

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° 205

THESE PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'État

Mention Cardiologie et Maladies Vasculaires

PAR

LACHMET-THÉBAUD Lucie, Alexandra

Née le 26 décembre 1986 à Paris 4^e

**INFLAMMATION RESIDUELLE DANS LE SYNDROME DE
TAKOTSUBO : UN FACTEUR PREDICTIF D'ÉVENEMENTS
CARDIOVASCULAIRES A LONG TERME**

Directeur de thèse : Professeur Olivier MOREL

Président de thèse : Professeur Patrick OHLMANN



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

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Asseccseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1878-1883) M. DORNER Marc
- (1883-1888) M. MANTZ Jean-Marie
- (1888-1894) M. VINCENDON Guy
- (1894-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

**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 Bélamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO214

NOM et Prénoms	CS*	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 Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	* Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	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 Bélamak 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 Hautepierre	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'Hépato-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 Remy P0008	NRP6 Resp	* Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales * Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	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 P0176	NRP6 NCS	* Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	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 Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
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

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
GASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Serv. de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameeddine P0175	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytogénétique pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0048	NRP0 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de GEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP0 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	NRP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COOM Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme RAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Mathieu P0208	NRP0 NCS	* Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	* IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	* Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	* Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0068	RP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	* Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0085	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMO Julie M0114 / P0200	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Haute-pierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		* Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Ciémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUG et Faculté de Méd.	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	* Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0036 / P0174	NRP0 CS	* Pôle d'imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Haute-pierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	* Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <u>Addictologie</u> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	* Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Haute-pierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermatovénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - COOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Haute-pierre	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 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	NRP0 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 CS	* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <u>Pneumologie</u> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Génologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRP0 CS	* Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hauteperre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	* Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	* Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0108	NRP0 NCS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	* Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hauteperre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
Mme OHANA Mickael P0211	NRP0 CS	* Pôle d'imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	* Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	* Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hauteperre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <u>Médecine d'urgence</u> Option : Médecine d'urgences
Mme FERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	* Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDP	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0208	NRP0 NCS	* Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	* Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hauteperre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0129	NRP0 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hauteperre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Gabriel P0125	NRP0 CS	* Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0128	NRP0 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0198	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hauteperre	54.01 Pédiatrie
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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	* Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Amaud P0183	NRP6 NCS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 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	RP6 CS	* Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	* Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepleire	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie; Hépatologie; Addictologie Option : <u>Hépatologie</u>
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepleire	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0148	NRP6 CS	* Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 CS	* Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleire	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	* Pôle d'imagerie - Service d'imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepleire	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 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	NRP6 NCS	* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	* Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 CS	* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	* Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepleire	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepleire - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csol : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 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	

MO128 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 Arnaud 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
ARZEM-Ravier M0000 (En disponibilité)		* Pôle de Spécialités médicales—Ophtalmologie / OMG - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses—Maladies tropicales Option—Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		* Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyril M0001		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS 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
CARAFITO Raphaël M0113		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		* Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		* Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
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-YOUCHEF 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 DERIENS-Christel M0005 (En disponibilité)	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique-HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILIGETTI 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)
GUFFROY Aurélien M0125		* Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		* Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
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 M0089		* Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0038		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0128		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
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 Hautepeirre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX 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	45.01 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
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 Hautepeirre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		* Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0048		* Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		* Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeirre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schligheim	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)
Mme NICOLAE Aina M0127		* Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeirre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		* Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepeirre	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	45.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF 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 RADOSAVLJEVIC 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	42.01 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 M0121		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepeirre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		* Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0108		* Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme DABOU Aïna 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 SCHEIDECKER Sophie M0122		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0088		* Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0089		* Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		* Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		* Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCD Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		* Institut d'immunologie / HC * Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		* Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		* Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0078		* 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 Anane ép. MARCANTONI M0118		* Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	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 BONAÏH Christian	P0188	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0188	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 IMIG / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

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

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

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	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	M0100	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire	M0089	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	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par Intérim)	NRP0 CS	* Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP0 CS	* Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ 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-Sterilisation / 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 + Hautepierre
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 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

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

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 & 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 & 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) / 01.09.11
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) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétiq.ue) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés.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) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	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 (Génétiq.ue) / 01.09.09
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
IMBÉ Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	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
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.09.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschlager - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.57

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.58.07.08

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- HP : *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 Illkirch 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 mes Professeurs,

Et en particulier au Professeur Olivier Morel, pour m'avoir accompagnée dans mon travail de mémoire puis de thèse, pour m'avoir proposé ce sujet original et si intéressant et pour votre confiance,

Au Professeur Ohlmann pour avoir bien voulu présider mon jury et pour m'avoir accueillie au sein de l'USIC,

Au Professeur Jesel-Morel pour avoir bien voulu faire partie de mon jury et pour votre enseignement au 1313,

Merci au Docteur Petit-Eisenmann pour votre accueil au sein des EFNI et pour votre implication dans notre enseignement de l'échographie,

A Benjamin, bon vent, en te souhaitant d'être très heureux dans ta nouvelle vie professionnelle, tu nous manqueras,

A mes co-internes ainsi qu'à mes chefs du 1312, 1313, USIC, 1311, EFNI et 1204 tout au long de ces quatre années d'internat,

A Cécile et Mohammad, une spéciale pour les gardes « Échappées Belles » et sushis,

Au groupe des « Usicologues » : Aubry, Camille, Marilou et Antoine, pour avoir rendu ce DIU d'USIC riche en péripéties, fous rire, apéros-TGV et expériences culinaires et hôtelières plus ou moins réussies,

Aux médecins de la Réanimation médicale de Hautepierre et à mes co-internes Fanny et Sophie,

Aux médecins de la Réanimation médicale du NHC,

Aux médecins du service de Cardiologie de Mulhouse et plus particulièrement au docteur Didier Bresson et au docteur Jacquemin,

Ainsi qu'un grand merci aux équipes paramédicales des UF 1312, 1313, USIC, 1311, EFNI et 1204,

et à tous les autres, qui d'une manière ou d'une autre ont contribué à devenir le médecin que je suis,

A mes amies du club des Cinq de Montpellier : Marjorie, Odile, Elsa et Marlène,

A l'une de mes plus anciennes amies, Marie,

Et bien sûr,

A mon père, Vincent qui aurait été très fier ce jour.

A mon petit frère Ivan, pour ton soutien dans les moments difficiles. Je suis fière de ton parcours et fière de t'avoir vu accomplir ton rêve malgré les difficultés. Tu as fait preuve d'une force, d'un courage et d'une détermination sans faille.

Enfin,

A ma maman et à Jean-Loup, pour votre soutien inconditionnel et indéfectible, de chaque instant et de toute une vie.

TABLE DES MATIERES

<i>TABLES DES ILLUSTRATIONS.....</i>	<i>19</i>
<i>LISTE DES ABBREVIATIONS.....</i>	<i>23</i>
<i>I. INTRODUCTION.....</i>	<i>24</i>
<i>I.1. Historique, Définition, Épidémiologie</i>	<i>24</i>
<i>I.1.1. Historique.....</i>	<i>24</i>
<i>I.1.2. Définition</i>	<i>27</i>
<i>I.1.2.1. Les critères International Takotsubo (InterTAK).....</i>	<i>27</i>
<i>I.1.2.2. Les différentes formes de syndrome de Takotsubo</i>	<i>28</i>
<i>I.1.3. Épidémiologie.....</i>	<i>30</i>
<i>I.2. Clinique, Examens Complémentaires, Scores et Algorithmes Diagnostics</i>	<i>30</i>
<i>I.2.1. Facteur déclenchant</i>	<i>30</i>
<i>I.2.1.1. Facteur déclenchant physique</i>	<i>31</i>
<i>I.2.1.2. Facteur déclenchant émotionnel.....</i>	<i>32</i>
<i>I.2.2. Signes fonctionnels.....</i>	<i>32</i>
<i>I.2.3. Électrocardiogramme</i>	<i>33</i>
<i>I.2.4. Biomarqueurs cardiaques</i>	<i>34</i>
<i>I.2.5. Imagerie.....</i>	<i>34</i>
<i>I.2.5.1. Échocardiographie trans-thoracique.....</i>	<i>34</i>
<i>I.2.5.2. Coronarographie</i>	<i>35</i>
<i>I.2.5.3. Imagerie par résonance magnétique cardiaque.....</i>	<i>36</i>
<i>I.2.5.4. Coro-scanner</i>	<i>36</i>
<i>I.2.6. Scores et algorithmes diagnostics</i>	<i>36</i>
<i>I.3. Complications, Pronostic, Prise en charge</i>	<i>37</i>
<i>I.3.1. Complications à la phase aiguë.....</i>	<i>37</i>
<i>I.3.2. Pronostic à moyen et long terme</i>	<i>39</i>
<i>I.3.3. Facteurs pronostics.....</i>	<i>40</i>
<i>I.3.4. Prise en charge.....</i>	<i>41</i>
<i>I.3.4.1 Surveillance en unités de soins continus.....</i>	<i>41</i>
<i>I.3.4.2. Béta-bloquants</i>	<i>41</i>
<i>I.3.4.3. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>	<i>42</i>
<i>I.3.4.5. Dispositifs</i>	<i>43</i>
<i>I.3.4.6. Traitement anticoagulant.....</i>	<i>43</i>
<i>I.4. Physiopathologie.....</i>	<i>44</i>
<i>I.4.1. Rôle des catécholamines et de l'axe cœur-cerveau.....</i>	<i>44</i>

<i>I.4.2. Phénomènes vasculaires.....</i>	<i>47</i>
<i>I.4.3. Facteurs prédisposant.....</i>	<i>47</i>
<i>1.4.3.1. Sexe féminin et facteurs hormonaux.....</i>	<i>47</i>
<i>1.4.3.2. Facteurs neurologiques et psychiatriques.....</i>	<i>48</i>
<i>1.4.3.3. Cancer.....</i>	<i>49</i>
<i>1.4.3.4. Facteurs génétiques.....</i>	<i>49</i>
<i>1.4.3.5. Chronobiologie.....</i>	<i>49</i>
<i>I.5. Inflammation et syndrome de Takotsubo, Objectif de thèse.....</i>	<i>51</i>
<i>1.5.1. Mécanismes généraux de l'Immunité.....</i>	<i>51</i>
<i>1.5.2. Inflammation intra-myocardique globale et systémique à la phase aiguë dans le syndrome de Takotsubo.....</i>	<i>53</i>
<i>1.5.3. Objectif de thèse.....</i>	<i>58</i>
<i>III. MATERIELS ET METHODES.....</i>	<i>59</i>
<i>II.1. Population et design de l'étude.....</i>	<i>59</i>
<i>II.2. Critères de jugement principal et secondaires.....</i>	<i>60</i>
<i>II.3. Analyse statistique.....</i>	<i>60</i>
<i>III. RESULTATS.....</i>	<i>61</i>
<i>III.1. Caractéristiques des patients.....</i>	<i>61</i>
<i>III.2. Données du suivi.....</i>	<i>64</i>
<i>III.3. Facteurs prédictifs de CRP élevée (>19 mg/L) en sortie d'hospitalisation.....</i>	<i>67</i>
<i>III.4. Facteurs prédictifs de survenue du critère combiné décès cardiovasculaire x insuffisance cardiaque après la sortie.....</i>	<i>68</i>
<i>IV. DISCUSSION.....</i>	<i>70</i>
<i>IV.1. Résultats généraux.....</i>	<i>70</i>
<i>ANNEXES.....</i>	<i>80</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE.....</i>	<i>82</i>

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Table des figures

<i>Figure 1 A gauche : Ventriculographie au cours d'un syndrome de Takotsubo apical, en diastole (haut) et télésystole (bas). A droite : Photographie de « takotsubo », ou piège à poulpe en japonais.</i>	<i>25</i>
<i>Figure 2 Évolution du nombre de publications sur le syndrome de Takotsubo entre 2000 et 2018. Source : site pubmed.gov.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 3 Les 4 patterns les plus fréquents de STT en diastole (haut) et en systole (bas) lors d'une ventriculographie en vue oblique antéro-droite à 30°. Les pointillés montrent les segments qui présentent des troubles de la cinétique, en systole. De gauche à droite sont représentés la forme apicale, médio-ventriculaire, basale et focale. Extrait de Ghadri et al. (12)</i>	<i>29</i>
<i>Figure 4 Évolution de l'électrocardiogramme dans le syndrome de Takotsubo entre J1 et J8 dans les dérivations V1-V6. Extrait de Mansencal (20).....</i>	<i>33</i>
<i>Figure 5 Aspect du strain longitudinal dans un syndrome de Takotsubo apical avec représentation en œil-de-bœuf qui revêt un aspect circulaire, en bas à droite. En jaune : courbe de strain longitudinal représentant les segments basaux. Extrait de Citro et al. (22).....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 6 Score et Algorithme diagnostic InterTAK. Extrait de Ghadri et al. (9).....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 7 Mortalité à long terme des patients avec syndrome de Takotsubo (en bleu) comparée à celle d'une population appariée sur l'âge et le sexe de SCA (en rouge) représentée sous la forme de courbes de survie de Kaplan-Meier. Extrait de Ghadri et al. (3)</i>	<i>39</i>
<i>Figure 8 Score pronostic InterTAK de décès à court, moyen et long terme dans le syndrome de Takotsubo. Probabilité < ou = 15 : faible, 16-22 : intermédiaire, 23-29 : élevée, > 29 : très élevée. Extrait de Wischnewsky et al. (31).....</i>	<i>41</i>

<i>Figure 9 Représentation schématique de la prise en charge thérapeutique du choc cardiogénique dans le syndrome de Takotsubo. Extrait de Medina de Chazal et al. (38).....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 10 Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome de Takotsubo. Extrait de Medina de Chazal et al. (38)..</i>	<i>45</i>
<i>Figure 11 A gauche : Taux de métanéphrines et normétanéphrines urinaires mesurés chez des patients présentant un STT, sous l'effet de différents triggers. De gauche à droite : tous triggers, trigger émotionnel, chirurgie, intoxication aux bêta-mimétiques, phéochromocytome et paragangliome. Extrait de Coupez et al. (41). A droite : Distribution des récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénergiques au niveau du ventricule gauche. Extrait de Lyon et al. (40)</i>	<i>46</i>
<i>Figure 12 Cascade de signalisation initiée par la fixation des catécholamines aux récepteurs bêta-adrénergiques à l'origine de la sidération myocardique dans le syndrome de Takotsubo. Extrait de Lyon et al. (42).....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 13 Effet protecteur des œstrogènes dans un modèle murin de syndrome de Takotsubo. Extrait de Lyon (42)</i>	<i>48</i>
<i>Figure 14 Distribution mensuelle (A), saisonnière (B) et circadienne (C) des patients avec syndrome de Takotsubo. Extrait de Mansencal et al. (47)</i>	<i>50</i>
<i>Figure 15 Mécanismes généraux de l'inflammation schématisés</i>	<i>52</i>
<i>Figure 16 Aspect d'un syndrome de Takotsubo apical en IRM à la phase aiguë, en séquences pondérées T2 : en blanc, hypersignal prédominant dans les segments médians et apicaux du myocarde, traduisant la présence d'un œdème. Extrait de Eitel et al. (50).....</i>	<i>54</i>
<i>Figure 17 Infiltration de cellules immunitaires dans le myocarde lors d'un syndrome de Takotsubo : coupes de myocarde de rats après induction d'une cardiopathie de stress avec : en haut à gauche (A) infiltrats de neutrophiles après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; et à droite (B) de macrophages. En bas, évolution du</i>	

<i>compte de neutrophiles (C) et de macrophages (D) entre J0 et J14. Extrait de Wilson et al. (52).....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 18 En haut (A) : proportion de monocytes de phénotype CD14++CD16- (pro-inflammatoires) (exprimé en % du nombre total de monocytes circulants) chez un patient témoin (gris) et avec syndrome de Takotsubo à J0-J3, J4-J7, J8-J12 (rouge) et à 5 mois (bleu). En bas (D) : quantification par méthode de cytométrie de flux des sous-types de monocytes circulants CD14/CD16. Extrait de Scally et al. (53).....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 19 (A) à gauche : quantification de l'œdème myocardique chez des patients atteints de différentes formes de syndrome de Takotsubo (de vert : absence d'œdème à rouge, œdème intense) en T1 mapping, comparée à droite au ratio phosphocreatine/adénosine triphosphate (PCr/ATP), marqueur de performance énergétique myocardique, évaluée chez un patient témoin (à gauche), chez un patient STT à la phase aiguë (milieu) et lors du suivi (à droite) : l'œdème myocardique est inversement corrélé aux performances énergétiques du myocarde. B en bas : dosages en spectroscopie par résonance magnétique de la PCr et de l'ATP à la phase aiguë à gauche et au suivi à 4 mois à droite. Extrait de Dawson et al. (56).....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 20 Évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG, %) au cours du temps par tertile de CRP à la sortie d'hospitalisation.</i>	<i>64</i>
<i>Figure 21 Courbes de survie sans décès cardiovasculaire ou insuffisance cardiaque au cours d'un syndrome de Takotsubo en fonction des tertiles de CRP à la sortie (en bleu CRP <5.2 mg/L, en vert CRP >5.2 et 19< mg/L et en beige CRP > 19 mg/L) selon Kaplan-Meier.</i>	<i>66</i>
<i>Figure 22 Évènements au suivi en fonction du tertile de CRP à la sortie. CV : cardiovasculaire ; SICA : Syndrome d'Insuffisance Cardiaque Aiguë ; STT : Syndrome de Takotsubo.</i>	<i>66</i>
<i>Figure 23 Représentation schématique de la voie signalisation du stress nitrosatif dans un modèle expérimental murin de STT : les récepteurs adrénergiques aux</i>	

catécholamines induisent un stress nitrosactif via la nitric oxide synthase (NOS) à l'origine d'une augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) et de peroxydinitrite (ONOO-). Cette voie de signalisation active chez la souris la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)-1, qui est associée à une « déprivation énergétique » du myocarde. D'après Surikow et al. (62)..... 73

Table des tableaux

<i>Tableau 1 Caractéristiques des patients avec syndrome de Takotsubo, répartis en tertile de taux de CRP à la sortie.....</i>	<i>64-65</i>
<i>Tableau 2 Suivi des patients avec syndrome de Takotsubo en fonction des tertiles de CRP à la sortie.....</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 3 Facteurs prédictifs de la présence d'un syndrome inflammatoire (CRP >19 mg/L) à la sortie.....</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 4 Facteurs prédictifs de survenue du critère combiné mortalité cardiovasculaire x insuffisance cardiaque après la sortie.....</i>	<i>71</i>

LISTE DES ABBREVIATIONS

- AIT : Accident Ischémique Transitoire
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- ATAK : Alsace Takotsubo
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BAV : Bloc Auriculo-Ventriculaire
- BNP : Brain Natriuretic Peptid
- BPCO : Bronchopathie Pulmonaire Chronique Obstructive
- CPIA : Contre Pulsion Intra-Aortique
- CPK : Créatine Phosho-Kinase
- ECG : Electrocardiogramme
- ECLS : Extra-Corporeal Life Support
- ETT : Échographie Trans-Thoracique
- FA : Fibrillation Atriale
- FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
- HR : Hazard Ratio
- IC95% : Intervalle de Confiance à 95%
- InterTAK : International Takotsubo
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- NT-pro BNP : N-terminal prohormone of BNP
- NO : Oxyde Nitrique
- ROS : espèces réactives dérivés de l'oxygène
- SCA : Syndrome Coronarien Aigu
- STT : Syndrome de Takotsubo**
- VG : Ventricule Gauche

I. INTRODUCTION

« Avoir le cœur brisé » ou « mourir de peur » sont des expressions populaires du langage courant, qui témoignent cependant d'une entité cardiologique bien réelle, désormais internationalement reconnue sous le nom de syndrome de Takotsubo (STT). Le STT, qui se présente à la phase aiguë comme un infarctus du myocarde, compte actuellement pour 2 à 3% des admissions en Unités de Soins Intensifs pour Syndrome Coronarien Aigu (SCA) (1). Le STT étant une pathologie encore largement sous-diagnostiquée, ces chiffres sont probablement sous-estimés. Il est désormais admis que le STT, à l'instar du SCA qui occasionne douze mille décès par an en France (2), est une affection grave dont le pronostic est aussi redoutable que celui du SCA (3).

