hémostase primaire et complications vasculaires péri-procédurales.

Avec le temps, on observait une diminution de l'incidence de ces complications.

A. CT-ADP : marqueur de turbulences de flux et troubles de l'hémostase primaire

Nos résultats soulignent l'importance de la relation entre troubles de l'hémostase primaire, se traduisant par un allongement significatif du CT-ADP (>180s) et la persistance de turbulences de flux.

D'une part l'apparition d'une IAo para-prothétique significative, c'est à dire au moins modérée ($\geq 2/4$) était fortement associée à l'allongement du CT-ADP. Ces résultats sont en accord avec ceux Van Belle et al(8) qui pour la première fois mettait en évidence la relation entre la présence d'une IAo para-prothétique significative en per-procédural et allongement du CT-ADP avec une importante sensibilité (92.3%), spécificité (92.4%) et valeur prédictive négative (98.6%). Dans notre expérience princeps (Kibler et al, Thromb Haemost. 2018)(6) le CT-ADP>180s multipliait par 5 le risque de survenue d'une IAo para-prothétique significative à J30 post TAVI avec une sensibilité et spécificité moindre (respectivement 52%

et 82.2%). Cette relation entre IAo et CT-ADP s'explique par la persistance d'un déficit en MHPM du facteur du VWF suggérant la présence d'un flux suffisamment turbulent responsable de leur protéolyse.

L'étude WITAVI-REAL (on Willebrand Factor Point-of-care Testing to Improve Minimally Invasive TAVI Outcomes) est une étude multicentrique randomisée qui devrait débuter en décembre 2019. Elle vise à valider de manière standardisée l'utilisation du CT-ADP dans la détection d'IAo para-prothétique per-TAVI.

A côté de la relation étroite entre IAo para-prothétique et troubles de l'hémostase primaire, deux autres données suggèrent la sensibilité du CT-ADP à la turbulence du flux. D'une part, les gradients moyens trans-prothétiques sont plus élevés chez les patients présentant un allongement du CT-ADP. D'autre part, une corrélation entre dialyse et trouble de l'hémostase primaire (HR 2.216 [1.003-4.897]; $p=0.049$) a pu être mise en évidence dans ce travail, probablement liée à la présence d'importantes turbulences de flux au niveau de la fistule artérioveineuse (FAV) des patients hémodialysés.

Au total, l'allongement du CT-ADP en post procédure peut résulter (i) de la prise de Clopidogrel (ii) d'une fuite para-prothétique significative (iii) d'un gradient trans-valvulaire élevé (iv) d'une turbulence de flux résiduelle liée par exemple à l'hémodialyse.

B. CT-ADP : marqueur prédicteur de complications hémorragiques

Dans un deuxième temps, nous avons évalué l'impact clinique de la persistance de troubles de l'hémostase primaire sur les saignements péri-procéduraux. L'incidence des complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital observées dans cette cohorte de patients non sélectionnés était comparable aux données de la littérature. Dans l'étude PARTNER 1 et 2(1,2), on notait respectivement 9.3% et 10.4% de saignements majeurs.

La présence d'une anémie à l'admission était le seul facteur prédictif indépendant de survenue de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital dans les deux modèles d'analyses multivariées. Ces données s'expliquent en partie par un recours plus fréquent à la transfusion de concentrés de globules rouges chez les patients partant d'un niveau d'hémoglobine déjà bas avant la procédure. Ce résultat est cohérent avec ceux de Kibler et al(6) qui montrait que l'anémie était un facteur prédictif d'allongement du CT-ADP (HR1.971 [1.092-3.556] ; $p=0.024$). Même constat pour les patients âgés qui étaient plus à risque dans notre second modèle d'analyse statistique.

L'augmentation du PRI-VASP apparaissait quant à lui comme un facteur protecteur des complications hémorragiques. Les patients bon répondeurs aux inhibiteurs des P2Y12, définis par un PRI-VASP<50%, semblaient être plus sujets aux complications hémorragiques mais pas de manière significative. L'hypothèse la plus probable est que plus l'inhibition plaquettaire est efficace plus le risque hémorragique semble être important comme le suggérait Tantry et al(43).

Dans notre second modèle d'analyse multivariée, l'année du TAVI était également associée de manière significative aux complications hémorragiques. En effet, nous avons constaté une diminution de moitié de ces complications après 2015 (20.1% vs 11.5 % ; $p= 0.005$). L'amélioration des techniques d'implantation, du matériel et l'expérimentation croissante des équipes ont largement dû contribuer à ce résultat.

Enfin, nos résultats soulignent une fois de plus l'importance du lien entre IAo paraprothétique, allongement du CT-ADP et complications hémorragiques péri-procédurales.

C. CT-ADP et stratégie antithrombotique

Nous retrouvons une corrélation forte entre traitement par Clopidogrel post-TAVI et allongement du CT-ADP que l'on peut expliquer par l'inhibition des récepteurs aux P2Y₁₂ par le Clopidogrel. Une fois sous sa forme active, après avoir été métabolisé par le cytochrome P450, le Clopidogrel bloque la fixation de l'ADP à son récepteur plaquettaire P2Y₁₂ et donc l'activation du complexe GPIIb/IIIa, de sorte que l'agrégation plaquettaire soit inhibée. Suite à cette fixation irréversible, les plaquettes ne sont plus fonctionnelles pour le reste de leur durée de vie. Il faudra attendre 10 jours avant de retrouver une fonction plaquettaire normale.

Bien que les recommandations européennes préconisent l'instauration d'une DAPT pendant 1 à 3 mois après l'implantation d'un TAVI, aucune étude ne prouve à l'heure actuelle la supériorité de la DAPT comparée à la simple anti-agrégation plaquettaire (SAPT). Le risque hémorragique lié aux traitements antithrombotiques n'est pas nul. Récemment l'étude randomisée ARTE(44) (Aspirine Versus Aspirine + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) retrouvait une majoration du risque hémorragique par 3 dans le groupe de patients sous DAPT comparé à une SAPT. La découverte de thrombose infraclinique de TAVI remet en doute cette stratégie. Plusieurs études dont la nôtre(7)(Annexe), ont montré que les thromboses infracliniques de TAVI étaient plus fréquemment rencontrées chez les patient recevant une DAPT que ceux sous traitement anticoagulant oral. Notre travail a d'ailleurs permis de montrer l'absence de relation entre CT-ADP et thrombose infraclinique de valve. Bien que semblant être un facteur pronostic de complications hémorragiques, l'allongement du CT-ADP n'apparaissait pas comme un marqueur de thrombose de valve.

La réponse à la question de la meilleure stratégie antithrombotique post-TAVI réside certainement dans l'identification des patients les plus à risque de complications

hémorragiques. Non seulement le CT-ADP semble être un marqueur de flux fiable dans les valvulopathies aortiques, mais il pourrait être également utile dans la détection des patients les plus fragiles pour lesquels une SAPT serait plus indiquée.

D. CT-ADP : marqueur d'angiogenèse ?

Nos résultats suggèrent une forte association entre cancer actif et déficit en MHPM. En effet la présence d'un cancer au moment du TAVI multipliait par 2 le risque d'allongement du CT-ADP. Il ne peut être exclu l'existence d'un lien entre angiogenèse tumorale et syndrome de Willebrand acquis.

En effet, de récentes données laissent penser que le VWF contrôle l'angiogenèse via différentes voies de signalisation (Randi AM et al, *J. Throm Haemost* 2017)(45) qui impliquent notamment l'angiopoéitine-2 (Ang-2), le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR), l'intégrine $\alpha V\beta 3$ ainsi que la Galectine-3 (Gal-3). La surexpression de VEGF et de l'Ang-2 a d'ailleurs été retrouvée dans des parties de colon humain atteintes d'angiodysplasies, tandis que l'intégrine $\alpha V\beta 3$ réprime l'activité de VEGFR en l'absence de déficit de MHPM. Starke et al(25) publiait déjà en 2011 une étude expérimentale dans laquelle l'inhibition du VWF dans les cellules endothéliales in vitro mais aussi in vivo était responsable d'une augmentation du développement de l'angiogenèse mais aussi une augmentation de l'expression de VEGFR.

D'autres travaux ont mis en exergue le rôle du VWF dans le contrôle de la perméabilité vasculaire, le recrutement leucocytaire, la néo-angiogenèse, les métastases et ont permis d'identifier quelques voies de la régulation de l'angiogenèse(45,46). Par ailleurs, des taux élevés de VWF ont pu être retrouvés chez des patients présentant une pathologie tumorale(47).

E. Limites et biais

Notre étude a présenté plusieurs biais : i) il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique, ii) l'allongement du CT-ADP n'est pas spécifique et pouvait être influencé par la présence d'un traitement antithrombotique ou d'une thrombopénie, iii) la mesure directe du déficit en MHPM du facteur de von Willebrand n'a pas été réalisée, iv) la mesure du CT-ADP n'était réalisée qu'une fois 24h après l'implantation du TAVI et n'était pas répétée, notamment lors de la réalisation des ETT de suivi ou lors de la survenue des complications hémorragiques, v) de nombreux patients étaient perdus de vue au fil des années.

Concernant notre protocole expérimental, nos résultats ont été impactés par des incidents techniques comme la difficulté de quantifier précisément l'IAo, l'échec d'induction d'une IAo massive et réversible, la survenue de complications irréversibles (décès de l'animal).

VI. CONCLUSION

Notre étude confirme que l'allongement du CT-ADP de plus de 180 secondes est un marqueur de flux intéressant dans l'évaluation des valvulopathies aortiques. Son allongement témoigne de la présence de turbulences hémodynamiques et son utilisation aisée en salle de cathétérisme en fait un outil utile dans le monitoring des patients bénéficiant d'un TAVI, notamment dans le dépistage des IAo para-prothétiques significatives après impaction de la bioprothèse. C'est aussi un indice fiable dans la prédiction de complications hémorragiques majeures ou engageant le pronostic vital. Il semblerait être également impliqué dans l'angiogenèse tumorale.

D'autres études sont cependant encore nécessaires afin de comprendre toutes les implications du CT-ADP et en faire un outil standardisé.

VU

Strasbourg, le 10.9.15

Le président du Jury de

Thèse

Professeur... *D. L...*



VU et approuvé

Strasbourg, le 11 SEP. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Bibliographie

1. Smith CR, Svensson LG, Makkar RR, Thourani VH, Herrmann HC, Pocock SJ. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2011;12.
2. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 28 avr 2016;374(17):1609-20.
3. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2 mai 2019;380(18):1695-705.
4. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, Predictors, and Prognostic Impact of Late Bleeding Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* déc 2014;64(24):2605-15.
5. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* oct 2018;72(18):2139-48.
6. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Caspar T, Vincent F, Von Hunolstein J-J, et al. CT-ADP Point-of-Care Assay Predicts 30-Day Paravalvular Aortic Regurgitation and Bleeding Events following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Thromb Haemost.* mai 2018;118(05):893-905.
7. Jimenez C, Ohana M, Marchandot B, Kibler M, Carmona A, Peillex M, et al. Impact of Antithrombotic Regimen and Platelet Inhibition Extent on Leaflet Thrombosis Detected by Cardiac MDCT after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Clin Med.* 12 avr 2019;8(4):506.
8. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 28 juill 2016;375(4):335-44.
9. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* avr 1993;21(5):1220-5.
10. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies. *Circulation.* 21 juin 2005;111(24):3316-26.
11. Nishimura RA. Aortic Valve Disease. *Circulation.* 13 août 2002;106(7):770-2.
12. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* janv 1988;61(1):123-30.

13. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* juill 2017;70(2):252-89.
15. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med.* 8 mai 2014;370(19):1790-8.
16. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet.* juin 2015;385(9986):2477-84.
17. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol.* déc 2018;72(22):2687-96.
18. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2 mai 2019;380(18):1706-15.
19. Amat-Santos IJ, Dahou A, Webb J, Dvir D, Dumesnil JG, Allende R, et al. Comparison of Hemodynamic Performance of the Balloon-Expandable SAPIEN 3 Versus SAPIEN XT Transcatheter Valve. *Am J Cardiol.* oct 2014;114(7):1075-82.
20. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown: *VWF: the old, the new and the unknown.* *J Thromb Haemost.* déc 2012;10(12):2428-37.
21. Smith NL, Rice KM, Bovill EG, Cushman M, Bis JC, McKnight B, et al. Genetic variation associated with plasma von Willebrand factor levels and the risk of incident venous thrombosis. 2011;117(22):6.
22. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand Factor: An Emerging Target in Stroke Therapy. *Stroke.* févr 2012;43(2):599-606.
23. van Galen KPM, Tuinenburg A, Smeets EM, Schutgens REG. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev.* sept 2012;26(5):189-96.
24. Petri B, Broermann A, Li H, Khandoga AG, Zarbock A, Krombach F, et al. von Willebrand factor promotes leukocyte extravasation. *Blood.* 25 nov 2010;116(22):4712-9.
25. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TAJ, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood.* 20 janv 2011;117(3):1071-80.

26. Li S, Wang Z, Liao Y, Zhang W, Shi Q, Yan R, et al. The glycoprotein Iba-von Willebrand factor interaction induces platelet apoptosis. *J Thromb Haemost.* févr 2010;8(2):341-50.
27. Heyde E. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 24 juill 1958; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM195807242590416>
28. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The Association of Unexplained Gastrointestinal Bleeding with Calcific Aortic Stenosis. *Ann Thorac Surg.* nov 1987;44(5):514-6.
29. Warkentin T. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *The Lancet.* juill 1992;340(8810):35-7.
30. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 24 juill 2003;349(4):343-9.
31. Nascimbene A, Neelamegham S, Frazier OH, Moake JL, Dong J -f. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood.* 23 juin 2016;127(25):3133-41.
32. Van Belle E, Vincent F, Rauch A, Casari C, Jeanpierre E, Loobuyck V, et al. von Willebrand Factor and Management of Heart Valve Disease. *J Am Coll Cardiol.* mars 2019;73(9):1078-88.
33. Blackshear JL, Wysokinska EM, Safford RE, Thomas CS, Shapiro BP, Ung S, et al. Shear stress-associated acquired von Willebrand syndrome in patients with mitral regurgitation. *J Thromb Haemost.* déc 2014;12(12):1966-74.
34. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* avr 2013;61(15):1585-95.
35. Didier R, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, et al. Five-Year Clinical Outcome and Valve Durability After Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients: FRANCE-2 Registry. *Circulation.* 4 déc 2018;138(23):2597-607.
36. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J.* 1 févr 2015;36(7):449-56.
37. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr.* sept 2009;22(9):975-1014.
38. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of Paravalvular Regurgitation Following TAVR. *JACC Cardiovasc Imaging.* mars 2015;8(3):340-60.
39. Sinning J-M, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer A-C, et al. Aortic Regurgitation Index Defines Severity of Peri-Prosthetic

Regurgitation and Predicts Outcome in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol.* mars 2012;59(13):1134-41.

40. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *Eur Heart J.* oct 2012;33(19):2403-18.
41. Borz B, Durand E, Godin M, Tron C, Canville A, Litzler P-Y, et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart.* 15 juin 2013;99(12):860-5.
42. Giustino G, Redfors B, Kirtane AJ, Mehran R, Dangas GD, Witzenbichler B, et al. Platelet Reactivity and Risk of Ischemic Stroke After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2018;11(13):1277-86.
43. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol.* déc 2013;62(24):2261-73.
44. Rodés-Cabau J, Masson J-B, Welsh RC, Garcia del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve. *JACC Cardiovasc Interv.* juill 2017;10(13):1357-65.
45. Randi AM, Laffan MA. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues. *J Thromb Haemost.* janv 2017;15(1):13-20.
46. Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood.* 12 juill 2018;132(2):132-40.
47. Zanetta L, Marcus SG, Vasile J, Dobryansky M, Cohen H, Eng K, et al. Expression of von Willebrand factor, an endothelial cell marker, is up-regulated by angiogenesis factors: A potential method for objective assessment of tumor angiogenesis. :9.

Article

Impact of anti-thrombotic regimen and platelet inhibition extent on Leaflet Thrombosis detected by cardiac MDCT after Transcatheter Aortic Valve Replacement

Charline Jimenez MD¹, Mickaël Ohana MD², Benjamin Marchandot MD¹, Marion Kibler MD¹, Adrien Carmona MD¹, Joe Heger MD¹, Marilou Peillex MD¹, Antonin Trimaille MD¹, Kensuke Matsushita MD¹, Antje Reydel MD¹, Sébastien Hess MD¹, Laurence Jesel MD, PhD^{1,3} Patrick Ohlmann MD, PhD¹, and Olivier Morel MD, PhD^{1,3}

¹ Université de Strasbourg, Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale Cardio-Vasculaire, Nouvel Hôpital Civil, Centre Hospitalier Universitaire, Strasbourg, France.

² Université de Strasbourg, Département de Radiologie, Nouvel Hôpital Civil, Centre Hospitalier Universitaire, Strasbourg, France.

³ UMR INSERM 1260 Régénérative Nanomedicine, Université de Strasbourg, France.

*Correspondance : olivier.morel@chru-strasbourg.fr ; Tel : +33 369550949

Received: date; Accepted: date; Published: date

Abstract: The impact of antithrombotic regimen and platelet inhibition extent on subclinical leaflet thrombosis (SLT) detected with cardiac multidetector computed tomography (MDCT) after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is not well established. Hypoattenuation affecting motion (HAM) has been proposed as a surrogate marker of SLT and is characterized by hypoattenuated leaflet thickening (HALT) concomitant of reduction in leaflet motion (RELM). We sought to investigate (i) prevalence of HAM and HALT after TAVR detected by MDCT, (ii) predictive factors of SLT, (iii) impact of oral anticoagulant (OAC) and platelet inhibition extent as assessed by platelet reactivity index vasodilator stimulated phosphoprotein (PRI-VASP) and closure time adenosine diphosphate (CT-ADP) on SLT. Of 187 consecutive patients who underwent TAVR from August 1st 2017 to March 31th 2018, 90 of them had cardiac CT at follow-up. Clinical, biological, echocardiographic, procedural and treatment data before, at discharge and 1 year after TAVR were collected. P2Y₁₂ Platelet inhibition extent and primary haemostasis disorders were investigated using platelet PRI-VASP and CT-ADP point of care assays. 85 post-TAVR CT out of 90 were of diagnostic quality. HAM was evidenced in 13 patients (15.3%) and HALT in 30 (35%). Procedural characteristics including aortic valve calcium score, annulus size or procedural heparin regimen were equivalent between groups. Likewise, no impact on P2Y₁₂ inhibition (PRI-VASP) or primary haemostasis disorders (CT-ADP) on SLT could be evidenced. No impact of SLT on valve deterioration as assessed by transthoracic echocardiography (TTE) or clinical events could be established at 12 months follow-up. By multivariate analysis, lack of oral anticoagulant therapy at discharge (HR 12.130 CI 95% [1.394-150.582]; p = 0.028) and higher haemoglobin levels were evidenced as the sole independent predictors of SLT. In 4 patients with HAM, follow-up MDCT was obtained after OAC therapy instauration, and showed a complete regression of HAM. SLT is evidenced in a sizeable proportion of patients treated by TAVR and is mainly determined by the lack of oral anticoagulant therapy. Conversely, no impact of platelet inhibition extent on SLT could be evidenced.

Keywords: TAVR; Subclinical leaflet thrombosis; Heart valve thrombosis; Multidetector computed tomography; Anticoagulation therapy.