I.1. Historique, Définition, Épidémiologie

I.1.1. Historique

Le STT est une entité « récente » puisque sa popularité dans la communauté scientifique et médicale n'a connu son essor que dans les années 2000. En 1990 dans un journal en japonais puis en 1991 en anglais dans la revue officielle éditée par la Société Japonaise de Cardiologie *Journal of Cardiology* (4) le Docteur Hikaru Sato de l'Hôpital Universitaire d'Hiroshima rapporte, dans un article intitulé « sidération myocardique due à des spasmes coronaires multiples : une revue de cinq cas » ses observations faites sur cinq patientes admises pour un tableau d'infarctus du myocarde, avec une

coronarographie normale. La ventriculographie montrait une dysfonction sévère du Ventricule Gauche (VG) avec une akinésie de ses segments apicaux, diaphragmatiques et antérolatéraux et une hyperkinésie de sa base. Ces troubles de la cinétique, non systématisés au territoire d'une artère coronaire, étaient responsables d'une déformation du VG en télésystole, qui frappa le Docteur H. Sato par sa ressemblance avec un piège à poulpe ou « takotsubo » en japonais (littéralement, « tako » poulpe et « tsubo » pot) (figure 1). Le mécanisme physiopathologique avancé par H. Sato pour expliquer la dysfonction du VG était celui d'un spasme micro-vasculaire diffus.

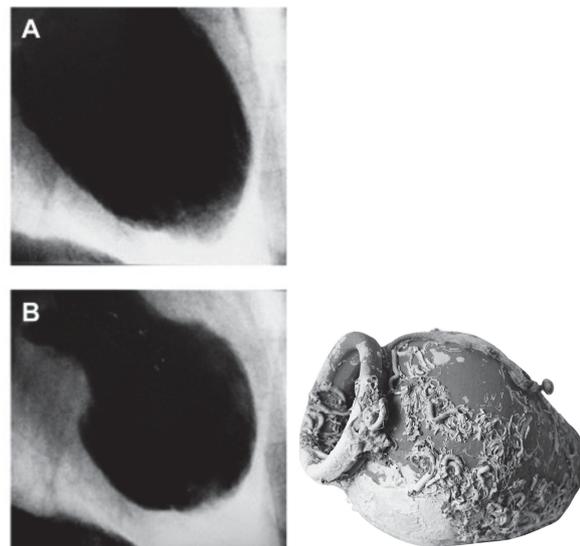


Figure 1 A gauche : Ventriculographie au cours d'un syndrome de Takotsubo apical, en diastole (haut) et télésystole (bas). A droite : Photographie de « takotsubo », ou piège à poulpe en japonais.

Dans le même temps dans les pays occidentaux, émerge la notion de cardiopathie de stress. Ainsi en 1997, une équipe française composée des docteurs D. Pavin, H. Le Breton et C. Daubert de l'Hôpital Universitaire de Rennes, expose dans la revue *Heart* (5) deux cas de cardiopathies avec altération sévère mais transitoire de la Fraction d'Éjection du Ventricule

Gauche (FEVG), qui succèdent à un épisode de stress émotionnel intense. Les auteurs émettent l'hypothèse d'une cardiopathie induite par les catécholamines, qui sécrétées à fortes doses auraient une action délétère sur le myocarde. Leurs observations sont appuyées par celles des américains Champion et Wittstein en 1999 (6). Jusqu'en 2003, de plus en plus de publications font état du syndrome « des cœurs brisés », « de ballonnisation apicale », de la cardiopathie « de stress » ou « induite par les catécholamines », sans que le lien ne soit clairement établi avec le STT, considéré comme une entité exotique affectant uniquement les japonais. En 2003 dans la revue *Heart*, parait pour la première fois un article qui rapporte des cas de STT chez des patients caucasiens (7). Finalement, c'est en 2005, la publication de Wittstein et al. dans le journal *New England Journal of Medicine* (8) qui assoit définitivement une renommée internationale au STT (figure 2).

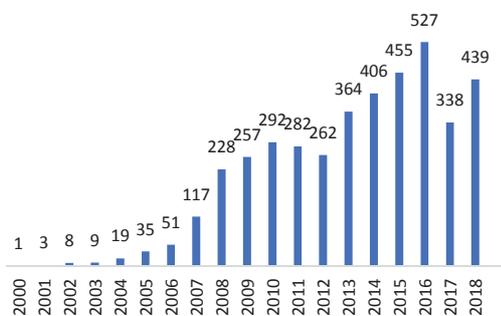


Figure 2 Évolution du nombre de publications sur le syndrome de Takotsubo entre 2000 et 2018. Source : site pubmed.gov

En 2018, le STT fait l'objet d'une première Conférence de Consensus Internationale d'experts (1,9) qui s'appuie, en plus de la littérature existante, sur les données issues du registre multicentrique International Takotsubo (InterTAK), plus grande cohorte de STT enregistrée à ce jour. Initié en 2011, il

est prévu qu'InterTAK compte, d'ici la fin de l'étude en 2020, environ quatre mille patients (10). Il est à noter que dans la Conférence de Consensus, les experts préconisent, par souci de nomenclature, d'abandonner les appellations : « cardiopathie catécholaminergique », « cardiopathie de stress », « syndrome des cœurs brisés » ou « syndrome de ballonisation apicale », au profit du seul terme de **syndrome de Takotsubo**.

I.1.2. Définition

I.1.2.1. Les critères International Takotsubo (InterTAK)

Jusqu'en 2018, le diagnostic de Takotsubo s'est appuyé sur de nombreux critères, notamment ceux de la Mayo Clinic (11) mais avec l'évolution des connaissances, la définition du STT s'est précisée. Le diagnostic de STT repose actuellement sur huit points, détaillés dans la Conférence de Consensus, dits critères InterTAK (Annexe 1) (1) qui sont :

- 1- des anomalies transitoires de la cinétique du VG à type d'hypo-, d'a- ou de dyskinésie, auxquelles peut s'associer une atteinte ventriculaire droite. Les troubles de la cinétique s'étendent généralement au-delà d'un territoire coronaire, sauf dans les exceptionnels cas de STT focaux.
- 2- Un facteur déclenchant ou « trigger » de nature physique ou émotionnel précède le STT. Toutefois, ce n'est pas nécessaire au diagnostic et parfois aucun trigger n'est retrouvé.
- 3- Les affections neurologiques aiguës telles que les hémorragies méningées, les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), les Accidents Ischémiques

Transitoires (AIT) et les crises d'épilepsie sont particulièrement pourvoyeuses de STT. Un phéochromocytome peut aussi être à l'origine d'un STT.

- 4- De nouvelles modifications ECG à type de sus-décalage ou de sous-décalage du segment ST, de négativation des ondes T ou d'allongement de l'intervalle QT font leur apparition transitoirement.
- 5- Une élévation importante du Brain Natriuretic Peptid (BNP) ou du N-terminal Pro-hormone of BNP (NT Pro-BNP) peut être observée, tandis que l'élévation de la troponine et de la Créatine Phospho-Kinase (CPK) reste modérée.
- 6- La présence d'une coronaropathie n'est plus un critère d'exclusion, même en cas de thrombose coronaire. Le STT peut ainsi coexister ou être provoqué par un SCA.
- 7- La myocardite est un diagnostic d'exclusion. Par conséquent, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque est recommandée en cas de drapeaux rouges ou « red flags » de myocardite.
- 8- Les femmes ménopausées sont majoritairement affectées.

I.1.2.2. Les différentes formes de syndrome de Takotsubo

- i. *Apicale* : C'est la forme la plus fréquente de STT (81.7%) (10). Encore appelée « ballonisation apicale » elle est caractérisée par une hypokinésie de la collerette apicale et une hyperkinésie des segments basaux du VG.
- ii. *Médio-ventriculaire* : dans cette forme, la seconde (14.5%) (10) en terme de fréquence, les troubles de la cinétique affectent les segments médians du VG tandis que la contractilité de la base et de l'apex est préservée.

- iii. Basale ou inversée* : dans cette forme plus rare (2.2%) (10) la base est hypo- ou akinétique. Les autres segments du VG ont une cinétique conservée.
- iv. Focale* : c'est une forme rare (1.5%) (10). Dans les STT focaux, les troubles de la cinétique peuvent se superposer au territoire d'une artère coronaire. Il convient alors de réaliser une IRM cardiaque pour exclure un processus ischémique.
- v. Les autres formes* : à l'une de ces quatre formes peut s'associer une atteinte ventriculaire droite, caractérisée par une dilatation, une a- ou une hypokinésie de la paroi libre et de l'apex du ventricule droit. On parle alors de STT bi-ventriculaire. Des formes exceptionnelles de STT global ou avec une atteinte ventriculaire droite isolée sont également recensées.

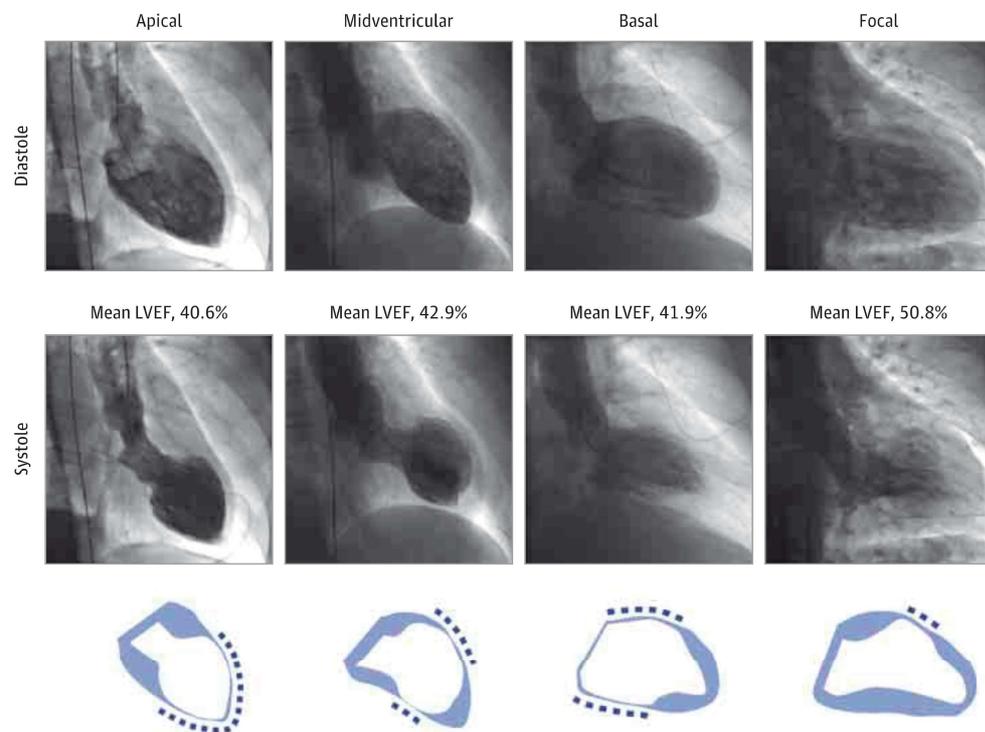


Figure 3 Les 4 patterns les plus fréquents de STT en diastole (haut) et en systole (bas) lors d'une ventriculographie en vue oblique antéro-droite à 30°. Les pointillés montrent les segments qui présentent des troubles de la cinétique, en systole. De gauche à droite sont représentés la forme apicale, médio-ventriculaire, basale et focale. Extrait de Ghadri et al. (12)

I.1.3. Épidémiologie

Le STT est une pathologie de la femme âgée ménopausée : 90% des patients sont des femmes, dont l'âge moyen est compris entre 67 et 70 ans (1). Une forte prévalence (41%) (1,14) d'antécédents psychiatriques et en premier lieu du trouble anxio-dépressif (un patient sur cinq) est observée. De même, un antécédent de maladie neurologique (21 à 27%) ou de cancer (18 à 28%) est particulièrement fréquent dans le STT (3,13). Le STT représente 2 à 3% des admissions SCA, chiffre qui se porte à 10% chez les femmes de plus de 50 ans, en faisant une pathologie relativement fréquente (1).

I.2. Clinique, Examens Complémentaires, Scores et Algorithmes

Diagnostics

Le diagnostic de STT repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques.

I.2.1. Facteur déclenchant

La présence d'un facteur déclenchant ou « trigger » de nature physique ou émotionnel est retrouvé dans environ deux tiers des cas dans l'histoire de la maladie.

1.2.1.1. Facteur déclenchant physique

Un facteur déclenchant physique est mis en évidence dans 40 à 50% des cas et représente le trigger le plus fréquent, notamment chez les hommes (3,14,16). De multiples affections peuvent être à l'origine d'un STT :

- les atteintes neurologiques aiguës, telles que les AVC, les AIT, les hémorragies méningées et les crises d'épilepsie, sont particulièrement pourvoyeuses de STT (6%) (3) ;
- les pathologies pulmonaires chroniques décompensées telle que les exacerbations de Bronchopathie Pulmonaire Chronique Obstructive (BPCO) ou les crises d'asthme ;
- les infections bactériennes (pneumopathies, infections urinaires, péritonite), virales (grippe) ou fongiques et les états de choc septique ;
- les inflammations aiguës d'organe (pancréatite, cholécystite) ;
- les SCA ;
- le phéochromocytome.

Des STT sont aussi observés au décours d'interventions chirurgicales et de procédures non invasives, telles que les endoscopies. Le STT peut être induit par un apport exogène de catécholamines, par les immunothérapies (inhibiteurs de checkpoint) (17) ou encore par les bêta-2-mimétiques inhalés (salbutamol). Enfin, la chute au sol est une forme qui relève à la fois d'un stress émotionnel (voir ci-dessous) et physique, car fréquemment associée à une fracture osseuse ou une rhabdomyolyse.

I.2.1.2. Facteur déclenchant émotionnel

Un choc émotionnel précède un STT dans 25 à 30% des cas (15). Une myriade de triggers émotionnels est décrite dans la littérature. Par exemple, dans la cohorte alsacienne de STT Alsace Takotsubo (ATAK) ont été retrouvés comme trigger : l'annonce du décès d'un proche, le diagnostic d'une maladie grave, assister à une scène violente (suicide, attaque de chiens), prononcer un discours devant le Parlement Européen, subir un vol à l'arraché, une dispute familiale, un accident de voiture, un retard de trains.

Des cas de STT à la suite d'évènements heureux sont maintenant décrits dans la littérature, sous le terme de « happy heart syndrome ». A noter que dans le « happy heart syndrome » la prévalence des formes médio-ventriculaires est plus importante (18).

I.2.2. Signes fonctionnels

La douleur thoracique (50 à 75% des cas selon les études) qui mime celle de l'infarctus myocardique et la dyspnée (45 à 50% des patients) sont les deux symptômes principaux du STT, suivis de la syncope (4-5%) (12,14,16).

Toutefois des modifications ECG (chapitre I.2.3.), une élévation des biomarqueurs cardiaques (chapitre I.2.4.) ou la survenue d'une complication (chapitre I.4.1.) peuvent faire découvrir de façon fortuite un STT. A noter que l'arrêt cardio-circulatoire est le mode de présentation du STT dans 4% des cas (19).

I.2.3. Électrocardiogramme

Les modifications ECG dans le STT sont évolutives. A la phase très précoce, il est le plus souvent observé un sus-décalage du segment ST (44%), des inversions de l'onde T (41%) ainsi que des ondes Q (15% des cas). Un sous-décalage du segment ST (8%) ou un bloc de branche gauche (5% des cas) sont rares dans le STT et doivent en premier lieu faire évoquer en premier lieu un SCA (1). A noter que dans le STT, le sus-décalage du segment ST prédomine de V2 à V5 et en D2 et AVR. Il est moins prononcé en V1 en comparaison avec le SCA ST+ antérieur, où le sus-ST prédomine de V1 à V4 et est moins prononcé en D1 et AVL que dans le SCA ST+ latéral. Enfin le sus-ST inférieur isolé en D2, D3 et AVF est exceptionnel dans le STT. Ces modifications sont généralement suivies par une inversion diffuse des ondes T et par un allongement parfois très important de l'intervalle QT, qui peut favoriser la survenue de torsades de pointes. Enfin des QRS fragmentés ou un microvoltage, en rapport avec un œdème myocardique, sont parfois constatés. L'ECG se normalise en quelques jours à quelques semaines.

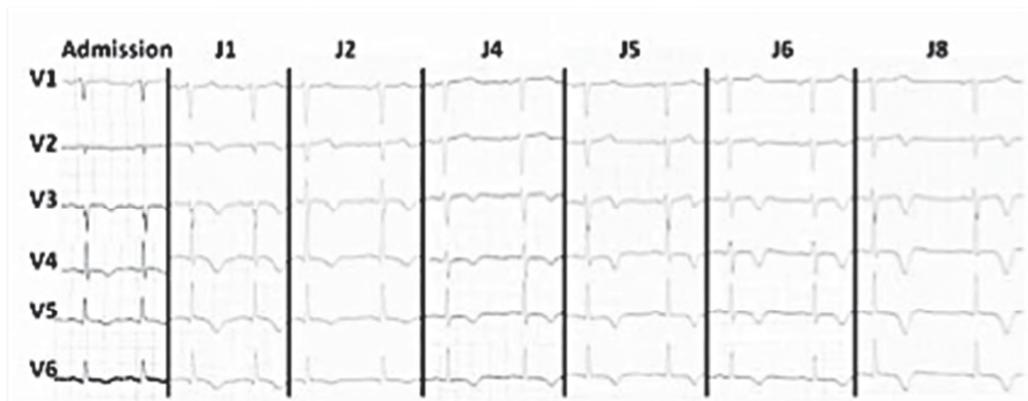


Figure 4 Évolution de l'électrocardiogramme dans le syndrome de Takotsubo entre J1 et J8 dans les dérivation V1-V6. Extrait de Mansencal (20)

1.2.4. Biomarqueurs cardiaques

Au pic, la troponine et la CPK présentent une élévation modérée, contrastant avec l'étendue des troubles de la cinétique. A l'inverse les taux de BNP et de NT-pro BNP sont généralement élevés, avec un pic qui est atteint en 24 à 48h.

1.2.5. Imagerie

1.2.5.1. Échocardiographie trans-thoracique

L'échographie trans-thoracique (ETT) est un examen de premier plan dans le STT puisqu'elle permet de déterminer la FEVG, la forme du STT et de dépister les complications (chapitre I.3.1). L'échocardiographie est recommandée en alternative à l'IRM cardiaque pour évaluer la récupération de la FEVG lors du suivi, qui est habituellement observée en quatre à huit semaines.

La FEVG, dont la détermination repose sur la méthode de Simpson Bi-plan était en moyenne à l'admission de 41% dans la cohorte InterTAK (3) et de 38.6% dans ATAK (16).

Le strain global longitudinal revêt un aspect circulaire lors de la représentation en « œil-de-bœuf ». Cet aspect peut toutefois également être observé dans les coronaropathies tri-tronculaires et/ou dans les atteintes de l'interventriculaire antérieure. Cependant dans le STT, comparativement au SCA, les valeurs de strain longitudinal basal sont plus élevées (21). De plus, le strain pourrait permettre de discriminer entre une forme médio-ventriculaire et une forme apicale, pour une valeur seuil de strain apical inférieure à 7.85%.

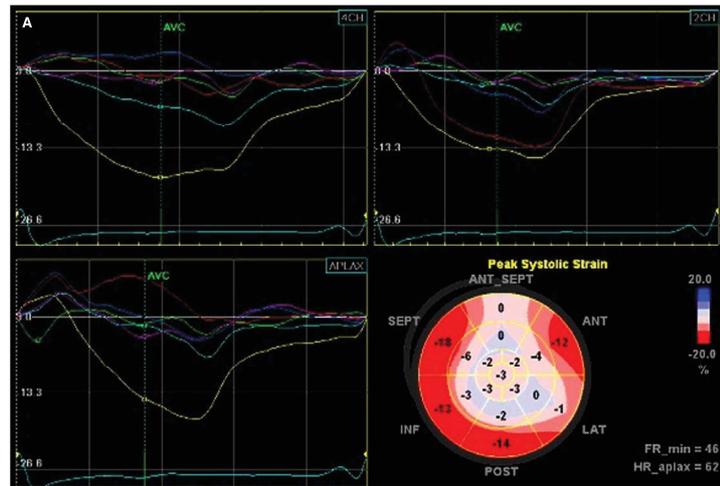


Figure 5 Aspect du strain longitudinal dans un syndrome de Takotsubo apical avec représentation en œil-de-bœuf qui revêt un aspect circulaire, en bas à droite. En jaune : courbe de strain longitudinal représentant les segments basaux. Extrait de Citro et al. (22)

Certains outils non utilisés en routine peuvent s'avérer intéressants dans le STT : ainsi l'usage de produit de contraste ultrasonore (SonoVue®) facilite l'identification des troubles de la cinétique dans les formes atypiques, ainsi que la détection de thrombus, avec pour limite que son usage est contre-indiqué à la phase aiguë d'un SCA ou en cas d'insuffisance cardiaque. Peut s'y associer l'administration d'adénosine en intraveineux (140 µg/kg/min) qui améliore la cinétique du VG. A contrario, les troubles de la cinétique ne sont pas affectés par l'administration de faibles doses de Dobutamine.

1.2.5.2. Coronarographie

Compte tenu des similitudes avec un SCA, une coronarographie est presque systématiquement réalisée à la phase aiguë du STT. Toutefois la mise en évidence d'une coronaropathie n'exclut plus le diagnostic de STT, même en cas d'occlusion et il est maintenant admis qu'un STT peut compliquer un SCA (18,19). Lors de la coronarographie il est recommandé de réaliser une

ventriculographie, une mesure du gradient intra-VG afin de rechercher une obstruction (chapitre I.3.1) et une mesure des pressions intra-VG à visée pronostic (chapitre I.3.3). Ainsi, les formes apicales présentent des anomalies de la relaxation plus importantes ainsi que des pressions de remplissages plus élevées que les formes médio-ventriculaires (25).

1.2.5.3. Imagerie par résonance magnétique cardiaque

L'IRM cardiaque est un examen généralement plus sensible que l'ETT pour détecter les troubles de la cinétique, une dysfonction ventriculaire droite ou un thrombus. Le STT est caractérisé en IRM par l'absence de rehaussement tardif à l'injection de gadolinium, qui témoigne d'une lésion myocardique irréversible (SCA, myocardite). L'IRM cardiaque a permis de mieux appréhender la physiopathologie du STT en montrant un **œdème myocardique intense** qui apparaît sous la forme d'hyper-signaux en séquences pondérées T2, qui peuvent persister jusque quatre mois après le diagnostic de STT (chapitre I.5.2).

1.2.5.4. Coro-scanner

Le coro-scanner est une alternative à la coronarographie pour évaluer, particulièrement chez les patients fragiles, la présence d'une coronaropathie.

1.2.6. Scores et algorithmes diagnostics

Compte tenu des similitudes à la phase aiguë avec un SCA, des auteurs ont proposé des scores qui permettent d'estimer la probabilité de STT et sur

lequel s'appuie un algorithme d'aide à la prise en charge diagnostic (ATAK, InterTAK) (9,14).

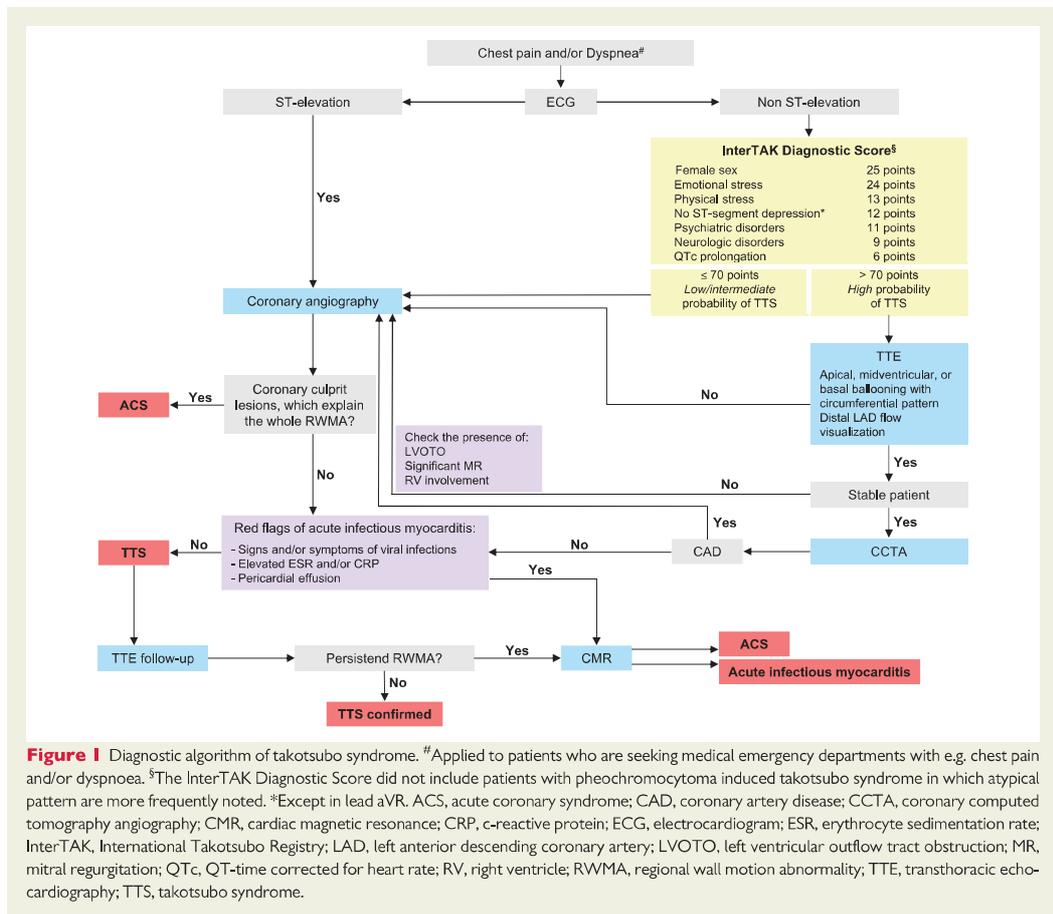


Figure 6 Score et Algorithme diagnostic InterTAK. Extrait de Ghadri et al. (9)

I.3. Complications, Pronostic, Prise en charge

I.3.1. Complications à la phase aiguë

Un patient sur cinq présente des complications à la phase aiguë.

Une insuffisance cardiaque aiguë congestive survient dans 12 à 45% des cas, un choc cardiogénique dans 9 à 14% des cas, qui peut nécessiter le

recours à une assistance mécanique extracorporelle ou à une contre pulsion intra-aortique (1 à 6% des cas) (7,12,14).

Un thrombus intra-VG a été observé dans 2 à 3% des cas et de rares cas de rupture de la paroi libre du VG ont été décrits. A noter que seul un taux de troponine supérieur à dix fois la valeur seuil a été mis en évidence comme facteur prédictif indépendant de thrombus intra-VG (26).

Une obstruction intra-VG est une complication fréquente (10 à 25% des cas), qui est favorisée par l'association entre une forme apicale et la présence d'un bourrelet septal. Elle peut s'accompagner d'un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole et d'une insuffisance mitrale. Une dysfonction des piliers peut aussi engendrer une insuffisance mitrale (14 à 25% des cas) par restriction du jeu valvulaire mitral.

Les troubles du rythme sont par ordre de fréquence, la seconde complication du STT. Ils concernent aussi bien l'étage supra-ventriculaire que ventriculaire. Une fibrillation atriale (FA) ou un flutter surviennent dans 5% à 25% des cas, une torsade de pointe dans 2 à 5%, une tachycardie ventriculaire soutenue ou une fibrillation ventriculaire dans 3% des cas (7,21). D'autres troubles menaçant le pronostic vital tels qu'un bloc auriculo-ventriculaire de haut degré ou une dysfonction sinusale peuvent survenir (1 à 5%) (7,14,23). Les arythmies malignes (10.7%) sont majoritairement observées dans les vingt-quatre premières heures du STT (28). A noter que l'allongement du QTc ne semble pas prédire la survenue d'une arythmie maligne. A l'inverse, un élargissement du QRS > 105 ms ainsi qu'une altération de la FEVG ont été identifiés comme facteurs prédictifs indépendants d'arythmie maligne (27). Au

décours du STT, l'incidence de l'arrêt cardio-circulatoire est de 5% et peut résulter d'une arythmie ventriculaire maligne, d'un BAV complet, d'une dysfonction sinusale, d'une dissociation auriculo-ventriculaire ou d'une asystolie (7,23).

Les complications dans le STT sont graves et pourvoyeuses d'une mortalité intra-hospitalière estimée entre 4 et 9% selon les études (3,7,12,14).

I.3.2. Pronostic à moyen et long terme

A moyen et long terme, il est maintenant démontré que le STT génère une mortalité équivalente à celle du SCA (figure 7) (3).

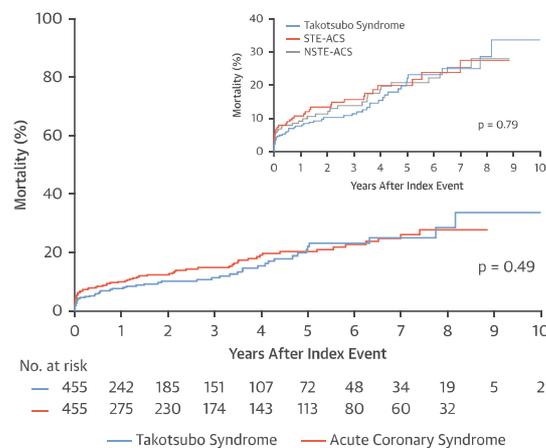


Figure 7 Mortalité à long terme des patients avec syndrome de Takotsubo (en **bleu**) comparée à celle d'une population appariée sur l'âge et le sexe de SCA (en **rouge**) représentée sous la forme de courbes de survie de Kaplan-Meier. Extrait de Ghadri et al. (3)

Les STT consécutifs à un trigger physique et plus particulièrement une affection neurologique, ont un pronostic redoutable (3).

Il a été récemment démontré (29) que plus d'un an après un STT, les patients présentaient toujours des symptômes limitants tels qu'une asthénie (74%), une dyspnée classe I (70%) ou II (27%) de la New York Heart Association, une réduction de leurs capacités physiques d'exercice (diminution du pic de consommation maximale en oxygène) et qu'en dépit d'une récupération de la FEVG, les valeurs de strain global longitudinal et de strain radial restaient plus basses que celles d'un groupe « contrôle ». Selon certains auteurs, après un STT, les patients évolueraient vers un « **phénotype d'insuffisants cardiaques chroniques** » (29). Enfin, le taux de récurrence de STT est estimé à 2%.

I.3.3. Facteurs pronostics

De nombreux facteurs pronostics ont été identifiés dans le STT (1,9) : l'âge, le sexe masculin, une affection neurologique, un trigger physique, un antécédent psychiatrique (14), une fréquence cardiaque élevée et une pression artérielle systolique basse à l'admission (30), des pressions de remplissage gauche élevées, une insuffisance mitrale modérée à sévère, un taux de BNP élevé, un pic de troponine supérieur à dix fois la normale (26), un taux de leucocytes élevé ainsi que la survenue d'un syndrome inflammatoire systémique (16). Le score pronostic de mortalité InterTAK, qui prend en compte le trigger, l'âge, le sexe, un antécédent de diabète, la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la FEVG à l'admission, a ainsi été établi récemment (figure 8) (31).

A

InterTAK Prognostic Score	
Variable	Points
TTS secondary to neurologic disorders (Class IIb)	15
TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures (Class IIa)	9
Age > 70 yr	8
SBP < 119 mmHg on admission	7
Diabetes mellitus	6
LVEF ≤ 45 % on admission	6
Male sex	6
Heart rate > 94 bpm on admission	4
TTS without an identifiable triggering factor (Class III)	3
Total Points	
≤ 15 points	16-22 points
23-28 points	≥ 29 points
Low	Intermediate
High	Very high

B

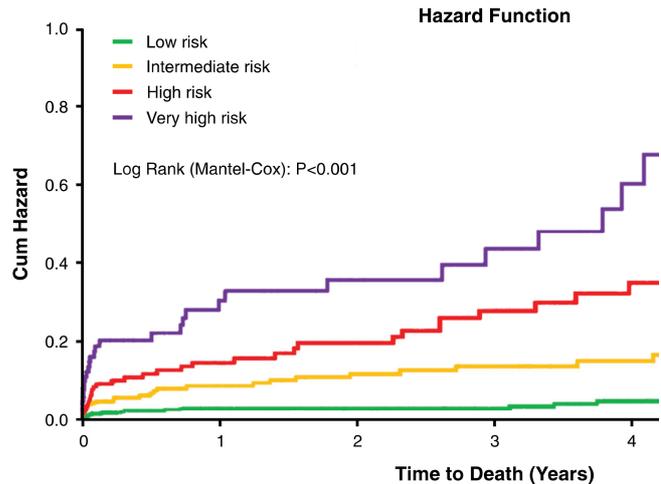


Figure 8 Score pronostic InterTAK de décès à court, moyen et long terme dans le syndrome de Takotsubo. Probabilité < ou = 15 : faible, 16-22 : intermédiaire, 23-29 : élevée, > 29 : très élevée. Extrait de Wischnewsky et al. (31)

I.3.4. Prise en charge

1.3.4.1 Surveillance en unités de soins continus

Compte tenu de la prévalence des arythmies malignes dans les vingt-quatre premières heures (28) les patients avec STT doivent bénéficier à la phase aiguë d'un monitoring rythmique pendant au moins 48h.

1.3.4.2. Bêtabloquants

Par extrapolation avec le traitement de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée (32), l'usage de bêtabloquants a été suggéré dans le STT. L'effet bénéfique des bêtabloquants a été démontré dans un modèle expérimental animal (primate) de STT, ce qui à ce jour n'a pas été confirmé chez l'homme (33–35). Les bêtabloquants pourraient a contrario favoriser la survenue de torsades de pointes en cas de bradycardie ou de QTc > 500 ms et sont donc à

utiliser avec prudence. De même, les traitements allongeant le QT doivent être si possible évités.

1.3.4.3. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

A long terme, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ainsi que les sartans pourraient avoir un effet bénéfique et prévenir les récurrences de STT (27, 29).

1.3.4.4. Particularités de la prise en charge des états de choc

L'usage des catécholamines est associé à une hausse de la mortalité de 20%. Aussi il a été suggéré dans les états de choc d'utiliser le Lévosimendan (37) qui a un mode d'action différent de celui des catécholamines (chapitre I.4.1) via la sensibilisation des myofilaments au calcium. Des vasodilatateurs tels que le Risordan ou le Nitroprussiate de sodium peuvent être utilisés pour diminuer la post-charge (figure 9).