1. Introduction

Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has become the standard of care in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis and who are at intermediate or high risk[1-2] of surgery. Despite recent advances, a wide range of ischemic and bleeding complications still occur and might mitigate the beneficial effect of TAVR procedure[3]. If early stent valve thrombosis remains rare complication after TAVR, several recent reports have emphasized that subclinical leaflet thrombosis (SLT) may be detected in a sizeable proportion of patients (7-15%), even in the absence of any echocardiographic anomalies. Besides early stroke (<48h), that are mainly due to periprocedural debris embolization and unlikely to be targeted by antithrombotic regimen, the one-year risk of stroke or thrombo-embolic complications after TAVR was estimated to be comprised between 2-3%[4]. Multi detector computed tomography (MDCT) has emerged as the gold standard in pre TAVR prosthesis sizing assessment and more recently contrast-enhanced MDCT has taken an important place in post TAVR[5] procedure to detect leaflet thrombosis in asymptomatic patients. Hypoattenuation affecting motion (HAM) corresponds to SLT and is characterized by hypoattenuation leaflet thickening (HALT) concomitant of reduction in leaflet motion (RELM) evidenced by MDCT or by the elevation of the mean aortic transvalvular gradient ≥ 20 mmHg or increase more than 10 mmHg compared with baseline[6]. Up to now, clinical repercussion of these imaging findings remains unclear. Recently, special attention was given to their eventual role in the increase of thromboembolic events but also on bioprosthetic valve dysfunction and durability. Given the frequency of incidental SLT, the adequacy of current antithrombotic/antiplatelet strategies has been questioned and various ongoing trials (ATLANTIS, POPular-TAVI, ENVISAGE-TAVI, AUREA and AVATAR trials) are one the way to refine optimal strategies. Tailoring the antithrombotic therapy after TAVR is particularly challenging because the high-risk profile of this commonly elderly population leads to a significant overlap in the risk of both ischemic and bleeding events. To avoid ischemic complications, full-dose anti-coagulation (usually intravenous heparin) is administered during the TAVR procedure, and dual anti platelet therapy (DAPT) by aspirin plus clopidogrel has been the recommended antithrombotic treatment following the procedure[1-2] based on the empiric extrapolation of the percutaneous coronary intervention (PCI) experience. Current guidelines recommend the use of DAPT with aspirin and clopidogrel after TAVR to obviate the metallic stent mediated risk of thrombosis/embolization followed by long-term single antiplatelet therapy with aspirin alone, oral anticoagulant (OAC) use being restricted to patients with another indication of OAC – mainly atrial fibrillation. In the last two decades among patients undergoing PCI, several studies have emphasized that high platelet reactivity under P2Y₁₂-inhibitors has been associated with increased risk of ischemic events including stent thrombosis but also cerebrovascular events[7]. By contrast, patients with extremely low platelet reactivity were demonstrated to be at increased risk of bleeding without any further benefit in stent thrombosis[8].

In the present study, we sought to investigate (i) prevalence of HAM and HALT after TAVR detected by MDCT (ii) predictive factors of SLT (iii) impact of OAC and platelet inhibition extent as assessed by platelet reactivity index vasodilator stimulated phosphoprotein (PRI-VASP) and closure time adenosine diphosphate (CT-ADP) on SLT.

2. Materials and methods

2.1 Study Design and Patients

From August 1st 2017 to March, 31th 2018, 187 consecutive patients underwent TAVR procedure in our institution (Nouvel Hôpital Civil, Université de Strasbourg, France). The indication for TAVR and

approach were assessed by the local heart team. All participants gave their informed written consent before the procedure and agreed to the anonymous processing of their data (France 2 Registry). Patients received aspirin (75mg to 160mg) and clopidogrel (300mg for loading dose and 75mg/day for maintenance dose) before TAVR, with ongoing DAPT after the procedure for 3 months. The loading of clopidogrel was not performed when the patient was under chronic clopidogrel therapy. In patients treated with OAC, clopidogrel was not administered, and OAC and aspirin was continued for 3 months. Routinely, the OAC was discontinued 5 days prior to the procedure. CT imaging was planned at discharge. Of these patients, 90 had high resolution cardiac computer tomography at varying time intervals after TAVR. When HAM was detected, an anticoagulant therapy was beginning and a new contrast MDCT was done few months later. Ninety-seven patients didn't accomplish post-TAVR contrast MDCT because of death, severe impaired renal function (glomerular filtration rate ≤ 30 ml/min/1.73 m²) or loss of follow-up (**Figure 1**).

2.2 Study Devices and Procedures

For TAVR, the balloon-expandable Edwards SAPIEN XT or S3 prosthesis (Edwards Lifesciences, Irvine, California, United States) and the self-expandable CoreValve or Evolut-R (Medtronic, Irvine, California, United States) were used. During the procedure, 100 IU/kg of unfractionated heparin was administered to achieve an activated clotting time of 250 to 350s. At the end of the procedure, heparin was antagonized with 100 IU/kg of protamine.

2.3 Blood Samples

Whole blood samples were collected the day before and 24 hours after TAVR. Blood samples were immediately collected into a vacutainer tube, citrated, and sent to the haemostasis laboratory (EFS Alsace, France), and a platelet VASP phosphorylation analysis was performed within 48 hours. A standardized flow cytometric assay (Platelet VASP, Biocytex, Diagnostica Stago, Asnières, France) was used to assess VASP phosphorylation in all patients. VASP phosphorylation levels reflect P2Y₁₂ inhibition and are expressed as the platelet reactivity index (PRI), calculated from the median fluorescence intensity (MFI) of samples incubated with prostaglandin E1 (PGE1) or PGE1 and ADP according to the formula: $PRI = [(MFIPGE1 - MFIPGE1+ADP)/MFIPGE1] * 100$. Patients were considered to have a low platelet response to clopidogrel (low-responder) if their PRI was $>50\%$, and a normal response to clopidogrel (responder) if their PRI was $\leq 50\%$ as previously described[9]. Analysis of CT-ADP with the primary hemostasis point-of-care assay PFA-100 (Siemens Healthcare) was performed according to the manufacturer's recommendation. In the setting of TAVR, this point of care assay is mainly used as a surrogate marker of high molecular weight Von Willebrand defect.

2.4 CT Acquisition Protocol

Pre- and post- TAVI ECG-gated MDCT examinations were performed using a second or third-generation 320-row CT scanner (Aquilion ONE Vision Edition, Aquilion One Genesis, Canon Medical Systems, Japan). The aortic root CTA was acquired in volume mode using a retrospective ECG-gated acquisition and the following CT parameters: 16cm width, 100kV for pre-TAVI and 135kV for post-TAVI, gantry rotation time of 0.275s, auto-mA maxed at 300, acquisition over 1 heartbeat. Acquisition was obtained after a bolus injection of 50 to 70mL of iomeprol 400mg/mL (Iomeron®, Bracco, Italy), using an automatic power injector at a rate of 3.5mL/sec, followed by 30mL of saline chaser at a rate of 3mL/sec. The acquisition was triggered using a bolus-tracking technique with a Region of Interest (ROI) positioned in the descending thoracic aorta and a 180 Hounsfield Units (HU) threshold. Aortic valve calcium score and aortic valve annulus sizing were determined on the pre TAVR CT by one radiologist using Vitrea software in version 6.6 (Vital Imaging, USA).

CT imaging definition of subclinical leaflet thrombosis was previously defined[6]. We first began to evaluate leaflet thickening (i.e. HALT) in diastole in two reconstructed planes. In the event of HALT, maximal leaflet thickening and the number of leaflets implicated was assessed. RELM was determined

using cine reconstructions. Post TAVR CT analysis was done in a consensus reading session with 1 experienced cardiac radiologist (MO, with 12-years experience in CT) and 1 cardiologist (CJ, with 1-year experience in CT) using a dedicated workstation (Vitrea version 6.6).

2.5 Echocardiography Assessment

Transthoracic echocardiography (TTE) was done at baseline, before discharge, 1 and 12 months after TAVR in the laboratory of echocardiography of our institution (Nouvel Hôpital Civil, Université de Strasbourg, France). Prosthetic assessment was done following American Society of Echocardiography guidelines[10]. Left ventricle ejection fraction (LVEF), left ventricle dimensions, left auricle volume, mean aortic transvalvular gradient, permeability index, cardiac output, acceleration aortic time and effective surface area were reported.

2.6 Blood Collection and Laboratory Assays

Whole blood samples were collected by venepuncture the day before, 24 and 72 hours after TAVR and at discharge.

2.7 Collection of DATA

All DATA, at baseline and during the follow-up, were collected retrospectively according to the Valve Academic Research Consortium-2 criteria[11]. The primary end point of the study was to determine the prevalence of subclinical leaflet thrombosis (HAM \pm gradient elevation) according to anticoagulation and antiplatelet therapy, after TAVR in the University Hospital of Strasbourg (France). The secondary end point was to determine predictors factors of hypoattenuation affecting motion. In addition, we investigated the prevalence of HALT. In the event of HAM, antithrombotic treatment (VKA or NOACs) was started and a new CT imaging was done few months later to study their effect on the resolution of reduced leaflet motion.

2.8 Statistical Analysis

Categorical variables are expressed as numbers (%), and continuous variables are expressed as mean \pm SD or median and inter-quartile values. Differences between the groups, consisting of HAM+ vs HAM- and HALT+ vs HALT- were assessed with χ^2 tests for categorical variables. Unpaired Student's t-test was used to analyse continuous variables that showed normal distributions, and the Mann-Whitney test was used to analyse continuous variables with skewed distributions. Univariate and multivariate analysis was performed to identify independent predictors of HAM+. A p-value < 0.05 was considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, United States).

3. Results

3.1 Study Cohort

Out of 187 patients who underwent TAVR, post TAVR MDCT was obtained in 90 patients after a median interval of 114 (65-205) days. MDCT met the quality criteria to identify HAM in 85 patients and in 86 patients for HALT. The flow chart of the study is given in **Figure 1**. Normal aortic valve CT, HALT without RELM and HAM are illustrated in **Figure 2**

3.2 Hypoattenuation Affecting Motion

HAM was evidenced in 13 patients (15.3%). Among them, only 4 patients (30.7%) presented an elevation of the mean aortic transvalvular gradient ≥ 20 mmHg or increase more than 10 mmHg compared with baseline.