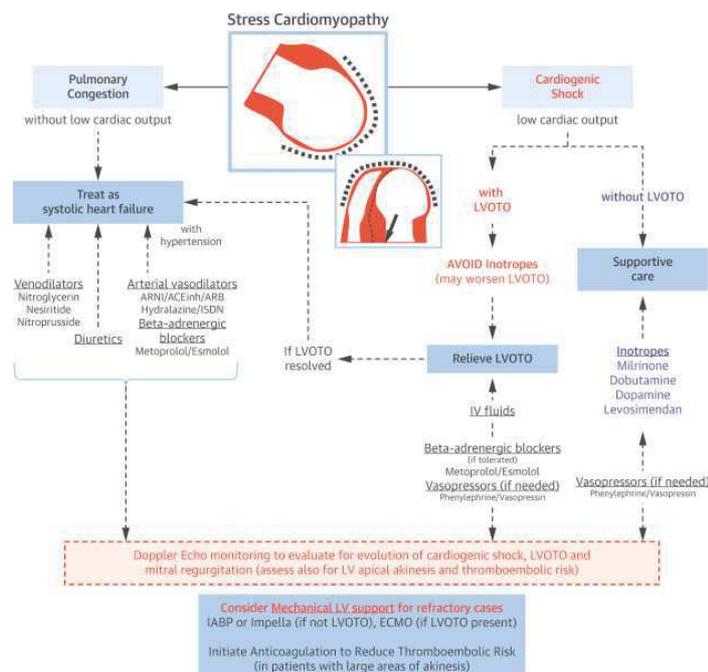


Figure 9 Représentation schématique de la prise en charge thérapeutique du choc cardiogénique dans le syndrome de Takotsubo. Extrait de Medina de Chazal et al. (38)

1.3.4.5. Dispositifs

L'implantation d'une sonde d'entraînement électro-systolique temporaire peut permettre de prévenir la survenue de torsades de pointe, si celles-ci sont favorisées par une bradycardie ou des pauses post extrasystoliques longues. En cas de survenue d'un trouble de conduction de haut grade ou d'une dysfonction sinusale, les données de la littérature semblent être en faveur de l'implantation d'un pacemaker définitif (22,31) car les troubles de la conduction persisteraient à distance. A contrario, il n'y a pas de consensus à ce jour sur la nécessité d'équiper le patient d'un défibrillateur automatique implantable en prévention primaire ou secondaire, car les patients ne semblent pas récidiver (22,31). En cas d'intervalle QT très allongé ou d'instabilité rythmique, le port d'une « Life Vest » a été suggéré.

1.3.4.6. Traitement anticoagulant

L'efficacité du traitement anticoagulant oral (anti-vitamine K) a été évaluée dans un registre observationnel portant sur 541 patients, dont 12 présentaient un thrombus. Après 3 mois de traitement, l'ensemble des thrombi avaient disparu (26).

I.4. Physiopathologie

I.4.1. Rôle des catécholamines et de l'axe cœur-cerveau

Le mécanisme le plus communément admis dans le STT est celui d'une « décharge » catécholaminergique résultant d'une activation intense du système nerveux sympathique, sous l'effet d'un stress émotionnel ou physique, via l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (figure 10) (40). Cette hypothèse est étayée par : 1/ la présence de niveaux élevés de catécholamines dans le sérum de patients STT (figure 11), 2/ la forte association entre STT et phéochromocytome, 3/ les modèles animaux chez qui il est possible d'induire un « STT-like » en administrant des catécholamines (boli d'épinéphrine intraveineux ou injections intra-péritonéales d'Isupréraline).

Les catécholamines endogènes, dopamine, adrénaline et noradrénaline sont produites au niveau des cellules chromaffines des glandes médullo-surrénales, où, sous l'effet de deux enzymes (MAO et COMT), elles sont transformées en épinéphrine et norépinéphrine. L'épinéphrine et la norepinéphrine se fixent aux récepteurs bêta-1-adrénergiques, sensibles à la norépinéphrine et bêta-2-adrénergiques, sensibles à l'épinéphrine. Les récepteurs bêta-1 et bêta-2-adrénergiques sont exprimés à la surface membranaire des myocytes avec un ratio de 80/20 et selon un gradient croissant entre la base et l'apex du VG, qui en ferait une région particulièrement sensible aux catécholamines (figure 11).

A un niveau physiologique d'épinéphrine, sa fixation au récepteur bêta-2 adrénergique induit, via l'activation d'une protéine Gs couplée « cardio-stimulatrice », une cascade de signalisation ayant un effet inotrope positif, mais également pro-arythmogène et pro-apoptotique. Cette cascade implique la

protéine kinase A (PKA) et l'Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPC) et se traduit par une augmentation du taux de calcium intracellulaire.

A des doses supra-physiologiques d'épinéphrine, survient un switch de la protéine Gs vers une protéine Gi « cardio-inhibitrice », via un mécanisme impliquant la protéine G couplée au récepteur kinase 5 (GRK5). Ce switch est à l'origine d'une nouvelle cascade de signalisation responsable d'un effet paradoxal, inotrope négatif, qui se traduit par une sidération myocardique, mais qui a aussi un rôle anti-apoptotique, suggérant un mécanisme d'adaptation, de préservation de l'intégrité du myocarde (figure 12) (40).

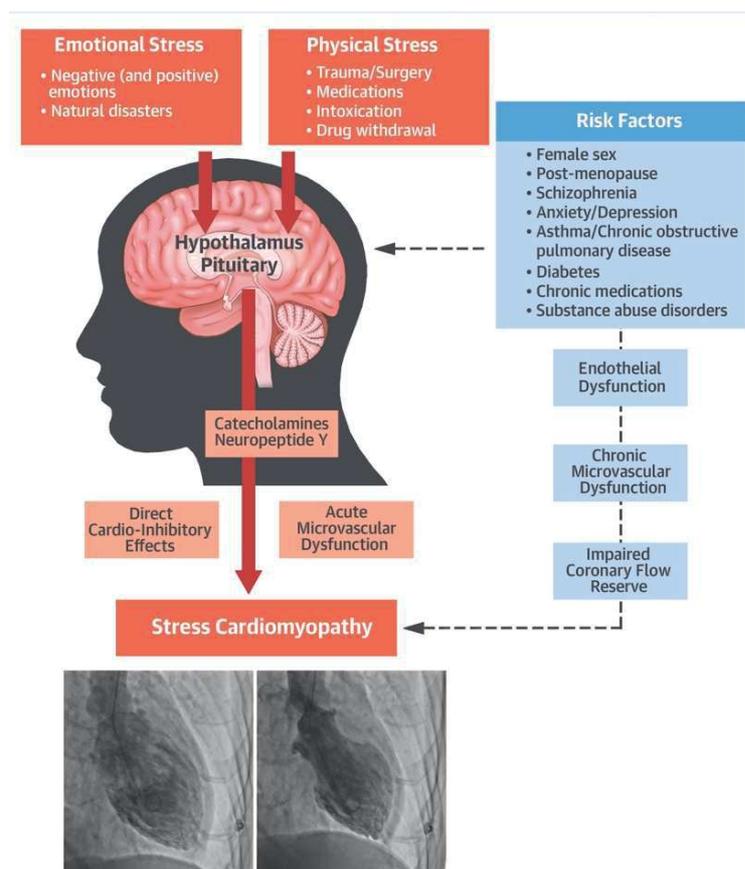


Figure 10 Représentation schématique des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le syndrome de Takotsubo. Extrait de Medina de Chazal et al. (38)

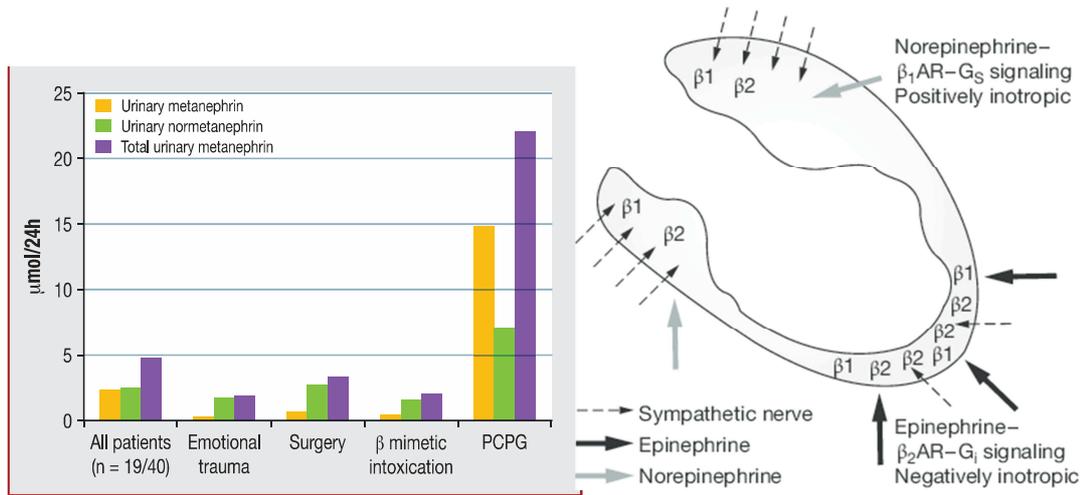


Figure 11 A gauche : Taux de méthanéphrines et norméthanéphrines urinaires mesurés chez des patients présentant un STT, sous l'effet de différents triggers. De gauche à droite : tous triggers, trigger émotionnel, chirurgie, intoxication aux bêta-mimétiques, phéochromocytome et paragangliome. Extrait de Coupez et al. (41). A droite : Distribution des récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénergiques au niveau du ventricule gauche. Extrait de Lyon et al. (40)

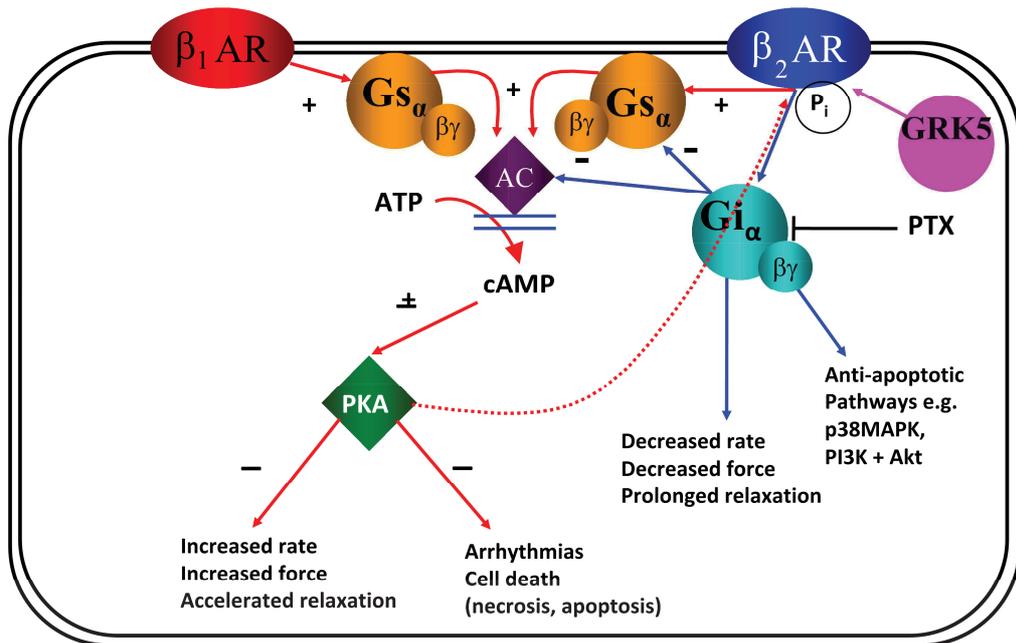


Figure 12 Cascade de signalisation initiée par la fixation des catécholamines aux récepteurs bêta-adrénergiques à l'origine de la sidération myocardique dans le syndrome de Takotsubo. Extrait de Lyon et al. (42)

I.4.2. Phénomènes vasculaires

Dans le STT, une vaso-réactivité anormale est décrite, à la fois macro-vasculaire par vasoconstriction coronaire épicaudique et micro-vasculaire, consécutive à une dysfonction endothéliale « acquise » (40). Ainsi, il a été montré qu'à la phase aiguë du STT survient une altération de certains composants du glycocalyx endothélial (Syndecan-1), comparable à ce qui est observé dans l'infarctus du myocarde. Cette altération du glycocalyx, secondaire au relargage de catécholamines et de BNP, contribuerait à : l'altération des forces de cisaillement vasculaire, une dysfonction endothéliale, un stress oxydant et une perméabilité accrue endothéliale, à l'origine d'un infiltrat de cellules inflammatoires neutrophiles sur le site de la lésion vasculaire, qualifié de « neutrophil burst », et responsable de dommages tissulaires (43).

I.4.3. Facteurs prédisposant

1.4.3.1. Sexe féminin et facteurs hormonaux

La prédominance féminine dans le STT s'expliquerait par une plus grande sécrétion de catécholamines par les femmes en réaction à un stress. Cette susceptibilité pourrait, jusqu'à la ménopause, être atténuée par l'effet protecteur des œstrogènes (figure 13) bien que celui-ci n'a pas été directement démontré en-dehors de modèles expérimentaux animaux. Expérimentalement, des travaux récents ont établi que les œstrogènes diminuaient l'expression des récepteurs adrénergiques à la surface des cardiomyocytes et prévenaient l'impact délétère des catécholamines sur la prolongation et la dispersion du

potentiel d'action, éléments impliqués dans la genèse des troubles du rythme ventriculaires dans le STT (44).

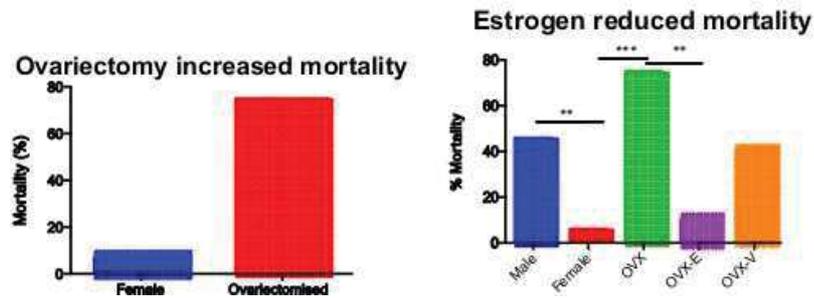


Figure 13 Effet protecteur des œstrogènes dans un modèle murin de syndrome de Takotsubo. Extrait de Lyon (42)

I.4.3.2. Facteurs neurologiques et psychiatriques

La prévalence de troubles psychiatriques chez les patients STT résulterait à la fois d'une sécrétion accrue et d'une recapture neuronale diminuée des catécholamines, ainsi que de l'effet des traitements antidépresseurs et antipsychotiques (14,40). Chez les patients atteints d'une affection neurologique aiguë comme une hémorragie sous-arachnoïdienne, le STT serait favorisé par une dérégulation du système neuro-végétatif ou « sympathetic storm ». Des études montrent également des anomalies structurelles et fonctionnelles au sein du cerveau et plus particulièrement du système limbique, aire cérébrale impliquée dans les émotions, de patients STT (40).

I.4.3.3. Cancer

Non seulement la prévalence d'un antécédent de cancer est élevée chez les patients avec un STT mais ceux-ci présentent un pronostic sombre, avec une mortalité cardiovasculaire deux à cinq fois plus élevée (11,13). Les mécanismes susceptibles d'expliquer cette association sont : des lésions du système nerveux autonome résultant des traitements anti cancéreux ; un relargage accru de catécholamines du fait de stress émotionnels et physiques répétés ; le rôle favorisant d'un **état pro-inflammatoire** chez ces patients a été suggéré (chapitre I.5) (45).

I.4.3.4. Facteurs génétiques

Il pourrait exister une prédisposition génétique au STT : des cas de STT familiaux ont ainsi été décrits. Ont, par exemple, été impliqués la mutation Arg389Gly du gène codant pour le récepteur bêta-1 ou un polymorphe génétique de la protéine kinase GRK 5.

I.4.3.5. Chronobiologie

De plus en plus d'études viennent supporter l'hypothèse d'une saisonnalité dans la survenue des événements cardiovasculaires (46). Les études analysant le lien entre STT et saisonnalité sont contradictoires à ce jour.

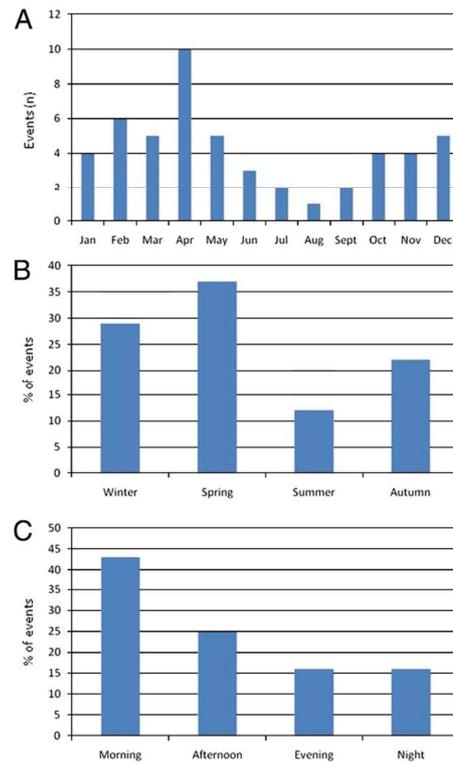


Figure 14 Distribution mensuelle (A), saisonnière (B) et circadienne (C) des patients avec syndrome de Takotsubo. Extrait de Mansencal et al. (47)

1.5. Inflammation et syndrome de Takotsubo, Objectif de thèse

1.5.1. Mécanismes généraux de l'Immunité

L'organisme est protégé des agressions extérieures provoquées par les micro-organismes (virus, bactéries, champignons) par le système immunitaire, dont le fonctionnement est assuré par un large ensemble de cellules et de facteurs solubles. On distingue l'immunité innée de l'immunité adaptative. L'immunité innée est apparue le plus tôt dans l'Évolution, elle fait intervenir des mécanismes non spécifiques d'un pathogène en particulier : le complément, des protéines de la phase aiguë comme la protéine C-réactive (CRP) et des cellules phagocytaires telles que les monocytes-macrophages et les neutrophiles. Dans l'immunité adaptative, la réponse immunitaire est érigée spécifiquement contre un micro-organisme. Les lymphocytes sont les cellules centrales de l'immunité adaptative. On distingue : les lymphocytes T (pour thymus, organe où a lieu leur maturation). Ils ont un rôle essentiel dans la reconnaissance des antigènes et dans l'orchestration de la réponse immunitaire ; les lymphocytes B (car produits dans la moelle osseuse « bone marrow » en anglais). Sous l'action des cytokines sécrétées par les lymphocytes T, les lymphocytes B, activés, prolifèrent et produisent en grande quantité des anticorps dirigés spécifiquement contre l'agresseur. Les anticorps neutralisent le pathogène via un mécanisme d'opsonisation, qui est ensuite détruit par les cellules phagocytaires. Une fois la réponse immunitaire terminée, un sous-groupe de lymphocytes B, les plasmocytes, vont subsister au sein de la moelle osseuse et constituer la mémoire de l'immunité. Ils permettront lors d'une prochaine agression, une réponse immunitaire d'emblée plus adaptée et plus forte.

L'inflammation est le processus dans la réponse immunitaire qui permet de recruter les cellules immunitaires sur le site de l'agression. Elle se décompose en trois étapes et se traduit par un œdème (figure 15) :

1/ Augmentation du flux sanguin par vasodilatation. Cette étape est le fruit de l'action de certaines molécules, telles que l'histamine, sur les cellules musculaires lisses de la paroi vasculaire.

2/ Augmentation de la perméabilité capillaire endothéliale, qui autorise le passage de molécules de gros poids moléculaire et de cellules du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel, via un phénomène d'exsudation.

3/ Migration des cellules immunitaires au sein du tissu siège de l'agression par diapédèse, via des interactions complexes avec les cellules endothéliales, qui font intervenir des molécules d'adhésion comme les ICAM-1 et les intégrines ainsi que des molécules chimiotactiques, comme l'interleukine 8 (IL-8).

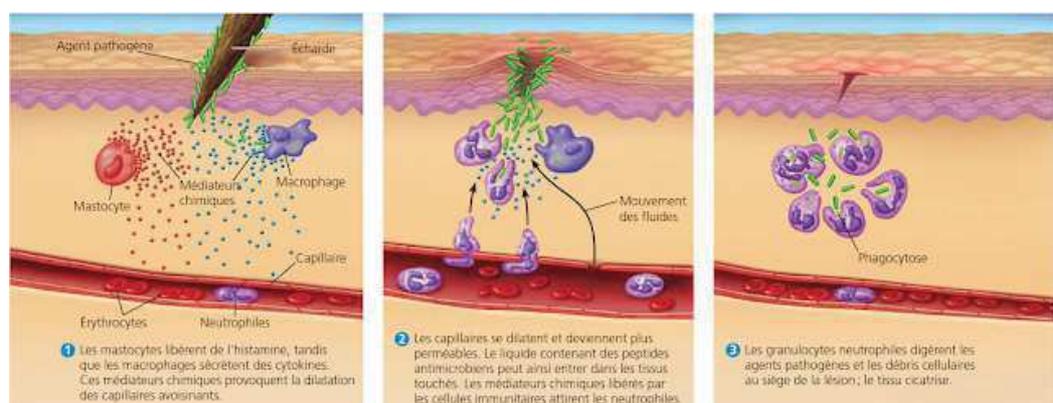


Figure 15 Mécanismes généraux de l'inflammation schématisés

Les premières cellules à être recrutées sur le site de l'agression sont les neutrophiles, suivis des monocytes-macrophages puis des lymphocytes. L'inflammation permet aussi à l'organisme d'éliminer les débris issus de la nécrose cellulaire. Certains auteurs emploient le terme « d'**inflammation stérile** » pour désigner cette inflammation générée en l'absence d'agent infectieux.

La **tolérance** désigne l'ensemble des mécanismes qui permettent une « non-réponse » du système immunitaire vis-à-vis des molécules du « Soi ». Ce phénomène est essentiel pour éviter que le système immunitaire ne s'attaque aux tissus de l'organisme. Dans certaines pathologies comme les maladies auto-immunes, il y a une rupture de la tolérance au soi.

L'inflammation protège l'organisme des agressions extérieures, mais est associée, dans nombre de pathologies, à des effets délétères. Ainsi, dans le SCA, la survenue d'une réponse inflammatoire systémique suite à la restauration du flux sanguin au sein des tissus nécrosés et au relargage massif de cytokines, est corrélée à une altération plus importante de la FEVG ainsi qu'à un pic de troponine plus élevé (40,41).

1.5.2. Inflammation intra-myocardique globale et systémique à la phase aiguë dans le syndrome de Takotsubo

La mise en évidence d'un infiltrat de cellules mononuclées au sein de biopsies endomyocardiques et de bandes de contraction nécrotique (8) a tôt suggéré l'implication de phénomènes inflammatoires dans le STT, hypothèse

qui a été corroborée par les données de l'imagerie. Ainsi, un œdème myocardique intense est visualisé en IRM (figure 16) (39, 40) qui apparaît sous la forme d'hyper-signaux en séquences pondérées T2.

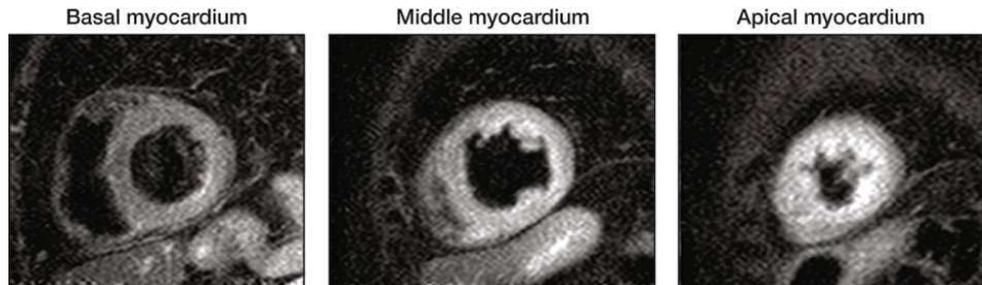


Figure 16 Aspect d'un syndrome de Takotsubo apical en IRM à la phase aiguë, en séquences pondérées T2 : en blanc, hypersignal prédominant dans les segments médians et apicaux du myocarde, traduisant la présence d'un œdème. Extrait de Eitel et al. (50)

Dans le myocarde de souris atteintes de « STT-like » la séquence suivante a ainsi été décrite par Wilson et al. : 1/ infiltration de neutrophiles au sein du myocarde dans les soixante-douze premières heures du STT, suivie par 2/ l'apparition de « clusters » (ou agrégats) de macrophages entre les trois et cinquième jours, dont le phénotype est de type M1, c'est-à-dire pro-inflammatoire (figure 17) (52).

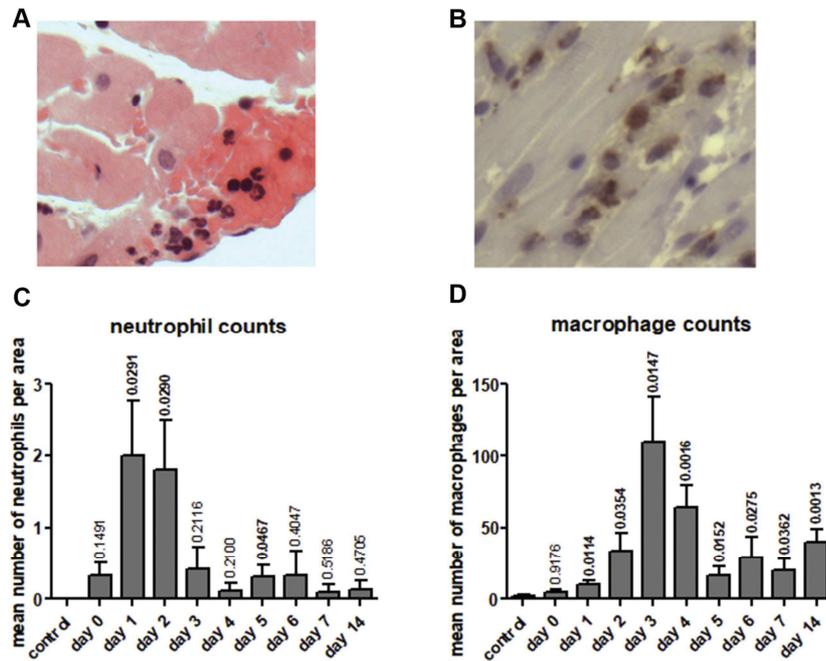


Figure 17 Infiltration de cellules immunitaires dans le myocarde lors d'un syndrome de Takotsubo : coupes de myocarde de rats après induction d'une cardiopathie de stress avec : en haut à gauche (A) infiltrats de neutrophiles après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; et à droite (B) de macrophages. En bas, évolution du compte de neutrophiles (C) et de macrophages (D) entre J0 et J14. Extrait de Wilson et al. (52)

Chez l'homme, des observations similaires ont été faites. Ainsi, Scally et al. (53) grâce à l'IRM couplée à l'utilisation de produits de contraste à base d'oxydes de fer super-paramagnétiques (USPIO : Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide) ont mis en évidence un œdème, majoritairement composé d'un infiltrat de monocytes et macrophages, présent à la fois dans les segments ballonnés et non ballonnés. Dans le sang, ils ont montré la circulation de monocytes-macrophages avec une prédominance de phénotype pro-inflammatoire (CD14⁺⁺CD16⁻) (figure 18) mais aussi une élévation importante des taux plasmatiques de certaines cytokines (IL-6 et CXCL1).

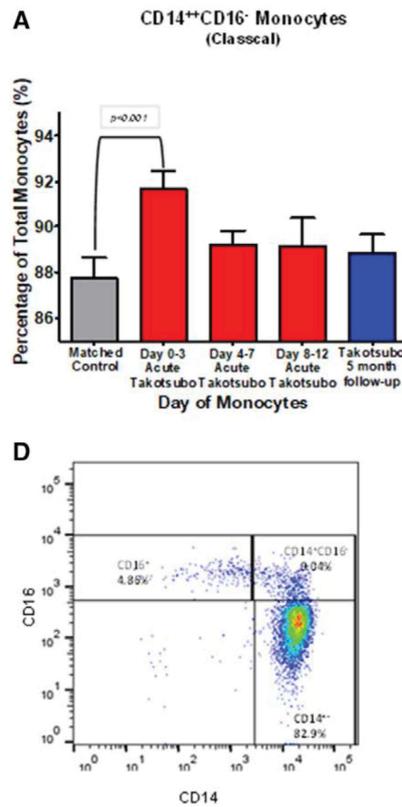


Figure 18 En haut (A) : proportion de monocytes de phénotype CD14⁺⁺CD16⁻ (pro-inflammatoires) (exprimé en % du nombre total de monocytes circulants) chez un patient témoin (gris) et avec syndrome de Takotsubo à J0-J3, J4-J7, J8-J12 (rouge) et à 5 mois (bleu). En bas (D) : quantification par méthode de cytométrie de flux des sous-types de monocytes circulants CD14/CD16. Extrait de Scally et al. (53)

1.5.2.1. Prévalence et impact pronostic de l'inflammation dans le syndrome de Takotsubo à la phase aiguë

Dans de précédentes études, nous avons montré qu'à la phase aiguë du STT, une inflammation systémique survenait dans une large proportion (45%) (16) de patients et était associée à : une altération plus profonde de la FEVG, à une activation neuro-hormonale plus intense (54), à d'avantages de complications intra-hospitalières et à une **hausse de la mortalité cardiovasculaire à long terme** (16). D'autres études ont montré qu'un taux de CRP élevé à l'admission est un facteur prédictif de survenue d'arrêt cardiaque

au décours d'un STT (19) ; qu'une fréquence cardiaque élevée et une pression artérielle systolique basse, qui sont les reflets de résistances vasculaires systémiques basses et témoignent d'une inflammation systémique, sont associées à une hausse de la mortalité (30).

I.5.2.2. L'hypothèse d'un état inflammatoire non résolu dans le syndrome de Takotsubo et conséquences à long terme

Il a été avancé par différents auteurs (24,44,45) que les phénomènes inflammatoires intra-myocardiques et systémiques activés pendant le STT, pourraient ne pas se résoudre à moyen et long terme et persister bien après la récupération de la FEVG. Ainsi dans l'étude de Scally et al. (53) cinq mois après le STT étaient mesurés des taux anormalement élevés d'IL-6, d'IL-8 et de Monocyte Chemoattractant Protéine 1 (MCP-1) et des sous-populations de monocytes de type pro-inflammatoires étaient encore présentes en quantités importantes dans le sang (figure 18). En IRM, l'œdème intra-myocardique était visualisé jusque cinq mois après le STT (55). La présence de cet œdème était associée à une **diminution des performances énergétiques du myocarde**, mesurées en spectroscopie par résonance magnétique au phosphore 31 (figure 19) (56).

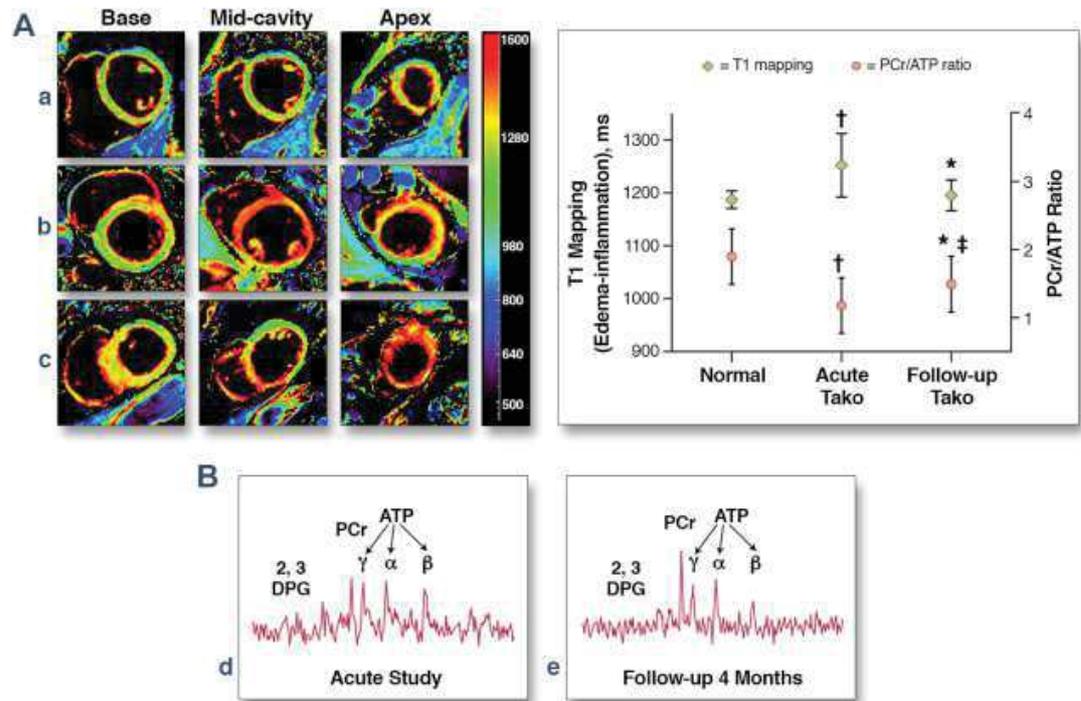


Figure 19 (A) à gauche : quantification de l'œdème myocardique chez des patients atteints de différentes formes de syndrome de Takotsubo (de vert : absence d'œdème à rouge, œdème intense) en T1 mapping, comparée à droite au ratio phosphocreatine/adenosine triphosphate (PCr/ATP), marqueur de performance énergétique myocardique, évaluée chez un patient témoin (à gauche), chez un patient STT à la phase aiguë (milieu) et lors du suivi (à droite) : l'œdème myocardique est inversement corrélé aux performances énergétiques du myocarde. B en bas : dosages en spectroscopie par résonance magnétique de la PCr et de l'ATP à la phase aiguë à gauche et au suivi à 4 mois à droite. Extrait de Dawson et al. (56)

I.5.3. Objectif de thèse

Nous avons, à la lumière des hypothèses formulées par Wilson, Scally et Sattler (29,52,53,55,57), émis le postulat que les effets délétères observés à long terme et plus particulièrement **la mortalité cardio-vasculaire et l'insuffisance cardiaque**, reposaient sur la persistance d'un **état inflammatoire résiduel**, non résolu à la sortie d'hospitalisation. Cette hypothèse a été testée sur une large cohorte de patients, qui nous a également permis de déterminer les facteurs prédictifs d'une inflammation résiduelle élevée.

III. MATERIELS ET METHODES

II.1. Population et design de l'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique au sein des Hôpitaux Civils de Colmar, du Centre Hospitalier de Haguenau et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. De septembre 2008 à septembre 2018, les patients avec une suspicion de STT ont été identifiés au moyen d'une recherche par mots-clés qui incluait les termes « takotsubo », « catécholaminergique » ou « stress », au sein du logiciel de coronarographie. Le diagnostic de STT s'appuyait sur les critères InterTAK (chapitre I.1.2.1) après analyse exhaustive des dossiers médicaux informatisés. L'ensemble des cas a été revu de façon indépendante par au minimum deux cardiologues. Les critères d'exclusion ont été : 1/ l'absence de récupération de la FEVG lors du suivi, 2/ un diagnostic de myocardite, 3/ le décès à la phase aiguë, avant la sortie d'hospitalisation. L'ensemble des caractéristiques cliniques et paracliniques de départ des patients STT ont été répertoriées et enregistrées anonymement dans la base de données Alsace Takotsubo (ATAK). Les patients STT, chez qui il était disponible, ont été répartis en tertiles de taux de CRP à la sortie.

Les données du suivi ont été obtenues à partir d'entretiens téléphoniques standardisés avec les patients, leur cardiologue, leur médecin traitant ou le cas échéant, sur examen des dossiers médicaux informatisés. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université de Strasbourg.

II.2. Critères de jugement principal et secondaires

Nous avons défini comme critère de jugement principal un critère combinant **mortalité cardiovasculaire et survenue d'au moins un épisode d'insuffisance cardiaque** après la sortie. La mortalité cardiovasculaire était définie par le décès résultant d'une mort subite, d'une insuffisance cardiaque, d'un SCA, d'un AVC, d'une récurrence de STT, d'un trouble du rythme ou d'un trouble conducteur. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité d'origine néoplasique, la mortalité toute cause, la mortalité à 1 an, la FEVG au suivi, les récurrences de STT et les ré-hospitalisations.