Figure 1. Flowchart of the study

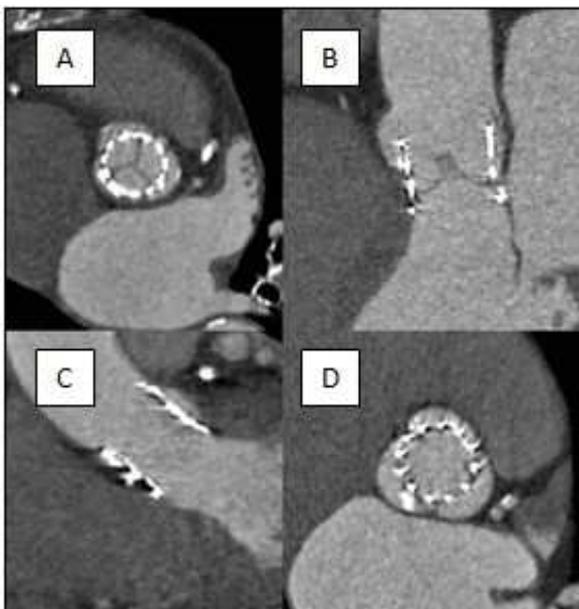
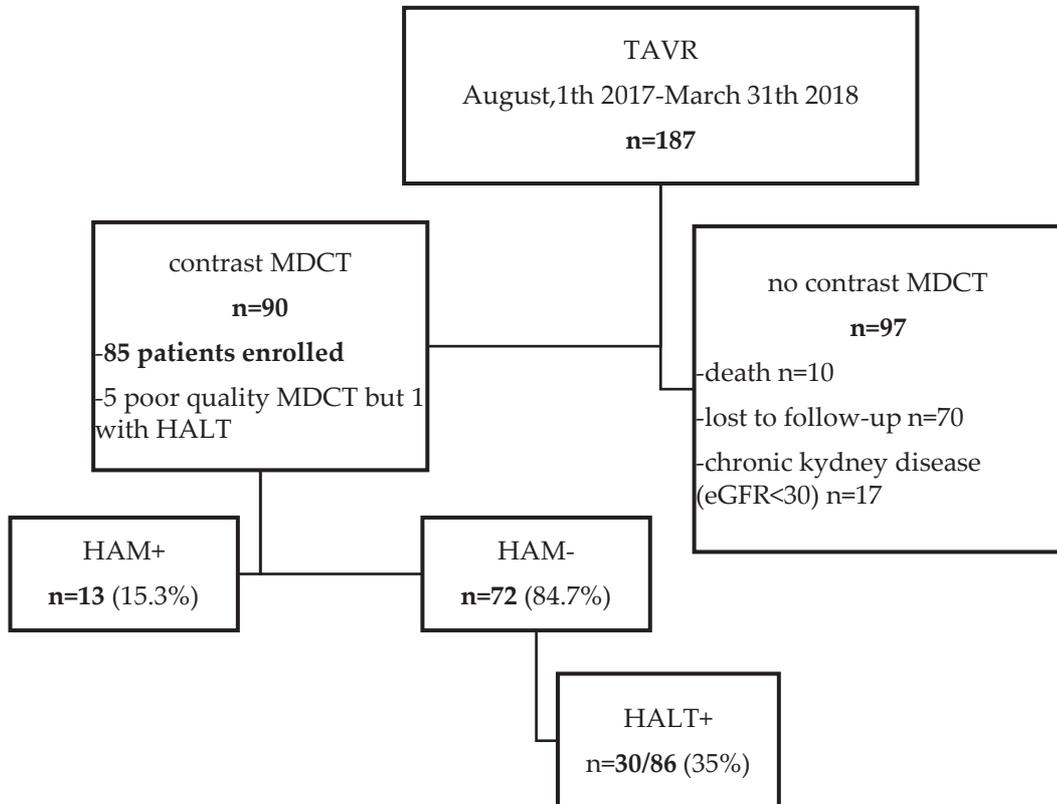


Figure 2 a. MDCT images of normal (without HALT) Edward Sapien prosthesis in diastolic (short axis A and long axis B) and in systolic (long axis C and short axis D) phases.

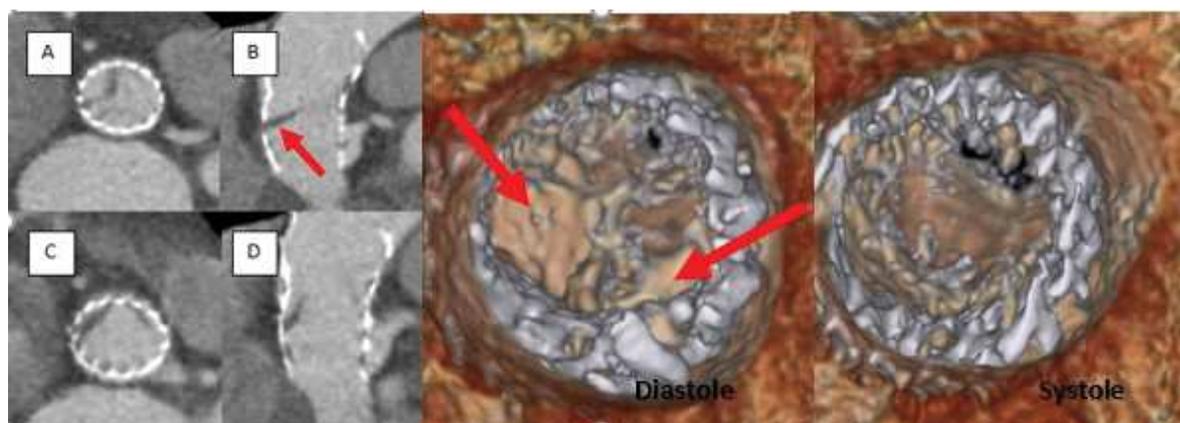


Figure 2 b. MDCT images of HALT+ (red arrow) RELM- in diastolic (short axis A, and long B axis) and in systolic (short axis C, and long axis D) phases.

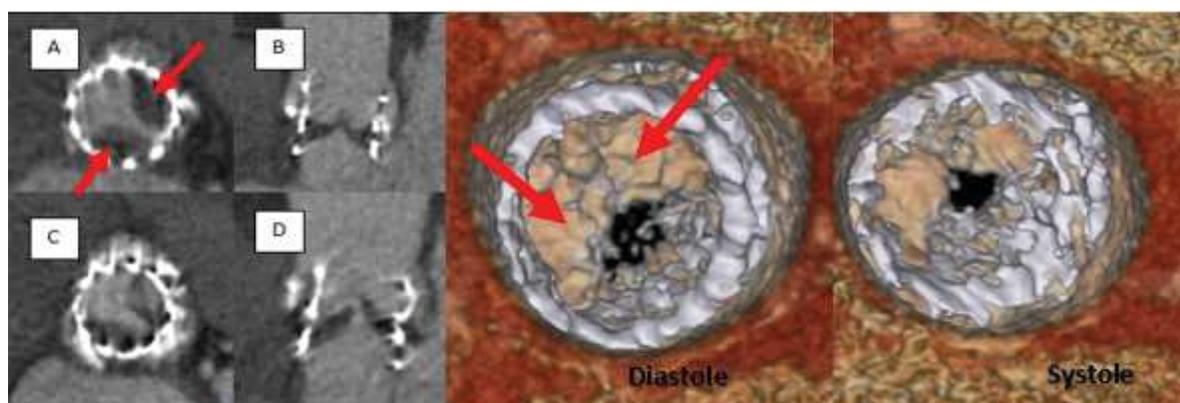


Figure 2 c. MDCT images of HAM+ prosthesis: HALT+ (red arrow) and RELM+ in diastolic (short axis A, and long axis B) and systolic (short axis C, and long axis D) phases.

The baseline clinical, echocardiographic, MDCT, procedural characteristics and biological characteristics according to HAM stratification (HAM+ and HAM-) are displayed in **Table 1** and **2**. Patients were mainly women (67.1%) of 82.1 ± 6.04 years old with STS PROM score about $4.3 \pm 3.4\%$. The mean LVEF was 56 % and the mean aortic gradient 44.8 ± 12.1 mmHg. The aortic annulus area estimated by cardiac CT was similar in the two groups (495 ± 104 vs 514 ± 154 mm² $p=0.635$). The mean Calcic Score was 2292 ± 1373 HU. TAVR was performed through transfemoral approach in 79 (92.9 %) patients and through carotid approach in 6 (7.1%) patients. There was no difference in the amount of heparin used and the ACT controlled during the procedure. Sapiens valves (71.8 %) were mainly used in this study with similar rates of implantation among groups. Post procedural evaluation of platelet inhibition by PRI-VASP (specific to P2Y₁₂ inhibition) or occlusion time by CT-ADP point of care assay (sensitive not only to P2Y₁₂ inhibition but also to several confounding factors such as von Willebrand factor, platelet count or haematocrit) did not evidenced any significant differences between groups. The proportion of HAM was 15.9% in Low Responder patients to clopidogrel (PRI-VASP > 50%) and 13.6% in Responder patients ($p = 0.530$). At hospital discharge, Hb and creatine levels were higher in HAM+ patients.

Table 9. Baseline clinical, echocardiographic and procedural characteristics.

Characteristics	Total (N= 85)	HAM- (N=72)	HAM+(N=13)	<i>p</i> - Value
Age, y	82.1 ± 6.04	82.1 ± 6.2	81.8 ± 5.6	0.919
Male sex-no (%)	28 (32.9)	23 (31.9)	5 (38.5)	0.645
BMI kg/m ²	26.8 ± 6.1	27.2 ± 6.1	24.6 ± 5.8	0.15
EuroSCORE II, %	5.2 ± 4.3	5.5 ± 4.5	3.7 ± 2.5	0.168
STS score (%)	4.3 ± 3.4	4.3 ± 3.4	4.3 ± 3.4	0.829
AF-no (%)	19 (22.6)	18 (25)	1 (8.3)	0.201
CAD-no (%)	44 (53)	37 (52.9)	7 (53.8)	0.948
CKD-no (%)	45 (52)	39 (54.2)	6 (46.2)	0.594
HTA-no (%)	69 (81.2)	59 (81.9)	10 (76.9)	0.670
History of Tabaco-no (%)	13 (15.3)	12 (16.7)	1 (7.7)	0.408
Dyslipidaemia-no (%)	53 (62.4)	45 (62.5)	8 (61.5)	0.947
Diabetes mellitus-no (%)	21 (24.7)	20 (27.8)	1 (7.7)	0.122
TTE preprocedural measurements				
LVEF, %	56.0 ± 13.2	55.9 ± 13.1	56.3 ± 14.7	0.934
LVEDD, mm	50.1 ± 8.3	50.1 ± 8.3	50.2 ± 8.9	0.965
AVAi, cm ² /m ²	0.44 ± 0.14	0.44 ± 0.1	0.44 ± 0.1	0.924
PI	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.931
MA gradient, mmHg	44.8 ± 12.1	44.8 ± 12.4	45 ± 10.2	0.698
LA volume, ml/m ²	18.3 ± 17.3	48.4 ± 17.4	48 ± 17.6	0.956
SEVi, ml/m ²	42.8 ± 13.3	42.6 ± 13.6	43.9 ± 12.8	0.736
COi ml/min/m ²	3.2 ± 1.3	3.2 ± 1.4	2.9 ± 0.6	0.508
CT preprocedural measurements				
Aortic annulus area, mm ²	499 ± 113	495 ± 104	514 ± 154	0.635
Calcic score, HU	2292 ± 1373	3034 ± 1448	2797 ± 989	0.626
Procedural characteristics				
Approach				
Transfemoral-no (%)	79 (92.9)	67 (93.1)	12 (92.3)	0.923
carotid-no (%)	6 (7.1)	5 (6.9)	1 (7.7)	0.923

Predilatation-no (%)	36 (42.4)	33 (45.8)	3 (23.1)	0.126
Valve in valve-no (%)	1 (1.2)	1 (1.4)	0 (0)	0.669
Valve				
Sapien-no (%)	61 (71.8)	50 (69.4)	11 (84.6)	0.263
CoreValve-no (%)	24 (28.2)	22 (30.6)	2 (15.4)	0.263
Size valve				
Sapien N 23 mm (%)	28 (32.9)	25 (34.7)	3 (23.1)	0.411
Sapien N 26 mm (%)	17 (20)	13 (18.1)	4 (30.8)	0.292
Sapien N 29 mm (%)	15 (17.6)	12 (16.7)	3 (23.1)	0.577
CoreValve N 23 mm (%)	2 (2.4)	2 (2.8)	0 (0)	0.543
CoreValve N 26 mm (%)	8 (9.4)	7 (9.7)	1 (7.7)	0.818
CoreValve N 29 mm (%)	10 (11.8)	9 (12.5)	1 (7.)	0.62
CoreValve N 31 mm (%)	1 (1.2)	1 (1.4)	0 (0)	0.669
CoreValve N 34 mm (%)	3 (3.5)	2 (2.8)	1 (7.7)	0.377
Total Procedure time, min	77.5 ± 26.2	78.2 ± 27.5	73.6 ± 17.1	0.593
Predilatation	36 (42.4)	33 (45.8)	3 (23.1)	0.126
Heparin, mg	232 ± 101	254 ± 110	111 ± 37	0.656
ACT, sec	277 ± 90	283 ± 94	240 ± 57	0.148

Abbreviations: HAM hypoattenuation affecting motion, BMI body mass index, AF atrial fibrillation, CAD coronary artery disease, CKD chronic kidney disease (creatinine >150 µmol/L), TTE transthoracic echocardiography, LVEF left ventricle ejection function, AVAi aortic valve area index, PI permeability index, MA mean aortic, LA left auricle, SEVi stroke ejection volume index, CO cardiac output index, AAT aortic acceleration time, HU Hounsfield units.

Table 2 Biological characteristics.

	Total (N= 85)	HAM- (N=72)	HAM+ (N=13)	p-Value
Hb, g/dL				
Baseline	12.4 ± 2.2	12.2 ± 2.0	13.0 ± 1.6	0.245
Post TAVR	10.14 ± 1.6	9.9 ± 1.5	11.1 ± 1.3	0.015
Creatinine, µmol/L				
Baseline	113.9 ± 131.5	112.7 ± 133.9	121.2 ± 121.5	0.831

At discharge	104.7 ± 109.3	94.5 ± 74.3	160 ± 216.5	0.043
CT-ADP, s				
Baseline	221.2 ± 77.7	218.6 ± 76.9	235.8 ± 86.4	0.499
Post TAVR	149.1 ± 73	147.2 ± 72.0	158.5 ± 79.8	0.769
VASP, %				
Post TAVR	66.9 ± 18.4	68.0 ± 16.9	61.8 ± 24.6	0.274
PRI-VASP > 50%	63 (82.9)	53 (84.1)	10 (76.9)	0.530

Abbreviations: HAM hypoattenuation affecting motion, Hb Haemoglobin, CT-ADP closure time adenosine diphosphate, PRI-VASP platelet reactivity index vasodilator stimulated protein

At hospital discharge, data concerning type of anti-thrombotic therapy are summarised in **Table 3**. The prevalence of HAM was lower among patients receiving OAC (only 1 patient was on VKA [7.7%], $p=0.012$) than among patients treated by DAPT (12 [92.3%] of 13 $p=0.005$). By multivariable analysis, lack of OAC and high haemoglobin (Hb) levels were the sole independent predictors of HAM occurrence. By contrast, no impact of PRI-VASP or CT-ADP on HAM could be demonstrated (**Table 4**). The distribution of occlusion time measured by the CT-ADP and platelet inhibition by PRI-VASP, according to the occurrence of HAM are represented **Figure 3** and **4**.

In presence of subclinical leaflet thrombosis, DAPT was switched in anticoagulation treatment (VKA or NOACs). Among these 13 patients, follow-up MDCT could only be obtained in 4 patients, 3 to 9 months later. In all 4 cases, it showed a complete regression of HAM after full anticoagulation.

Table 3 HAM according OAC.

	Total (N= 85)	HAM- (N=72)	HAM+ (N=13)	<i>p</i> - Value
Antithrombotic treatment before TAVR				
Platelet therapy-no (%)	42 (49.4)	33 (45.8)	9 (69.2)	0.12
OAC-no (%)	29 (34.1)	28 (38.9)	1 (7.7)	0.029
Antithrombotic treatment at discharge				
DAPT-no (%)	48 (56.5)	36 (50)	12 (92.3)	0.005
OAC-no (%)	33 (38.8)	32 (44.4)	1 (7.7)	0.012

Abbreviations: HAM hypoattenuation affecting motion, OAC oral anticoagulant, DAPT dual platelet therapy

Table 4 Predictors of HAM.

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	<i>p</i> - Value	HR	95% CI	<i>p</i> - Value
Age	0.995	0.903- 1.096	0.917			
Male sex	1.332	0.392- 4.520	1.332			
EuroSCORE II	0.829	0.646- 1.063	0.829			
Diabetes mellitus	0.217	0.026- 1.777	0.154			
BMI	0.906	0.795- 1.032	0.138			
Sapient 3	2.420	0.495- 11.842	0.275			
Total procedure time	0.992	0.965- 1.020	0.589			
HNF	0.993	0.973- 1.014	0.526			
Predilatation	0.355	0.090- 1.397	0.138			
Lack of OAC at discharge	10.154	1.253- 82.528	0.030	12.130	1.394- 150.582	0.028
Creatinine at discharge	1.004	0.999- 1.008	0.092			
CT-ADP	1.002	0.994- 1.010	0.611			
PRI-VASP > 50%	0.629	0.147- 2.699	2.699			
Hb at discharge	1.730	1.101- 2.719	0.017	1.887	1.148- 3.104	0.012

Abbreviations: HAM hypoattenuation affecting motion, HR hazard ratio, CI confidence interval, BMI body mass index, CT-ADP closure time adenosine diphosphate, PRI-VASP platelet reactivity index-vasodilator stimulated phosphoprotein, Hb haemoglobin.

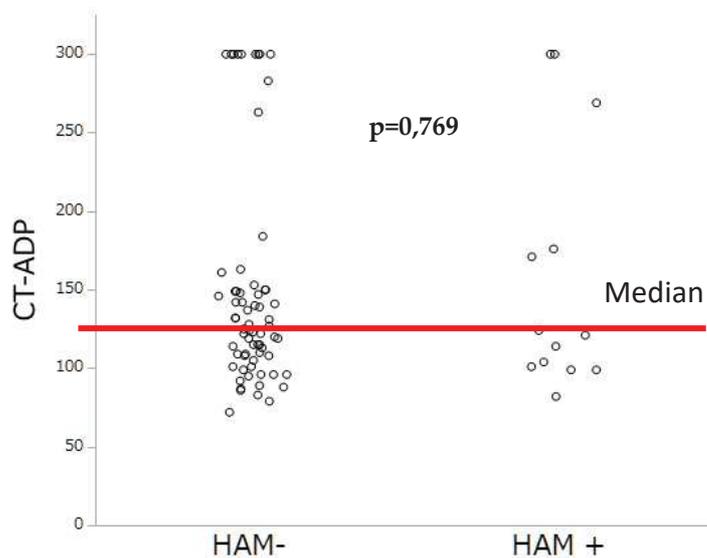
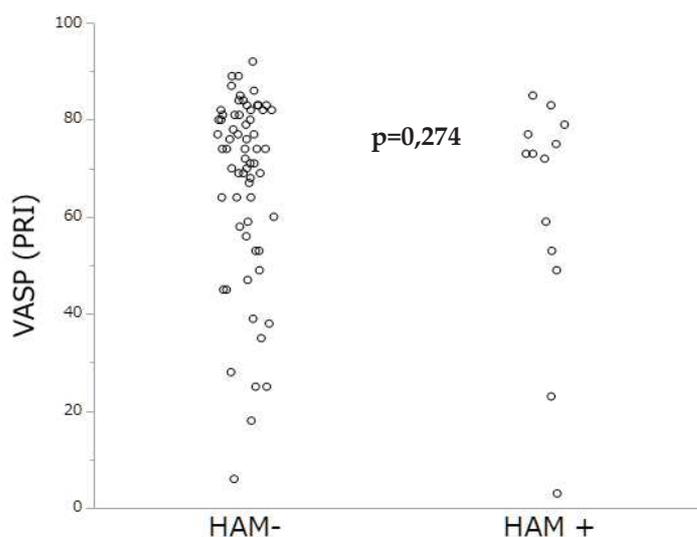
Figure 3 Occlusion time by CT-ADP according to the occurrence of HAM.

Figure 4 Platelet inhibition by PRI-VASP according to the occurrence of HAM.