II.3. Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en moyenne \pm écart-type tandis que les variables catégoriques en rapports d'effectifs et pourcentage. Les groupes de patients ont été comparés par un test du Chi-2 de Pearson, ou pour les variables continues par une ANOVA ou un test de Kruskal-Wallis, selon ce qui était approprié. L'association entre tertile de CRP à la sortie et critère de jugement principal a été testée par un test du log-rank et représentée sous la forme d'une courbe de survie de Kaplan-Meier. Les analyses uni- et multivariées ont été réalisées selon un modèle de régression de Cox. Tous les tests ont suivi une répartition bilatérale. Les Hazard Ratio (HR) sont reportés avec un Intervalle de Confiance à 95% (IC 95%). Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

III. RESULTATS

III.1. Caractéristiques des patients

385 patients ont été inclus dans notre étude entre 2008 et 2018 (voir flow-chart de l'étude en Annexe 2). Les patients ont été répartis en tertile de taux de CRP à la sortie : **<5.2 mg/L** (n=138), **5.2-19 mg/L** (n=131) et **>19 mg/L** (n=116) et les groupes résultant de cette répartition ont été comparés. Leurs caractéristiques de départ, résumées dans le **Tableau 1**, ne montraient pas de différence significative pour une majorité de critères, notamment l'âge, le sexe, les comorbidités, les antécédents et les facteurs de risque cardiovasculaires. Il y avait plus de patient avec un antécédent de cancer dans les tertiles de CRP les plus élevés à la sortie (**14.5%** vs. **23.7%** vs. **31.9%** ; p=0.004) ainsi que de FA paroxystique (p=0.024). Les patients avec les taux de CRP les plus élevés en sortie d'hospitalisation étaient ceux qui avaient présentés des taux de CRP et de leucocytes plus importants aux différents temps de l'hospitalisation (admission, pic et sortie) ainsi que ceux ayant présenté une infection et une fréquence cardiaque élevée à l'admission. A noter également que le QTc à l'admission était significativement plus long dans les groupes de patients avec une CRP élevée à la sortie (**456 ± 41 ms** vs. **474 ± 51 ms** vs. **479 ± 53 ms** ; p=0.007). Enfin, les patients avec un taux élevé de CRP à la sortie étaient aussi ceux qui présentaient des taux de BNP élevés à l'admission, au pic et à la sortie d'hospitalisation (**332 ± 339 ng/L** vs. **474 ± 487 ng/L** vs. **688 ± 916 ng/L** ; p=0.001) alors qu'ils présentaient des FEVG similaires. A contrario, il n'y avait pas de différence significative des taux de

troponine dans les groupes de patients classés en tertiles de CRP à la sortie d'hospitalisation.

Tableau 1. Caractéristiques des patients avec syndrome de Takotsubo, répartis en tertile de taux de CRP à la sortie

CRP	<5.2 mg/L (n = 138)	5.2 - 19 mg/L (n = 131)	> 19 mg/L (n = 116)	STT totaux (n = 385)	p
Age (ans) – moyenne ± ET	69.6 ± 12.7	72.3 ± 13.0	71.2 ± 12.6	71.0 ± 12.8	0.218
Sexe féminin – n/N (%)	125/138 (90.6%)	115/131 (97.8%)	95/116 (81.9%)	335/385 (87.0%)	0.116
Comorbidités – n/N (%)					
Cancer	20/138 (14.5%)	31/131 (23.7%)	37/116 (31.9%)	88/385 (22.9%)	0.004
BPCO ou Asthme	25/118 (21.2%)	22/103 (21.4%)	22/96 (22.9%)	69/317 (21.8%)	0.947
Psychiatrique	42/138 (30.4%)	48/131 (36.6%)	40/116 (34.5%)	130/385 (33.8%)	0.550
Neurologique (hors AVC/AIT)	5/118 (4.20%)	8/104 (7.70%)	5/99 (5.10%)	18/321 (5.60%)	0.526
Troubles cognitifs/démence	10/138 (7.20%)	11/130 (8.50%)	9/115 (7.80%)	30/383 (7.80%)	0.934
Maladie inflammatoire chronique	11/138 (8.00%)	8/130 (6.20%)	13/116 (11.2%)	32/384 (8.30%)	0.352
Facteur de risque CV – n/N (%)					
HTA	85/138 (61.6%)	77/131 (58.8%)	68/116 (58.6%)	230/385 (59.7%)	0.857
Diabète	23/138 (16.7%)	20/131 (15.3%)	29/116 (25.0%)	72/385 (18.7%)	0.110
Dyslipidémie	61/138 (44.2%)	55/131 (42.0%)	51/116 (44.0%)	167/385 (43.4%)	0.725
Tabagisme actif	25/138 (18.1%)	22/131 (16.8%)	20/116 (17.2%)	67/385 (17.4%)	0.959
Tabagisme sévère	26/138 (18.8%)	22/131 (16.8%)	28/116 (24.1%)	76/385 (19.7%)	0.332
Antécédent CV – n/N (%)					
AOMI, coronaropathie	23/136 (16.9%)	25/131 (19.1%)	24/116 (20.7%)	72/383 (18.8%)	0.742
FA ou autre TSV	15/138 (10.9%)	30/131 (22.9%)	24/116 (20.7%)	69/385 (17.9%)	0.024
FA permanente	4/138 (2.90%)	9/131 (6.90%)	9/116 (7.80%)	22/385 (5.70%)	0.167
AVC ou AIT	16/138 (11.6%)	17/131 (13.0%)	13/116 (11.2%)	46/385 (11.9%)	0.901
STT	5/138 (3.60%)	5/131 (3.80%)	2/116 (1.70%)	12/385 (3.10%)	0.550
Traitement bêta-bloquant à l'admission – n/N (%)	29/132 (22.0%)	33/125 (26.4%)	30/110 (27.3%)	92/367 (25.1%)	0.584
Facteur déclenchant – n/N (%)					
Physique	42/138 (30.4%)	61/131 (46.6%)	70/116 (60.3%)	173/385 (44.9%)	0.001<
Emotionnel	53/138 (38.4%)	42/131 (32.1%)	24/116 (20.7%)	119/385 (30.9%)	0.001<
Inconnu	43/138 (31.2%)	27/131 (20.6%)	22/116 (19.0%)	92/385 (23.9%)	0.001<
Symptôme à l'admission – n/N (%)					
Douleur thoracique	98/138 (71.0%)	61/131(46.6%)	52/116 (44.8%)	211/385 (54.8%)	0.001<
Dyspnée	48/138 (34.8%)	56/131 (42.7%)	56/116 (48.3%)	160/385 (41.6%)	0.089
Syncope	5/138 (3.60%)	6/131 (4.60%)	6/116 (5.20%)	17/385 (4.40%)	0.831
Hémodynamique à l'admission – moyenne ± ET					
Fréquence cardiaque (bpm)	81 ± 19	87 ± 18	96 ± 19	88 ± 19	0.001<
Pression artérielle (mmHg)					
Systolique	126 ± 29	129 ± 28	132 ± 123	128 ± 70	0.868
Diastolique	91 ± 70	73 ± 15	67 ± 13	70 ± 14	0.076
Forme – n/N (%)					
Apical	90/138 (65.2%)	100/131 (76.3%)	90/116 (77.6%)	280/385 (72.7%)	0.046
Médio-ventriculaire	41/138 (29.7%)	26/131 (19.8%)	23/116 (19.8%)	90/385 (23.4%)	0.090
Basal	4/138 (2.90%)	4/131 (3.10%)	0/116 (0.00%)	8/385 (2.10%)	0.055
FEVG (%) – moyenne ± ET					
A l'admission	40.5 ± 10.4	38.7 ± 11.2	37.7 ± 12.1	39.1 ± 11.3	0.136
A la sortie	52.8 ± 10.7	51.9 ± 11.5	51.3 ± 12.2	52.1 ± 11.4	0.593
QTc (ms) à l'admission – moyenne ± ET	456 ± 41	474 ± 51	479 ± 53	469 ± 49	0.007
Coronaropathie concomitante (sténose > ou = 30%)	37/129 (28.7%)	48/122 (39.3%)	45/104 (43.3%)	130/355 (36.6%)	0.053
Créatinine (\leqmol/L) – moyenne ± ET	65.6 ± 23.2	82.2 ± 68.7	89.2 ± 80.4	78.3 ± 61.8	0.007
Marqueurs d'inflammation – moyenne ± ET					
Leucocytes ($10^9/L$)					
A l'admission	9.72 ± 4.43	11.4 ± 4.84	12.8 ± 5.68	11.2 ± 5.12	0.001<
Au pic	10.7 ± 5.04	13.1 ± 5.88	14.7 ± 5.86	12.7 ± 5.82	0.001<
A la sortie	7.25 ± 2.75	8.15 ± 3.03	8.71 ± 3.60	8.00 ± 3.18	0.001
CRP (mg/L)					
A l'admission	7.58 ± 17.3	28.6 ± 41.1	81.0 ± 86.6	37.0 ± 62.1	0.001<
Au pic	18.1 ± 40.5	53.1 ± 60.9	125 ± 95.2	62.1 ± 80.5	0.001<
Biomarqueurs cardiaques – moyenne ± ET					
BNP (ng/L)					
A l'admission	415 ± 656	813 ± 956	1171 ± 1247	785 ± 1016	0.001<
Au pic	595 ± 792	1096 ± 1157	1446 ± 1398	1027 ± 1180	0.001<
A la sortie	332 ± 339	474 ± 488	688 ± 916	490 ± 631	0.001

Troponine I (µg/L)	3.33 ± 7.37	2.81 ± 3.95	2.89 ± 5.54	3.02 ± 5.82	0.760
A l'admission	5.17 ± 8.30	5.53 ± 11.4	4.05 ± 6.81	4.95 ± 9.11	0.425
Au pic	2.51 ± 7.86	1.45 ± 2.81	1.38 ± 2.54	1.79 ± 5.08	0.188
A la sortie					
Réanimation – n/N (%)	12/119 (10.1%)	21/104 (20.2%)	31/99 (31.3%)	64/322 (19.9%)	0.001*
Infection – n/N (%)	31/138 (22.5%)	51/131 (38.9%)	64/115 (55.7%)	146/384 (38.0%)	0.001*
Complications intra-hospitalières – n/N (%)					
ACR	2/138 (1.40%)	3/130 (2.30%)	0/116 (0.00%)	5/384 (1.30%)	0.143
CPIA	1/138 (0.70%)	4/130 (3.10%)	3/116 (2.60%)	8/384 (2.10%)	0.309
ECLS	0/138 (0.00%)	1/131 (0.80%)	0/116 (0.00%)	1/385 (0.30%)	0.339
Traitement bêtabloquant introduit entre J0 et J5	94/134 (70.1%)	86/131 (65.6%)	67/115 (58.3%)	247/380 (65.0%)	0.144

Les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou nombre (n)/nombre total (N) (%)

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire ; AVC Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ichémique Transitoire ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; BNP : Brain Natriuretic Peptid ; BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique ; CPIA : Contre Pulsion Intra Aortique ; CRP : C-Reactive Protein ; CV : Cardio-Vasculaire ; ECLS : Extra Corporeal Life Support ; ET : Ecart-Type ; FA : Fibrillation Atriale ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; HTA : Hypertension Artérielle ; QTc : intervalle QT corrigé ; SICA : Syndrome d'Insuffisance Cardiaque Aiguë ; STT : syndrome de Takotsubo

III.2. Données du suivi

Au terme d'un suivi moyen de 747 jours (240-1518 jours), la FEVG était significativement plus basse dans les tertiles de patients avec une CRP élevée en sortie d'hospitalisation (**61.7%** vs. **60.7%** vs. **57.9%** ; p=0.004) (**Tableau 2** et **figure 20**) bien qu'il ne fût pas observé de différence significative à l'admission et à la sortie.

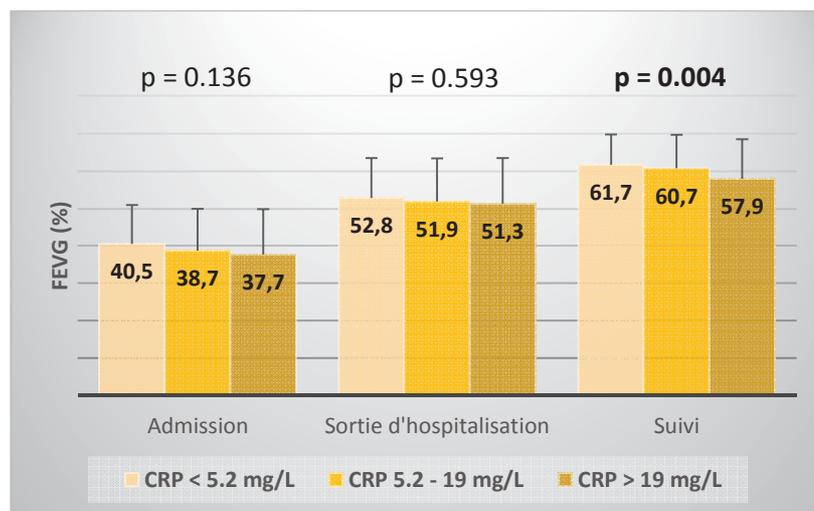


Figure 20 Évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG, %) au cours du temps par tertile de CRP à la sortie d'hospitalisation.

Le critère de jugement principal **décès cardiovasculaire x insuffisance cardiaque** était plus fréquemment observé dans les groupes de patients issus des tertiles de CRP les plus élevés (**6.50%** vs. **11.6%** vs. **18.3%** ; $p=0.016$) (**Tableau 2**). De même, la survie sans décès cardiovasculaire ou insuffisance cardiaque, stratifiée selon le tertile de CRP à la sortie et comparée par un test de log-rank ($p<0.001$), était diminuée dans les tertiles de CRP les plus hauts, comme représenté par les courbes de survie de Kaplan-Meier (**figure 21**). Une tendance similaire est observée pour le décès à un an (**2.00%** vs. **5.30%** vs. **16.3%** ; $p=0.001$). Cette mortalité était le fait de décès cardiovasculaires, la mortalité toute cause et néoplasique n'étant pas influencée par la CRP en sortie d'hospitalisation (**figure 22**).

Tableau 2. Suivi des patients avec syndrome de Takotsubo en fonction des tertiles de CRP à la sortie

CRP	<5.2 mg/L (n = 138)	5.2 - 19 mg/L (n = 131)	> 19 mg/L (n = 116)	STT totaux (n = 385)	P
Critère combiné (SICA x décès cardiovasculaire) - n/N (%)	9/138 (6.50%)	15/129 (11.6%)	21/115 (18.3%)	45/382 (11.8%)	0.016
Décès à 1 an - n/N (%)	2/100 (2.00%)	5/95 (5.30%)	15/92 (16.3%)	22/287 (7.70%)	0.001
Récidive de STT - n/N (%)	7/138 (5.10%)	3/130 (2.30%)	2/116 (1.70%)	12/384 (3.10%)	0.263
Ré-hospitalisation - n/N (%)					
SICA	9/138 (6.50%)	15/129 (11.6%)	15/115 (13.0%)	39/382 (10.2%)	0.188
Autre cause cardiovasculaire	16/138 (11.6%)	18/130 (13.8%)	21/116 (18.1%)	55/384 (14.3%)	0.331
FEVG (%)	61.7 ± 8.05	60.7 ± 8.98	57.9 ± 10.6	60.2 ± 9.32	0.004

Les données sont exprimées en nombre (n)/nombre total (N) et (%)

CRP : C-Reactive Protein ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; SICA : Syndrome d'Insuffisance Cardiaque Aiguë ; STT : Syndrome de Takotsubo

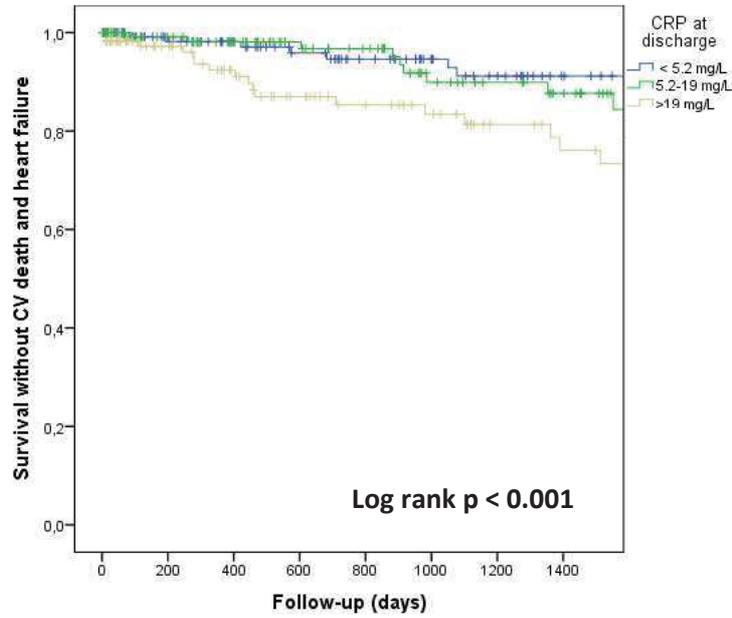


Figure 21 Courbes de survie sans décès cardiovasculaire ou insuffisance cardiaque au cours d'un syndrome de Takotsubo en fonction des tertiles de CRP à la sortie (en bleu CRP < 5.2 mg/L, en vert CRP > 5.2 et 19 < mg/L et en beige CRP > 19 mg/L) selon Kaplan-Meier.