TTE 30 days and one-year follow-up are represented in **Table 5**. There was no significant difference between the two groups at 1 month in term of mean aortic valve gradient (10.9 ± 5.6 vs 12.6 ± 6.1 mmHg; $p=0.327$), index Aortic Valve Area (1.06 ± 0.3 vs 1.1 ± 0.3 cm²/m²; $p=0.654$) and Aortic Acceleration Time (79 ± 20 vs 80 ± 21 m/s; $p=0.80$). The mean aortic valve gradient was 11.2 ± 5.7 mmHg.

Table 5 HAM at 30-Day and 1-Year follow-up.

	Total (N= 70)	HAM- (N=58)	HAM+ (N=12)	<i>p</i> -Value
Mortality-no (%)	1 (1.4)	1 (1.7)	0 (0)	0.647
MACE+ Bleeding complications-no (%)	6 (8.7)	4 (7.0)	2 (16.7)	0.281
Strokes and TIA-no (%)	4 (5.8)	3 (5.3)	1 (8.3)	0.679
Bleeding-no (%)	3 (4.4)	2 (3.5)	1 (9.1)	0.409
New Hospitalisation-no (%)	32 (45.7)	25(43.1)	7 (58.3)	0.335
Heart failure-no (%)	9 (12.9)	8 (13.8)	1 (8.3)	0.607
AF-no (%)	4 (5.8)	3 (5.3)	1 (8.3)	0.679
TTE 30 Day after TAVR				
LVEF, %	58.1 ± 10.3	58.2 ± 10.6	57.7 ± 8.9	0.879
MA valve gradient, mmHg	11.2 ± 5.7	10.9 ± 5.6	12.6 ± 6.1	0.327
PI	0.54 ± 0.2	0.54 ± 0.1	0.49 ± 0.2	0.262
Index AVA, cm ² /m ²	1.06 ± 0.3	1.06 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.654

AAT, m/s	79 ± 20	79 ± 20	80 ± 21	0.800
SEVi, ml/m ²	46.4 ± 13	45,6 ± 13	51.2 ± 10	0.145
Index Cardiac output ml/min/m ²	3.6 ± 1.5	3.7 ± 1.6	3.4 ± 0.9	0.603
TTE post TAVR -1 year				
LVEF, %	58.6 ± 8.6	58.1 ± 9.0	60.7 ± 6.6	0.432
MA valve gradient, mmHg	10.9 ± 5.5	10.8 ± 5.7	11.5 ± 5.0	0.75
PI	0.53 ± 0.2	0.53 ± 0.1	0.55 ± 0.2	0.643
AVAi, cm ² /m ²	0.99 ± 0.3	0.98 ± 0.3	1.06 ± 0.5	0.79
AAT, m/s	77.9 ± 15.5	77.7 ± 15.7	79.6 ± 15.7	0.805
SEVi, ml/m ²	43.9 ± 10.0	44.3 ± 10.0	42.5 ± 10.9	0.702
COi ml/min/m ²	3.2 ± 1.1	2.9 ± 1.0	3.9 ± 1.1	0.045

Abbreviations: HAM hypoattenuation affecting motion, MACE major adverse cardiac events, TIA transient ischemic attack, AF atrial fibrillation, TTE transthoracic echocardiography, LVEF left ventricle ejection function, AVAi aortic valve area index, PI permeability index, MA mean aortic, LA left auricle, SEVi stroke ejection volume index, CO cardiac output index, AAT aortic acceleration time

Clinical follow-up was obtained in 70 patients. One-year mortality, major adverse cardiac events (MACE) and bleeding events were comparable between the two groups. Likewise, stroke events were not higher in HAM+ patients. Altogether, in this cohort of limited size, non-significant impact of HAM on adverse outcome could be established (**Table 5**).

3.3 Hypoattenuation Leaflet Thickening

MDCT quality enabled HALT assessment in 86 patients. HALT without RELM were evidenced in 30 patients (35%). The clinical, echocardiographic, MDCT, biological and procedural characteristics for the two groups (HALT+ and HALT-) are shown in Table 6. There was no significant difference between the 2 groups, especially in term of OAC and antiplatelet therapy at discharge.

Table 6 Clinical baseline, echocardiographic, biological and procedural characteristics for HALT.

Characteristics	Total (N= 86)	HALT- (N=56)	HALT+ (N=30)	p-Value
Age, y	82.1 ± 6.02	81.9 ± 6.7	82.5 ± 4.5	0.651
Male sex-no (%)	28 (32.6)	16 (28.6)	12 (40)	0.281
BMI kg/m ²	26.8 ± 6.1	27.6 ± 6.2	25.2 ± 5.6	0.083
EuroSCORE II, %	5.5 ± 4.7	5.7 ± 4.7	4.9 ± 4.8	0.47

AF-no (%)	19 (22.4)	13 (23.2)	6 (20.7)	0.791
CAD-no (%)	45 (53.6)	29 (52.7)	16 (55.2)	0.831
CKD-no (%)	46 (53.5)	31 (55.4)	15 (50)	0.635
HTA-no (%)	70 (81.4)	46 (82.1)	24 (80)	0.808
History of Tabaco-no (%)	13 (15.1)	10 (17.9)	3 (10)	0.332
Dyslipidaemia-no (%)	54 (62.8)	35 (62.5)	19 (63.3)	0.939
Diabetes mellitus-no (%)	21 (24.4)	15 (26.8)	6 (20)	0.485
TTE preprocedural measurements				
LVEF, %	56.13	55.9 ± 12.7	56.5 ± 14.2	0.864
LVEDD, mm	50.1 ± 8.3	49.6 ± 8.7	51.1 ± 7.4	0.452
AVAi, cm ² /m ²	0.44 ± 0.1	0.44 ± 0.2	0.44 ± 0.1	0.882
PI	0.2 ± 0.05	0.2 ± 0.05	0.19 ± 0.04	0.434
MA gradient, mmHg	44.8 ± 12.0	44.6 ± 13.0	45.1 ± 10.1	0.861
LA volume, ml/m ²	48.6 ± 17.3	47.1 ± 17.9	51.3 ± 16.4	0.321
SEVi, ml/m ²	42.9 ± 13.3	43.4 ± 13.7	42.1 ± 12.8	0.687
COi ml/min/m ²	3.2 ± 1.2	3.2 ± 1.1	3.2 ± 1.5	0.793
CT preprocedural measurements				
Aortic annulus area, mm ²	498.3 ± 112	494.6 ± 98	502.8 ± 123	0.790
Calcic score, HU	2991 ± 1376	3126 ± 1608	2513 ± 981	0.404
Procedural characteristics				
Approach				
Transfemoral-no (%)	80 (93)	51 (91.1)	29 (96.7)	0.332
Carotid- no (%)	6 (7)	5 (8.9)	1 (3.3)	0.332
Valve in valve procedure-no (%)	2 (2.3)	1 (1.8)	1 (3.3)	0.65
Valve				
Sapien-no (%)	61 (70.9)	38 (67.9)	23 (76.7)	0.391
CoreValve-no (%)	25 (29.1)	18 (32.1)	7 (23.3)	0.391
Size valve				
Sapien N 23 mm (%)	28 (32.6)	21 (37.5)	7 (23.3)	0.181

Table 6. Follow

Sapien N 26 mm (%)	17 (19.8)	9 (16.1)	8 (26.7)	0.24
Sapien N 29 mm (%)	15 (17.4)	8 (14.3)	7 (23.3)	0.292
CoreValve N 23 mm (%)	3 (3.5)	2 (3.6)	1 (3.3)	0.954
CoreValve N 26 mm (%)	8 (9.3)	5 (8.9)	3 (10)	0.87
CoreValve N 29 mm (%)	10 (11.6)	7 (12.5)	3 (10)	0.73
CoreValve N 31 mm (%)	1 (1.2)	1 (1.8)	0 (0)	0.462
CoreValve N 34 mm (%)	3 (3.5)	2 (3.6)	1 (3.3)	0.954

Abbreviations: HAM hypoattenuation affecting motion, BMI body mass index, AF atrial fibrillation, CAD coronary artery disease, CKD chronic kidney disease (creatinine >150 $\mu\text{mol/L}$), TTE transthoracic echocardiography, LVEF left ventricle ejection function, AVAi aortic valve area index, PI permeability index, MA mean aortic, LA left auricle, SEVi stroke ejection volume index, CO cardiac output index, AAT aortic acceleration time, OAC oral anticoagulant, DAPT dual antiplatelet therapy, Hb haemoglobin, CT-ADP closure time adenosine diphosphate, VASP vasodilator stimulated protein.

Platelet inhibition assessed by PRI-VASP and closure time by CT-ADP did not differ significantly between patients with and without HALT (**Figure 5 and 6**).

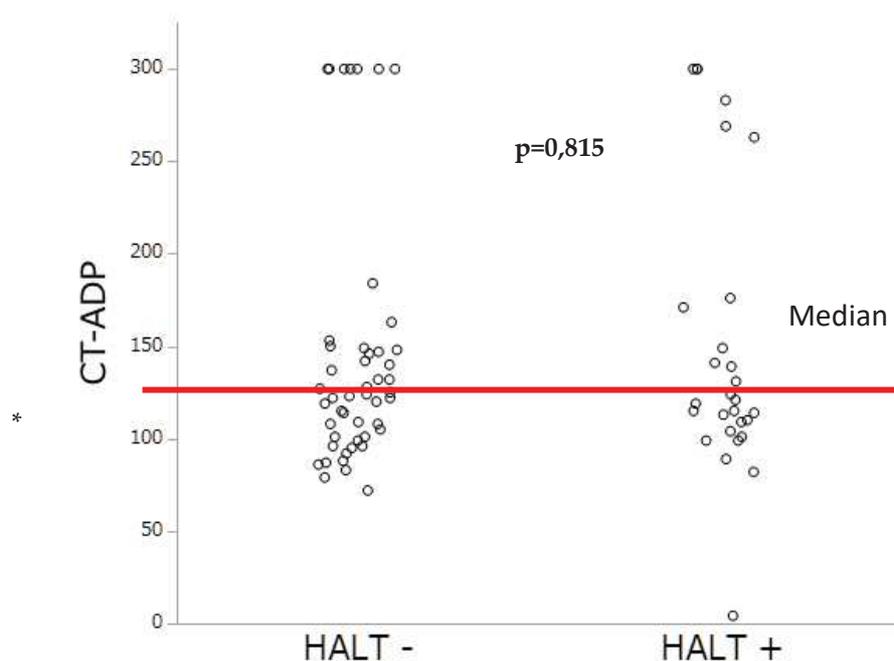
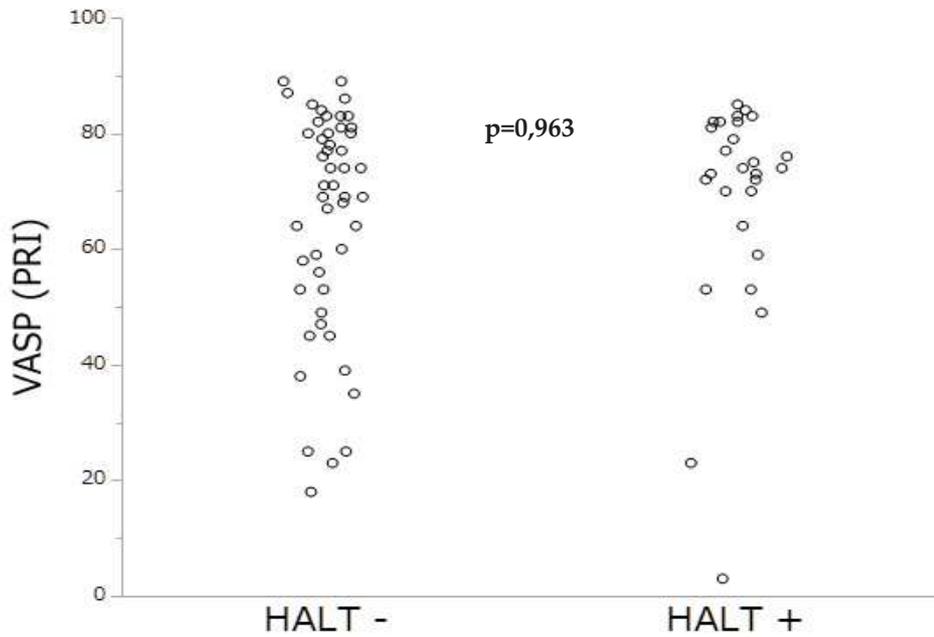
Figure 5 Occlusion time by CT-ADP according to the occurrence of HALT.

Figure 6 Occlusion time by VASP according to the occurrence of HALT.

The one-year follow-up stratified by HALT is summarized **Table 7**. No significant differences among patient's subset could be evidenced at one-year follow-up.

Table 7 HALT at 30-Day and 1 year Follow up.

	Total (N= 70)	HALT- (N=46)	HALT+(N=24)	<i>p</i> -Value
Mortality-no (%)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0)	0.471
MACE + Bleeding complications-no (%)	7 (10)	4 (8.7)	3 (12.5)	0.568
Strokes and TIA-no (%)	4 (5.7)	3 (6.5)	1 (4.2)	0.697
Bleeding-no (%)	4 (5.8)	1 (2.2)	3 (13)	0.015
New Hospitalisation-no (%)	33 (46.5)	18 (39.1)	15 (60)	0.121
Heart failure-no (%)	10 (14.1)	6 (13)	4 (16)	0.777
AF-no (%)	5 (7.1)	2 (4.4)	3 (12)	0.089
TTE post TAVR characteristic (D 30)				

LVEF, %	58.2 ± 10.3	58.6 ± 10.8	57.4 ± 9.5	0.598
Mean aortic valve gradient, mmHg	11.1 ± 5.5	10.9 ± 5.4	11.6 ± 5.7	0.57
PI	0.54 ± 0.15	0.56 ± 0.15	0.50 ± 0.15	0.08
Index aortic valve area, cm ² /m ²	1.06 ± 0.3	1.06 ± 0.3	1.05 ± 0.4	0.878
AAT, m/s	79.1 ± 19.9	79.9 ± 20.7	77.4 ± 18.6	0.606
SEVi, ml/m ²	46.2 ± 13.2	45.3 ± 13.2	48.01 ± 12.8	0.402
Index Cardiac output ml/min/m ²	3.6 ± 1.5	3.7 ± 1.6	3.4 ± 1.3	0.553
TTE post TAVR -1 year				
LVEF, %	58.6 ± 8.6	57.7 ± 9.7	60.2 ± 5.9	0.367
MA valve gradient, mmHg	10.9 ± 5.5	11 ± 5.8	10.8 ± 5.1	0.911
PI	0.53 ± 0.14	0.52 ± 0.14	0.55 ± 0.17	0.653
AVAi, cm ² /m ²	0.99 ± 0.34	0.98 ± 0.34	1.01 ± 0.35	0.832
AAT, m/s	77.9 ± 15.5	76.7 ± 15.5	80.8 ± 15.6	0.46
SEVi, ml/m ²	43.9 ± 10	49 ± 9.5	41 ± 10.5	0.224
COi ml/min/m ²	3.2 ± 1.1	3.1 ± 1	3.2 ± 1.1	0.801

Abbreviations: MACE major adverse cardiac events, TIA transient ischemic attack, AF atrial fibrillation, TTE transthoracic echocardiography, LVEF left ventricle ejection function, AVAi aortic valve area index, PI permeability index, MA mean aortic, LA left auricle, SEVi stroke ejection volume index, CO cardiac output index, AAT aortic acceleration time

4. Discussion

4.1 Main Results

The current report drawn from a cohort of 90 patients is among the first study to specifically evaluate the impact of platelet inhibition extent on the occurrence of subclinical leaflet thrombosis detected by MDCT. The salient results of the present study are as follows 1) sub-clinical leaflet thrombosis is observed in a sizeable proportion of TAVR patients (15%) after a median follow up of 114 (65-205) days; 2) Lack of oral anticoagulant together with elevated Hb levels were evidenced as independent predictors of subclinical leaflet thrombosis; 3) occurrence of subclinical leaflet thrombosis was independent of the extent of platelet inhibition as measured by the PRI-VASP or the CT-ADP assay; 4) No impact of subclinical leaflet thrombosis on clinical events could be established. Altogether, our findings suggest the main importance of OAC therapy in the prevention of subclinical leaflet thrombosis independently of platelet inhibition extent. The prevalence of HAM reported in the present study (15%), is consistent with recent data from SAVORY and RESOLVE large observational registries in which TAVR reduced leaflet motion could be evidenced in 11.9% of the cohort[12]. In TAVR, important variations in the occurrence of SLT have been recently underlined, depending in

part on the criteria used and the quality of MDCT acquisition. In the report by Sondergaard[13], HALT was evidenced in 38.1% and complete HAM in 20.2% after 140 days. By contrast, other investigators have reported lower HALT rates ranging from 4% (Leetmaa T, *Circ Cardiovasc Interv.* 2015[14]), 7% (Hansson NC, *JACC* 2016[15]) to 10.3% (Pache G, *Eur Heart J.* 2016[16]). Of particular interest, recent data have underlined that leaflet thrombosis occurred more frequently in transcatheter bioprosthetic valves than surgical ones[12].

The study of mechanisms involved in thrombus formation during TAVR is far beyond the scope of the present study. Among various hypothesis, it is likely that the thrombus formation is the result of complex interplay involving calcifications, native anatomy, hemodynamic, flow stasis, haemostatic factors, procedural factors and valve type. Interaction between the prosthetic valve consisting in a metallic stent frame and three biologics leaflets, into a native or bioprosthetic (valve in valve) aortic valve, would create a new anatomic geometry characterized by modifications of shear stress regimen and turbulence. It is likely that the formation of a neosinus (region between the native and transcatheter aortic valve leaflet) favouring blood stasis would provide an ideal reservoir for thrombus formation. Moreover, exposure of procoagulant factors by the native valve (including tissue factor or procoagulant microparticles) may contribute to trigger thrombotic process. As pointed at by Midha et al[17] supra annular position of the neosinus may reduce thrombotic potential owing to the reduction of blood stasis. Another important factor relies on the under expansion of the prosthesis as underlined in Sapiens 3 valves or in autopsy studies[18]. Moreover, the possible contribution of valve injury mediated by balloon valvuloplasty or inflammatory response in thrombus onset remains to be determined[19]. Others authors have suggested that the structure composition of the valves may play a differential role in thrombus formation. Whilst CoreValve porcine pericardium valve has nickel and titanium alloy, Edward Sapien bovine pericardium valve has polyethylene terephthalate skirt and cobalt chromium stent, that could trigger allergic reaction, IgE antibodies formation and coagulation cascade[20]. Finally, the contribution of paravalvular leak as a main determinant of platelet activation has recently be underlined[21].

As extensively demonstrated in PCI, we sought to investigate whether impaired platelet inhibition evaluated either by PRI-VASP or by CT-ADP could contribute to subclinical leaflet thrombosis. In TAVR, we have previously demonstrated that prolonged CT-ADP (> 180 s) is not only a marker or paravalvular leakage (through enhanced proteolysis of high molecular weight von Willebrand factors) but constitute also an integrate marker of enhanced periprocedural and late bleeding risk[22-23]. In our hand no impact of impaired platelet inhibition of HAM and HALT phenomenon could be established. This result is consistent with recent study from Nührenberg et al[24], which didn't find significant association between the occurrence of HALT and impaired platelet inhibition assessed by ADP test. In the present study the median CT-ADP was 124 AU which is comparable with data from Nührenberg and co-workers but also with those from patients with coronary artery disease[7]. Altogether, our finding suggests that development of bioprosthetic valve thrombosis is mainly platelet independent, consistent with a primary role of contact phase activation, more likely to be targeted by OAC.