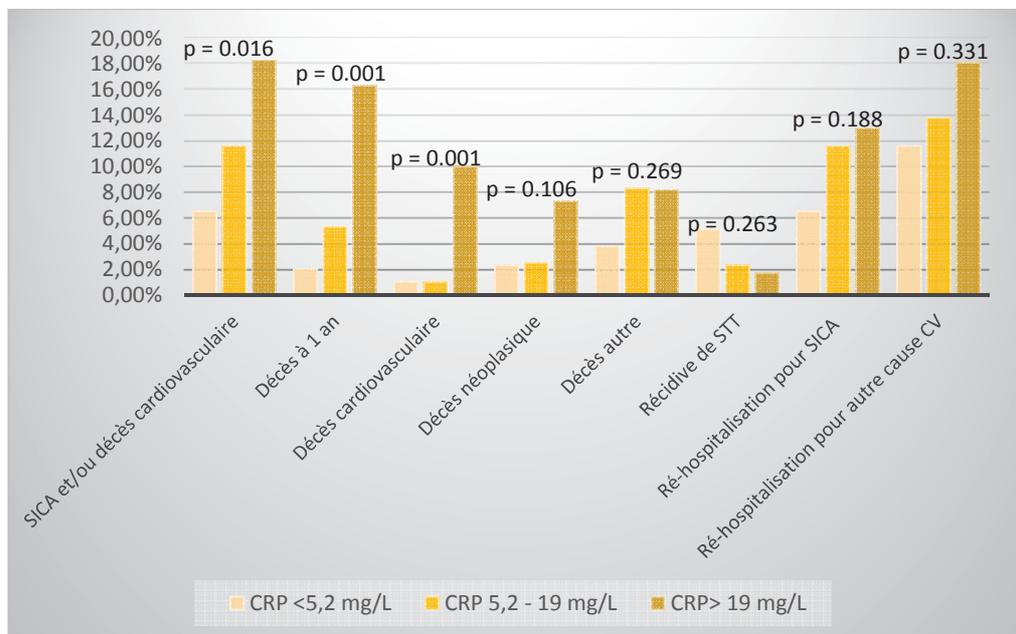


Figure 22 Événements au suivi en fonction du tertile de CRP à la sortie. CV : cardiovasculaire ; SICA : Syndrome d'Insuffisance Cardiaque Aiguë ; STT : Syndrome de Takotsubo.

III.3. Facteurs prédictifs de CRP élevée (>19 mg/L) en sortie d'hospitalisation

En analyse univariée, un antécédent de cancer, de diabète, un épisode d'insuffisance cardiaque, une FEVG altérée et un taux de BNP > 400 ng/L à l'admission étaient des facteurs prédictifs de CRP élevée (>19 mg/L) en sortie d'hospitalisation. A l'issue de l'analyse multivariée, un antécédent de cancer (HR 2.37, IC95%(1.36-4.12)) et un taux de BNP > 400 ng/L à l'admission (HR 2.17, IC95%(1.26-3.76)) étaient les seuls facteurs prédictifs indépendants identifiés d'un syndrome inflammatoire résiduel élevé en sortie d'hospitalisation (**Tableau 3**).

Tableau 3. Facteurs prédictifs de la présence d'un syndrome inflammatoire (CRP >19 mg/L) à la sortie

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95%	p	HR	IC à 95%	p
Comorbidité						
Cancer	2.52	1.59-3.99	<0.001	2.370	1.364-4.119	0.002
Asthme ou BPCO	1.16	0.685-1.98	0.575			
Psychiatrique						
Neurologique (hors AVC ou AIT)						
Troubles cognitifs/démence	1.02	0.481-2.18	0.951			
Maladie inflammatoire chronique	1.587	0.785-3.207	0.198			
Facteur de risque CV						
HTA	0.822	0.542-1.25	0.355			
Diabète	1.79	1.08-2.95	0.023	1.72	0.927-3.18	0.086
Dyslipidémie	0.852	0.563-1.29	0.447			
Tabagisme actif	0.898	0.518-1.56	0.702			
Tabagisme sevré	1.43	0.866-2.37	0.161			
Antécédent CV						
AOMI, coronaropathie	1.14	0.683-1.89	0.625			
FA	1.18	0.700-2.00	0.532			
FA permanente	1.238	0.527-2.905	0.624			
AVC ou AIT	0.886	0.465-1.69	0.713			
STT	0.399	0.086-1.85	0.239			
Trigger	0.891	0.671-1.18	0.423			
Forme de STT						
Apical	1.511	0.930-2.455	0.096			
Méioventriculaire	0.733	0.441-1.22	0.231			
SICA	2.34	1.54-3.56	<0.001	1.145	0.667-1.968	0.623
FEVG à l'admission	0.979	0.961-0.997	0.024	1.00	0.980-1.027	0.796
BNP > 400 ng/L à l'admission	1.00	1.00-1.00	<0.001	2.174	1.256-3.763	0.006
Troponine à l'admission	0.997	0.959-1.04	0.870			

AVC Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; BNP : Brain Natriuretic Peptid ; BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique ; CRP : C-Reactive Protein ; FA : Fibrillation Atriale ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; HR : Hazard Ratio ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; SICA : Syndrome d'Insuffisance Cardiaque Aiguë ; STT : Syndrome de Takotsubo

III.4. Facteurs prédictifs de survenue du critère combiné décès cardiovasculaire x insuffisance cardiaque après la sortie

Après analyse univariée, les facteurs prédictifs de survenue du critère combiné mortalité cardiovasculaire x insuffisance cardiaque après la sortie d'hospitalisation étaient : un antécédent de cancer, d'AOMI ou de coronaropathie, de FA (permanente ou non), une FEVG basse et une créatininémie élevée à la sortie d'hospitalisation, une pression artérielle systolique et diastolique basses à l'admission, un taux de CRP élevé à la sortie d'hospitalisation et une FEVG au suivi basse.

A l'issue de l'analyse multivariée, un **taux de CRP élevé à la sortie (HR 1.97, IC95%(1.11-3.49))**, un antécédent de cancer (HR 10.9, IC95%(3.57-33.1)), une AOMI ou une coronaropathie (HR 2.36, IC95%(1.30-4.27)), une pression artérielle diastolique basse (HR 0.942, IC95%(0.902-0.983)) et une FEVG au suivi basse (HR 0.93, IC95%(0.887-0.975)) étaient retrouvés comme facteurs prédictifs indépendants de survenue de décès cardiovasculaire ou d'insuffisance cardiaque (**Tableau 4**).

Tableau 4. Facteurs prédictifs de survenue du critère combiné mortalité cardiovasculaire x insuffisance cardiaque

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC à 95%	p	HR	IC à 95%	p
Age	1.04	1.02-1.07	0.002	1.09	1.02-1.15	0.006
Sexe féminin	0.600	0.289-1.25	0.170			
Comorbidité						
Cancer	2.61	1.45-4.73	0.001	10.9	3.57-33.1	<0.001
Psychiatrique	1.39	0.774-2.49	0.272			
Neurologique (hors AVC ou AIT)	0.353	0.048-2.59	0.306			
Troubles cognitifs/démence	1.87	0.789-4.43	0.155			
Asthme ou BPCO	1.94	0.935-4.02	0.075			
Maladie inflammatoire chronique	0.870	0.270-2.81	0.816			
Facteur de risque CV						
HTA	1.84	0.969-3.50	0.062			
Diabète	1.25	0.635-2.47	0.516			
Dyslipidémie	1.03	0.580-1.84	0.910			
Tabagisme actif	0.666	0.282-1.57	0.354			
Tabagisme sevré	1.34	0.680-2.64	0.398			
Antécédent CV						
AOMI, coronaropathie	2.36	1.30-4.27	0.005	2.79	1.17-6.64	0.021
FA ou autre TSV	3.68	2.05-6.63	<0.001			
FA permanente	4.01	1.96-8.47	<0.001	0.885	0.133-6.03	0.910
AVC ou AIT	1.93	0.932-4.01	0.077			
STT	1.98	0.478-8.17	0.347			
Traitement bêtabloquant à l'admission	2.09	1.14-3.85	0.017	0.487	0.157-1.51	0.213
Traitement bêtabloquant entre J0 et J5	0.827	0.440-1.55	0.553			
Facteur déclenchant	1.17	0.794-1.73	0.426			
Fréquence cardiaque	1.00	0.980-1.02	0.998			
PA Systolique	0.987	0.974-1.00	0.046	0.997	0.979-1.02	0.760
PA Diastolique	0.968	0.946-0.990	0.004	0.942	0.902-0.983	0.006
QTc admission	1.00	0.991-1.01	0.980			
FEVG						
Admission	1.01	0.983-1.04	0.503			
Sortie	1.00	0.975-1.02	0.923			
Suivi	0.962	0.934-0.990	0.009	0.93	0.887-0.975	0.003
Forme de STT						
Apical	1.35	0.670-2.73	0.400			
Médioventriculaire	0.737	0.355-1.53	0.412			
Coronaropathie concomitante (sténose > ou = 30%)	1.80	0.966-3.36	0.064			
Créatininémie	1.00	1.00-1.01	0.021	1.00	0.990-1.01	0.759
Infection	1.13	0.625-2.03	0.694			
Réanimation	1.76	0.830-3.75	0.140			
Tertile de CRP à la sortie	1.79	1.24-2.59	0.002	1.97	1.11-3.49	0.020
Taux de leucocytes sortie	1.07	0.989-1.158	0.093			
BNP à la sortie	1.00	1.00-1.00	0.208			
Troponine à la sortie	1.01	0.942-1.09	0.724			

AVC Accident Vasculaire Cérébral ; AIT : Accident Ischémique Transitoire ; AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; BNP : Brain Natriuretic Peptid ; BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique ; CPIA : Contre Pulsion Intra Aortique ; CRP : C-Reactive Protein ; CV : Cardio-Vasculaire ; FA : Fibrillation Atriale ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; HR : Hazard Ratio ; HTA : Hypertension Artérielle ; IC à 95% : Intervalle de Confiance à 95% ; PA : Pression Artérielle ; QTc : QT corrigé ; SICA : Syndrome d'Insuffisance Cardiaque Aiguë ; STT : Syndrome de Takotsubo ; VD : Ventricule Droit

IV. DISCUSSION

Lors d'une précédente étude (16) nous avons montré qu'au cours d'un STT, la survenue d'une inflammation systémique dans les quarante-huit premières heures était associée à un mauvais pronostic à la phase aiguë, mais impactait également la mortalité cardiovasculaire à long terme. Plusieurs articles (29,52,53,57) nous fournissaient des éléments d'explication en avançant l'hypothèse d'une inflammation « résiduelle » intra-myocardique et systémique, non résolue et persistante plusieurs mois après le STT. Cette étude multicentrique, qui s'appuie sur une cohorte de 385 patients avec STT, est la première à évaluer spécifiquement l'impact d'une inflammation résiduelle élevée, définie ici par une CRP > 19 mg/L en sortie d'hospitalisation, sur la survenue de complications à long terme et notamment d'une insuffisance cardiaque et/ou du décès cardiovasculaire.

IV.1. Résultats généraux

1/ Un syndrome inflammatoire résiduel élevé est associé à des taux de BNP élevés à tous les temps de l'hospitalisation (admission, pic et sortie), traduisant une activation neuro-hormonale intense dans ce groupe de patients à la phase aiguë du STT, indépendamment des niveaux d'altération de la FEVG.

2/ Les facteurs prédictifs indépendants de syndrome inflammatoire résiduel élevé sont un antécédent de cancer et un taux de BNP élevé (>400 ng/L) l'admission.

3/ Les patients avec un syndrome inflammatoire résiduel élevé ont une FEVG plus basse au suivi, alors même que la FEVG à la sortie est similaire entre les groupes.

4/ Un syndrome inflammatoire résiduel élevé est un facteur prédictif de complications à long terme et notamment de décès cardiovasculaire.

Nos observations suggèrent que les patients avec un syndrome résiduel élevé après un STT constituent une population vulnérable, qui présente de moindres capacités de récupération à long terme.

IV.2. Inflammation aiguë dans le syndrome de Takotsubo

La survenue d'une inflammation intra-myocardique et systémique à la phase aiguë du STT est maintenant bien décrite, aussi bien dans les modèles expérimentaux animaux que chez l'homme. Elle se traduit par un infiltrat de cellules immunitaires (neutrophiles et macrophages) au sein du myocarde, par une circulation accrue de monocytes pro-inflammatoires dans le sang et par des taux plasmatiques de cytokines élevés. A noter que dans le myocarde de patients en choc septique, des aspects histologiques semblables sont observés (58). De façon intéressante, il a été montré que le « degré » d'infiltration du myocarde par les macrophages était directement corrélé aux doses d'épinephrine utilisées.

IV.3. Mécanismes impliqués dans la genèse d'une réponse inflammatoire dans le syndrome de Takotsubo

Des niveaux élevés de catécholamines conduirait, via l'activation de voies de signalisation liées aux récepteurs adrénergiques, à la surexpression des molécules d'adhésion ICAM-1 (59) par les cellules endothéliales, favorisant ainsi la diapédèse de cellules immunitaires (37,45) et le développement d'une inflammation « stérile » intra-myocardique. Cette surexpression pourrait être médiée par la protéine p53. Ainsi, dans des modèles expérimentaux il a été montré que la stimulation des récepteurs bêta-2-adrénergiques par les catécholamines induit une surexpression de p53 dans les cellules endothéliales et dans les monocytes, résultant en une inflammation myocardique, alors que l'infiltrat macrophagique est atténué dans les cellules endothéliales de souris « knocked-out » (délétées) pour le gène p53 (60). Les cellules immunitaires ainsi recrutées et activées pourraient être à l'origine, lors d'un « neutrophil burst, d'un relargage de cytokines et d'espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS), qui contribueraient directement aux lésions myocardiques (61).

D'autres auteurs ont suggéré l'existence d'un stress nitrosatif, initié par l'oxide nitrique synthase (NOS) couplée aux récepteurs bêta-2-adrénergiques, à l'origine à l'origine d'une augmentation de la production d'oxide nitrique (NO). Le NO, en présence d'anion superoxide O_2^- génère la formation de peroxynitrite ($ONOO^-$). Cette voie de signalisation active chez la souris la poly(ADP-ribose) polymérase-1 (PARP)-1, qui est associée à une « déprivation énergétique » du myocarde (figure 23) (62).

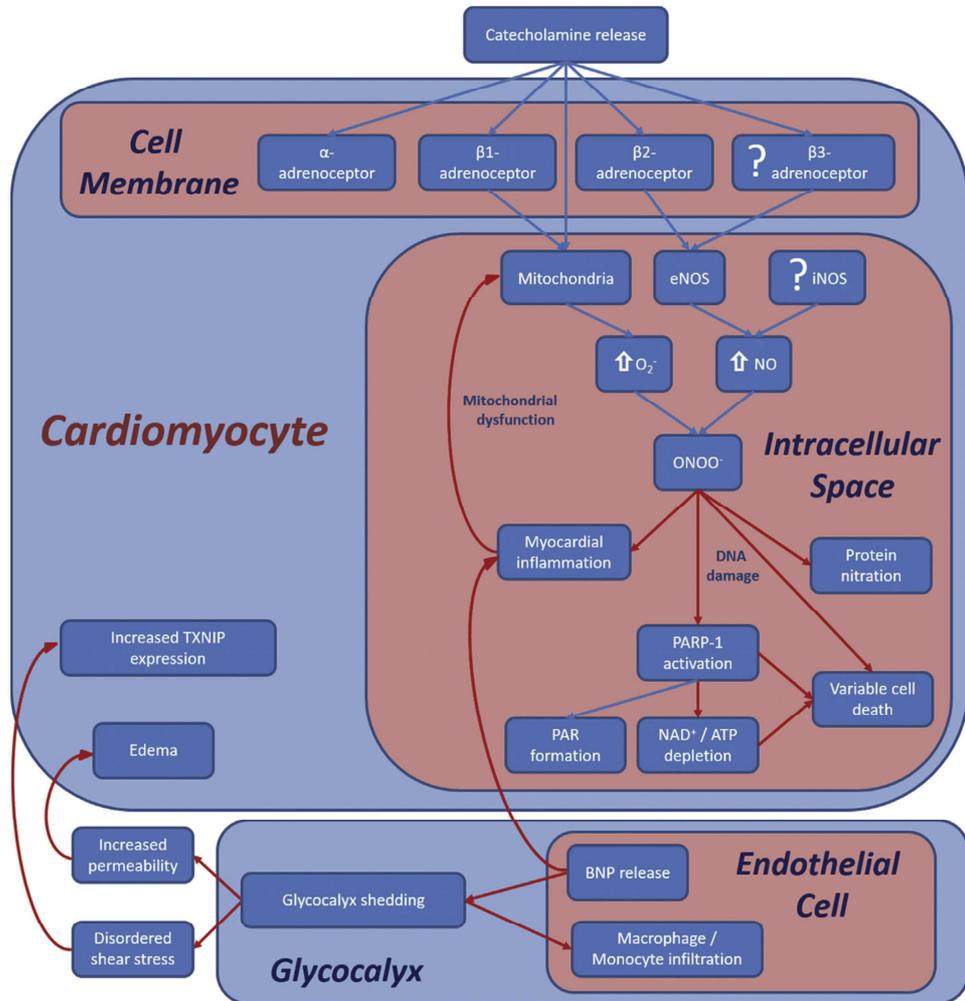


Figure 23 Représentation schématique de la voie signalisation du stress nitrosatif dans un modèle expérimental murin de STT : les récepteurs adrénergiques aux catécholamines induisent un stress nitrosatif via la nitric oxide synthase (NOS) à l'origine d'une augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) et de peroxy-nitrite ($ONOO^-$). Cette voie de signalisation active chez la souris la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)-1, qui est associée à une « déprivation énergétique » du myocarde. D'après Surikow et al. (62)

Enfin, la dégradation de composants du glycocalyx endothélial, tel que le Syndecan-1, pourrait, comme ce qui est observé dans l'infarctus du myocarde, jouer un rôle via une altération de la rhéologie vasculaire et une

modification des régimes d'écoulement laminaire, induisant ainsi une dysfonction endothéliale, un stress oxydatif et une perméabilité vasculaire accrue, responsable d'un œdème myocardique et d'un dysfonctionnement vasomoteur prolongé (43).

IV.4. Activation neuro-hormonale et inflammation

La tension pariétale au niveau du ventricule gauche et son étirement sont les principaux « moteurs » de la production et de la sécrétion de BNP. Toutefois dans le STT, il a été montré qu'une libération majeure de BNP pouvait survenir en présence d'une distension cardiaque minime, probablement en raison de la présence d'une inflammation myocardique. Ainsi, dans un modèle de STT de rat induit par un stress d'immobilisation, il est observé la production de la protéine de choc thermique 70 par le myocarde, qui est un puissant activateur de réponse inflammatoire mais aussi de production de BNP. La liaison du BNP au peptide natriurétique A a pour conséquence la génération du second messager Guanosine MonoPhosphate cyclique (GMPc), qui régule de nombreuses fonctions telles que la relaxation du myocarde, la diminution du stress oxydatif et la perméabilité vasculaire. En conséquence, le concept selon lequel le BNP a des propriétés anti-inflammatoires permettant de limiter la formation de ROS a récemment été évoqué.

Dans notre étude, une libération accrue de BNP a pu être observée dès l'admission, mais aussi au pic et à la sortie chez les patients avec un syndrome inflammatoire important, pour des niveaux d'altération de la

FEVG comparables. Dans notre étude, le lien entre réponse inflammatoire et BNP au cours du STT a nettement été illustré, bien que nous ne puissions déterminer si le BNP était une conséquence directe de cette réponse inflammatoire ou si sa sécrétion résultait d'un mécanisme protecteur à visée anti-inflammatoire de limitation des dommages myocardiques,.