Among various factors possibly involved in the development of SLT, converging evidences have highlighted a key role of anticoagulant therapy in the prevention or treatment of silent valve thrombosis. In the RESOLVE and SAVORY registries, subclinical leaflet thrombosis was less frequent among patients treated by OAC (4%) than among patients receiving DAPT (15%). In this report, SLT resolved in all patients receiving anticoagulant either VKA or NOACS whereas it persisted in 91% of patients under anti platelet therapy alone. Similarly, in our experience, HAM could only be evidenced in 7.7% patients under OAC. Multivariable analysis confirmed the independent association between lack of OAC at hospital discharge and HAM phenomenon. Accordingly, in larger registry by Hansson[15] and co-workers lack of warfarin treatment was also pointed at an independent predictor of valve thrombosis. To date, important controversies remain on the impact of valve thrombosis on aortic valve pressure gradients, valve deterioration and adverse clinical outcomes. In the present

report, mean aortic gradient at 30 days and one-year follow-up were not significantly different among groups. However, significant elevation of the mean aortic transvalvular gradient could be evidenced in 4 HAM patients (30.7%). Accordingly, in the report by Chakravarty[12] an increase in aortic valve gradient could be evidenced in 14% of patients with subclinical leaflet thrombosis. Other authors have emphasized the view that the treatment with OAC leads not only to regression of valve thickening but also on changes in transvalvular pressure gradients[25]. In the setting of TAVR, the question of valve durability remains of paramount importance. On a pathophysiological point of view, it is likely that endothelial damage, subsequent thrombosis may contribute to the infiltration of inflammatory cells within the valvular tissue leading to adverse remodelling and deterioration. Consistent with this paradigm, recent pathological analysis of 23 explanted transcatheter heart valves has underlined the existence of a time-dependent degeneration of heart valve consisting of thrombus formation, endothelial hyperplasia, fibrosis, tissue remodelling, proteinase expression and calcification[26]. In line with this view, registry data from a cohort of 1521 TAVI patients has elegantly depicted that the rate of valve deterioration, as assessed by elevation in mean transvalvular gradient was 2.8% at one year following TAVR. Of paramount importance, the absence of anticoagulation therapy at discharge was evidenced as a key factor of valve deterioration, together with valve in valve procedure and the use of small 23 mm valve[27]. Although the contribution of confounding factors is difficult to delineate precisely in a prospective registry, (OAC is mainly given in AF patients, AF could lead to gradient underestimation and subsequently could underestimate valve deterioration in OAC receiving patients), those findings suggest that OAC are of paramount importance in the development of valve deterioration over time.

Another crucial issue relies on the clinical impact of valve thrombosis on thromboembolic events. Pioneering work by Chakravarty[12] has suggested that SLT was associated with increased rates of transient ischemic attack (TIA). Conversely, in a large registry comprising 754 patients (among them 120 patients with valve thrombosis), no differences in overall mortality, and stroke/TIA rates could be demonstrated after a 406-day follow-up. However, it should be emphasized that rates of stroke/TIA were surprisingly extremely low (<2%) for a TAVR population[28] and probably reflect German policy characterized by a more liberal use of TAVR implantation including lower risk patients. By contrast, insights from the US FDA MAUDE database has highlighted that leaflet thrombosis is associated with adverse outcomes including stroke, cardiogenic shock and death[29].

The definition of optimal antithrombotic therapies during TAVR remains a matter of important controversies. Whereas the frequency of subclinical leaflet thrombosis and the possible link between SLT and valve deterioration advocate for a liberal use of OAC, safety concerns and the assessment of bleeding events remains key elements when prescribing OAC. Several groups including ours have recently underlined the paramount importance of bleeding events that significantly out weighted ischemic ones[23-30]. Of major importance, late bleeding is considered a main determinant of adverse outcome in the frail TAVR population. Ongoing trials (ATLANTIS trial NCT02943785, POPular-TAVI trial NCT02247128, ENVISAGE-TAVI trial NCT02943785, AUREA trial NCT01642134 and AVATAR trial NCT02735902) will provide important insights on the efficacy but also safety profile of OAC including NOACS. However, alerting signal was very recently provided by the GALILEO trial which was prematurely halted. In this study, RIVAROXABAN, a Xa inhibitor was associated with greater risk of all-cause mortality, thromboembolic events and bleeding in TAVR patients.

Study Limitations

Several limitations should be taken into account in the interpretation of the data (i) even HAM and HALT are considered as a surrogate marker of SLT, pathological evidences for SLT could not be assess (ii) antithrombotic therapy was not randomized (iii) CKD patients with eGFR < 30ml/min/1.73m² were excluded from the analysis (iv) timing between the two MDCT was not standardized (v) follow-up was only obtained in 70 (82% patients), (vi) given the limited size of the cohort, analysis should be interpreted with caution and the findings viewed as exploratory and hypothesis generating.

5. Conclusions

SLT is evidenced in a sizeable proportion of patients treated by TAVR and is mainly determined the lack of anticoagulant therapy. Conversely, no impact of platelet inhibition extent on SLT could be evidenced. Ongoing randomized prospective studies are on the way to refine optimal antithrombotic strategy after TAVR.

Author Contributions:

Conceptualization, Olivier Morel; Data curation, Charline Jimenez; Formal analysis, Olivier Morel; Funding acquisition, Charline Jimenez; Investigation, Charline Jimenez, Mickael Ohana, Benjamin Marchandot, Marion Kibler, Adrien Carmona, Marilou Peillex, Joe Heger, Antonin Trimaille, Kensuke Matsushita, Antje Reydel, Sebastien Hess, Laurence Jesel, Patrick Ohlmann and Olivier Morel; Methodology, Charline Jimenez and Olivier Morel; Project administration, Olivier Morel; Supervision, Olivier Morel; Validation, Olivier Morel; Writing – original draft, Charline Jimenez; Writing – review & editing, Olivier Morel.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We acknowledge the assistance of M. Ohana in CT analyzing and K. Matsushita in proofreading the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Falk V, Holm PJ, Jung B, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):252-289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011
3. Ranasinghe M, Peter K, McFadyen J. Thromboembolic and Bleeding Complications in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights on Mechanisms, Prophylaxis and Therapy. *J Clin Med*. 2019;8(2):280. doi:10.3390/jcm8020280
4. Gilard M, Eltchaninoff H, Donzeau-Gouge P, et al. Late Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(15):1637-1647. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.747
5. Rashid HN, Brown AJ, McCormick LM, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter Aortic Valve Replacement Detected by Multidetector Computed Tomography — A Review of Current Evidence —. *Circ J*. 2018;82(7):1735-1742. doi:10.1253/circj.CJ-17-1363
6. Jilaihawi H, Asch FM, Manasse E, et al. Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(4):461-470. doi:10.1016/j.jcmg.2017.02.005
7. Giustino G, Redfors B, Kirtane AJ, et al. Platelet Reactivity and Risk of Ischemic Stroke After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(13):1277-1286. doi:10.1016/j.jcin.2018.01.263

8. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and Update on the Definition of On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate Associated With Ischemia and Bleeding. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2261-2273. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.101
9. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y₁₂-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762-1771. doi:10.1093/eurheartj/ehv104
10. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves With Echocardiography and Doppler Ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(9):975-1014. doi:10.1016/j.echo.2009.07.013
11. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document†. *Eur Heart J*. 2012;33(19):2403-2418. doi:10.1093/eurheartj/ehs255
12. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *The Lancet*. 2017;389(10087):2383-2392. doi:10.1016/S0140-6736(17)30757-2
13. Søndergaard L, De Backer O, Kofoed KF, et al. Natural history of subclinical leaflet thrombosis affecting motion in bioprosthetic aortic valves. *Eur Heart J*. 2017;38(28):2201-2207. doi:10.1093/eurheartj/ehx369
14. Leetmaa T, Hansson NC, Leipsic J, et al. Early Aortic Transcatheter Heart Valve Thrombosis: Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Multidetector Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(4). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001596
15. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(19):2059-2069. doi:10.1016/j.jacc.2016.08.010
16. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J*. 2016;37(28):2263-2271. doi:10.1093/eurheartj/ehv526
17. Midha PA, Raghav V, Sharma R, et al. The Fluid Mechanics of Transcatheter Heart Valve Leaflet Thrombosis in the Neosinus. *Circulation*. 2017;136(17):1598-1609. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029479
18. Mangione FM, Jatene T, Gonçalves A, et al. Leaflet Thrombosis in Surgically Explanted or Post-Mortem TAVR Valves. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(1):82-85. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.009
19. Amahzoune B, Bruneval P, Allam B, Lafont A, Fabiani J-N, Zegdi R. Traumatic leaflet injury during the use of percutaneous valves: a comparative study of balloon- and self-expandable valved stents. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(3):488-493. doi:10.1093/ejcts/ezs359
20. Kounis NG, Grapsas N, Soufras GD, Lianas D, Patsouras N, Hahalis G. Clinical and subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves: A manifestation of Kounis syndrome? *Int J Cardiol*. 2016;214:86-87. doi:10.1016/j.ijcard.2016.03.130

21. Fateh-Moghadam S, Voesch S, Htun P, et al. Platelet activation is less enhanced in the new balloon expandable Edwards Sapien 3 valve compared to its predecessor model (Edwards Sapien XT). *Thromb Haemost.* 2016;115(01):109-116. doi:10.1160/TH15-03-0267
22. Kibler M, Marchandot B, Messas N, et al. CT-ADP Point-of-Care Assay Predicts 30-Day Paravalvular Aortic Regurgitation and Bleeding Events following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Thromb Haemost.* 2018;118(05):893-905. doi:10.1055/s-0038-1639352
23. Kibler M, Marchandot B, Messas N, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2139-2148. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.2143
24. Nührenberg TG, Hromek J, Kille A, et al. Impact of On-Clopidogrel Platelet Reactivity on Incidence of Hypoattenuated Leaflet Thickening After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(1):12-18. doi:10.1016/j.jcin.2018.08.008
25. Ruile P, Jander N, Blanke P, et al. Course of early subclinical leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation with or without oral anticoagulation. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(2):85-95. doi:10.1007/s00392-016-1052-3
26. Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, et al. Transcatheter Aortic Heart Valves. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):135-145. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.028
27. Del Trigo M, Muñoz-Garcia AJ, Wijesundera HC, et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(6):644-655. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.097
28. Ruile P, Minners J, Breitbart P, et al. Medium-Term Follow-Up of Early Leaflet Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(12):1164-1171. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.006
29. Hafiz AM, Kalra A, Ramadan R, et al. Clinical or Symptomatic Leaflet Thrombosis Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights from the U.S. FDA MAUDE Database. *Struct Heart.* 2017;1(5-6):256-264. doi:10.1080/24748706.2017.1366086
30. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, et al. Incidence, Predictors, and Prognostic Impact of Late Bleeding Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):2605-2615. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.052



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

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 : JIMENEZPrénom : Charles

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une oeuvre 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 10/09/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.