IV.5. Inflammation chronique de bas grade dans le STT

Des auteurs ont évoqué le rôle d'une réponse immunitaire adaptative, déclenchée par la nécrose des cardiomyocytes dans l'évolution temporelle du STT. L'infiltration de cellules immunitaires dans le myocarde endommagé, qui constitue un mécanisme essentiel à la cicatrisation tissulaire, pourrait déclencher un processus appelé « inflammation stérile », le système immunitaire étant activé en absence de tout agent infectieux. Ce mécanisme pourrait être à l'origine de l'inflammation persistante observée à distance. Dans notre étude, une inflammation résiduelle est toujours mise en évidence plus d'une semaine après l'apparition du STT et ce dans une partie non négligeable de la cohorte. Scally et al. ont démontré, grâce aux techniques d'IRM avec injection d'USPIO (chapitre I.5.2.) que l'infiltrat de macrophages myocardiques persistaient au minimum cinq mois. De même Scally et al. ont montré que des taux plasmatiques élevés de cytokines (IL-6) pro-inflammatoires étaient encore observés cinq mois après le diagnostic de STT, suggérant l'existence d'un état inflammatoire chronique « à bas bruit ».

Comment expliquer la persistance de cet état inflammatoire « stérile » à moyen et long terme dans le STT ? La résolution de l'inflammation, qui permet de rétablir l'homéostasie au sein des tissus est un phénomène actif (63). Sattler (55) émet l'hypothèse d'un dysfonctionnement des processus de résolution de l'inflammation dans le STT, qui pourrait aboutir à une rupture de la tolérance envers le « Soi » et l'activation de phénomènes auto-immuns.

Dans notre étude, le suivi tardif a été axé sur les événements cardiaques. Malgré une FEVG semblable à la sortie, les patients avec un syndrome inflammatoire résiduel élevé à la sortie, étaient caractérisés par un « phénotype vasoplégique » avec des pressions diastolique et systolique basses et par une activation neuro-hormonale accrue, pouvant témoigner d'une inflammation myocardique et systémique persistante.

La récupération de la FEVG a induit la communauté médicale en erreur en lui faisant croire que le syndrome de Takotsubo était une affection bénigne et réversible. Malgré la mise en évidence d'une mortalité significative à la phase aiguë, peu de données ont décrit l'état physiologique et clinique des patients STT à long terme. Dans l'étude de Scally et al. (29), qui porte sur un petit nombre de patients, il a été montré qu'à distance (vingt mois) du STT, les patients avaient des capacités d'exercice physique réduites, présentaient une altération du strain apical du VG et du subtil mouvement de torsion « twist » de l'apex, tandis que la FEVG avait entièrement récupérée. Dans notre cohorte plus large, les patients avec un syndrome inflammatoire résiduel, en dépit d'une normalisation,

présentaient une FEVG inférieure que les autres patients, ce qui pourrait résulter d'une inflammation chronique active, de bas-grade.

D'autres études ont suggéré que l'inflammation systémique chronique de bas-grade générée par le STT pourrait favoriser les phénomènes athéro-sclérotiques et faire, comme à la phase aiguë, le lit d'arythmies malignes (27,28).

Globalement, les données actuelles identifient les patients avec un syndrome résiduel élevé comme une population particulièrement vulnérable, qui pourraient nécessiter d'un suivi rapproché. Dans cette optique, les thérapeutiques visant à atténuer l'inflammation dans le STT pourrait s'avérer prometteuses.

IV.6. Limites

Notre étude est rétrospective et se heurte aux biais inhérents aux études de cette nature. Il aurait de plus été intéressant de déterminer le syndrome inflammatoire lors du suivi, ce qui n'a pas été possible de façon fiable. La CRP, qui est une molécule de la phase aiguë n'est pas un bon marqueur d'inflammation à distance : le dosage de taux de cytokines et l'identification des sous-populations de monocytes circulants par des techniques de cytométrie de flux, paraissent plus adaptés à l'étude d'un syndrome inflammatoire résiduel. Dans notre étude il n'a pas non plus été précisé la cause du décès cardiovasculaire. Il aurait été en effet pertinent de

déterminer si les patients décédaient davantage de troubles du rythme ou de conséquences de l'athérosclérose.

Conclusion

Le STT est une pathologie grevée d'un pronostic redoutable, dont les mécanismes physiopathologiques ne sont que partiellement élucidés. Les traitements actuels proposés aux patients STT reposent sur des méta-analyses, des études observationnelles rétrospectives, des études de cas et des extrapolations. A ce jour, aucune thérapeutique n'a pu être évaluée spécifiquement. Une réponse inflammatoire résiduelle est associée à une activation neuro-hormonale accrue à la phase aiguë et à une récupération altérée de la FEVG au suivi. Une réponse inflammatoire résiduelle est un facteur indépendant de décès cardiovasculaire ou d'insuffisance cardiaque. L'ensemble de ces résultats identifie les patients avec un syndrome inflammatoire résiduel comme un sous-groupe à risque, à cibler lors de futurs essais cliniques avec des thérapies spécifiques visant à l'atténuer.

VU

Strasbourg, le 10/09/2019.

Le président du Jury de Thèse,

Professeur Patrick Ohlmann.



VU et approuvé

11 SEP. 2019
Strasbourg, le 10/09/2019.

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg.



ANNEXES

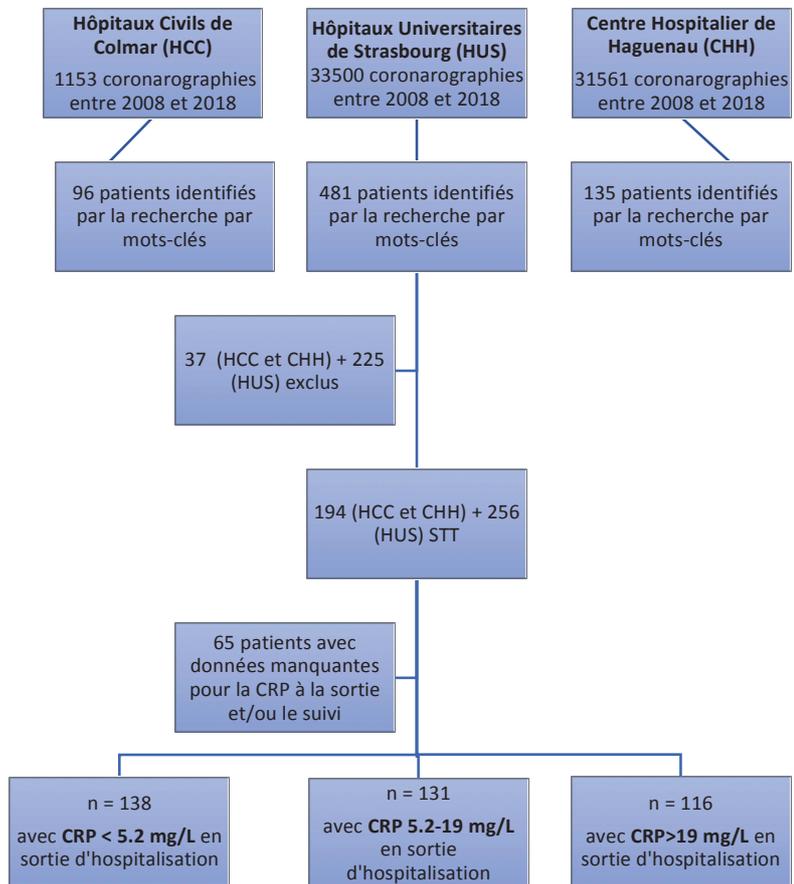
Table 1 International Takotsubo Diagnostic Criteria (InterTAK Diagnostic Criteria)

1. Patients show transient^a left ventricular dysfunction (hypokinesia, akinesia, or dyskinesia) presenting as apical ballooning or midventricular, basal, or focal wall motion abnormalities. Right ventricular involvement can be present. Besides these regional wall motion patterns, transitions between all types can exist. The regional wall motion abnormality usually extends beyond a single epicardial vascular distribution; however, rare cases can exist where the regional wall motion abnormality is present in the subtended myocardial territory of a single coronary artery (focal TTS).^b
2. An emotional, physical, or combined trigger can precede the takotsubo syndrome event, but this is not obligatory.
3. Neurologic disorders (e.g. subarachnoid haemorrhage, stroke/transient ischaemic attack, or seizures) as well as pheochromocytoma may serve as triggers for takotsubo syndrome.
4. New ECG abnormalities are present (ST-segment elevation, ST-segment depression, T-wave inversion, and QTc prolongation); however, rare cases exist without any ECG changes.
5. Levels of cardiac biomarkers (troponin and creatine kinase) are moderately elevated in most cases; significant elevation of brain natriuretic peptide is common.
6. Significant coronary artery disease is not a contradiction in takotsubo syndrome.
7. Patients have no evidence of infectious myocarditis.^b
8. Postmenopausal women are predominantly affected.

^aWall motion abnormalities may remain for a prolonged period of time or documentation of recovery may not be possible. For example, death before evidence of recovery is captured.

^bCardiac magnetic resonance imaging is recommended to exclude infectious myocarditis and diagnosis confirmation of takotsubo syndrome.

Annexe 1. Critères International Takotsubo (InterTAK) extrait de Ghadri et al. (1)



Annexe 2. Flow-chart de l'étude

CRP : C-reactive Protéine ; CHH : Centre Hospitalier d'Haguenau ; HCC : Hôpitaux Civils de Colmar ; HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

BIBLIOGRAPHIE

1. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J.* 7 juin 2018;39(22):2032-46.
2. INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale 2019. [en ligne] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infarctus-myocarde>. Consulté le 28/09/2019.
3. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* août 2018;72(8):874-82.
4. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. *J Cardiol.* 1991;21(2):203-14.
5. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart.* 1 nov 1997;78(5):509-11.
6. Jessica Ebert. A broke heart harms your health [Internet]. *Nature.* 2005 [cité 6 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.nature.com/news/2005/050207/full/050207-11.html>
7. Desmet WJR. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart.* 1 sept 2003;89(9):1027-31.
8. Wittstein IS, Schulman SP, Bivalacqua TJ. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. *N Engl J Med.* 2005;10.
9. Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 7 juin 2018;39(22):2047-62.
10. Takotsubo International Registry 2019. [en ligne] <https://www.takotsubo-registry.com>. Consulté le 28/09/2019
11. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1 mars 2008;155(3):408-17.
12. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2016;1(3):335-40.
13. Cammann VL, Sarcon A, Ding KJ, Seifert B, Kato K, Di Vece D, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients With Malignancy and Takotsubo Syndrome: Observations From the International Takotsubo Registry. *J Am Heart*

Assoc. 6 août 2019;8(15).

14. Dagnat Charlotte. [These de Docteur en Médecine Diplôme d'Etat]. Université de Strasbourg; 2018.

15. Girardey M, Jesel L, Campia U, Messas N, Hess S, Imperiale A, et al. Impact of Malignancies in the Early and Late Time Course of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J*. 2016;80(10):2192-8.

16. Lachmet-Thébaud Lucie. Systemic inflammatory response is a major determinant of cardiovascular outcome in Takotsubo syndrome. University of Strasbourg; 2018.

17. Yang S, Asnani A. Cardiotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *SI Cardio-Oncol*. 1 juill 2018;42(4):422-32.

18. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J*. 1 oct 2016;37(37):2823-9.

19. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, Kato K, D'Ascenzo F, Di Vece D, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J*. 7 juill 2019;40(26):2142-51.

20. Nicolas Mansencal. Cardiomyopathie de Tako-Tsubo et complications rythmiques [Internet]. Cordiam. 2015 [cité 10 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cordiam.fr/wp-content/uploads/2015/04/Mansencal-Cordiam-N°5.pdf>

21. Mansencal N, Abbou N, Pillière R, El Mahmoud R, Farcot J-C, Dubourg O. Usefulness of Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography for Assessment of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. avr 2009;103(7):1020-4.

22. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, et al. Standard and Advanced Echocardiography in Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy: Clinical and Prognostic Implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 janv 2015;28(1):57-74.

23. Messas N, Caspar T, Jesel L, Hess S, Girardey M, Radulescu B, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by ischemic injury: When lateralmyocardial infarction precipitate apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol*. 1 janv 2016;202:858-60.

24. Crimizade U, Messas N, Blondet C, Jesel L, Duculescu E, Ohlmann P, et al. Biventricular Takotsubo cardiomyopathy triggered by myocardial ischemic injury: insights from multimodal imaging approach. *Int J Cardiol*. mars 2016;207:104-6.

25. Messas N, Trimaille A, Marchandot B, Matsushita K, Kibler M, Hess S, et al. Left ventricular mechanics in the acute phase of Takotsubo cardiomyopathy: distinctive ballooning patterns translate into different diastolic properties. *Heart Vessels* [Internet]. 27 sept 2019 [cité 11 oct 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00380-019-01510-1>

26. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L, Moeller C, Guastafierro F, et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2 déc 2017 [cité 5 oct 2019];6(12). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.006990>
27. Jesel L, Berthon C, Messas N, Lim HS. Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and prognosis. 2018;8.
28. Jesel L, Berthon C, Messas N, Lim HS, Girardey M, Marzak H, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm*. 1 août 2018;15(8):1171-8.
29. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 6 mars 2018;137(10):1039-48.
30. Böhm M, Cammann VL, Ghadri JR, Ukena C, Gili S, Di Vece D, et al. Interaction of systolic blood pressure and resting heart rate with clinical outcomes in takotsubo syndrome: insights from the International Takotsubo Registry: Effects of heart rate and SBP on outcomes in takotsubo syndrome. *Eur J Heart Fail*. juin 2018;20(6):1021-30.
31. Wischnewsky MB, Candreva A, Bacchi B, Cammann VL, Kato K, Szawan KA, et al. Prediction of short- and long-term mortality in takotsubo syndrome: the InterTAK Prognostic Score. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 27 août 2019 [cité 7 oct 2019];0(0). Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1561>
32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 20 mai 2016;37(27):2129-200.
33. Izumi Y, Okatani H, Shiota M, Nakao T, Ise R, Kito G, et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res*. mai 2009;32(5):339-46.
34. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 3 sept 2015;373(10):929-38.
35. Isogai T, Matsui H, Tanaka H, Fushimi K, Yasunaga H. Early β -blocker use and in-hospital mortality in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Heart*. 1 juill 2016;102(13):1029.
36. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1 juill 2014;174(3):696-701.

37. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagnano G, Lodispoto M, et al. Safety and Feasibility of Levosimendan Administration in Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Series. *Cardiovasc Ther.* 1 déc 2013;31(6):e133-7.
38. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 16 oct 2018;72(16):1955-71.
39. Stiermaier T, Rommel K-P, Eitel C, Möller C, Graf T, Desch S, et al. Management of arrhythmias in patients with Takotsubo cardiomyopathy: Is the implantation of permanent devices necessary? *Heart Rhythm.* 1 oct 2016;13(10):1979-86.
40. Alexander R. Lyon, Rodolfo Citro, Birke Schneider, Olivier Morel, Jelena R. Ghadri, Christian Templin, and Elmir Omerovic. Pathophysiology of Takotsubo - a state of the art review. Unpublished.
41. Coupez E, Eschalier R, Pereira B, Pierrard R, Souteyrand G, Clerfond G, et al. A single pathophysiological pathway in Takotsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress. *Arch Cardiovasc Dis.* avr 2014;107(4):245-52.
42. Alexander Lyon. Cardiomyopathies: what are the mechanisms? Takotsubo Syndrome. Power Point présenté à: Heart Failure 2015; 2015; Seville Spain.
43. Nguyen TH, Liu S, Ong GJ, Stafford I, Frenneaux MP, Horowitz JD. Glycocalyx shedding is markedly increased during the acute phase of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* sept 2017;243:296-9.
44. El-Battrawy I, Zhao Z, Lan H, Schünemann J-D, Sattler K, Buljubasic F, et al. Estradiol protection against toxic effects of catecholamine on electrical properties in human-induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes. *Int J Cardiol.* 1 mars 2018;254:195-202.
45. Morel O, Messas N, Imperiale A, Blondet C, Jesel L. Cancer and Takotsubo Syndrome: a Need to Explore a Very Complex Association – Reply –. *Circ J.* 2017;81(1):124.
46. Vaudrey Baptiste. « Inflammation, pollution de l'air a court-terme et saisonnalité lors d'événements coronariens ». Université de Strasbourg; 2018.
47. Mansencal N, El Mahmoud R, Dubourg O. Occurrence of Tako-Tsubo Cardiomyopathy and Chronobiological Variation. *J Am Coll Cardiol.* 2 févr 2010;55(5):500-1.
48. Hochman JS. Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Expanding the Paradigm. *Circulation.* 24 juin 2003;107(24):2998-3002.
49. Samimi-Fard S, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Enjuanes-Grau C, Blanco-Palacios G, Hernandez-Baldomero IF, et al. Role of Myeloperoxidase as Predictor of Systemic Inflammatory Response Syndrome in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 1 sept 2009;104(5):634-7.

50. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical Characteristics and Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Stress (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JAMA* [Internet]. 20 juill 2011 [cité 4 oct 2019];306(3). Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.992>
51. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, Crouch B, Sverdlov A, Chirkov Y, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart*. 1 sept 2012;98(17):1278.
52. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, Kerr K, Hannah A, Srinivasan J, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC Basic Transl Sci*. déc 2018;3(6):766-78.
53. Scally Caroline, Abbas Hassan, Ahearn Trevor, Srinivasan Janaki, Mezincescu Alice, Rudd Amelia, et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 26 mars 2019;139(13):1581-92.
54. Morel O, Sauer F, Imperiale A, Cimarelli S, Blondet C, Jesel L, et al. Importance of Inflammation and Neurohumoral Activation in Takotsubo Cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1 avr 2009;15(3):206-13.
55. Sattler S, Couch LS, Harding SE. Takotsubo Syndrome: Latest Addition to the Expanding Family of Immune-Mediated Diseases?*. *JACC Basic Transl Sci*. 1 déc 2018;3(6):779-81.
56. Dawson DK, Neil CJ, Henning A, Cameron D, Jagpal B, Bruce M, et al. Tako-Tsubo Cardiomyopathy: A Heart Stressed Out of Energy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 août 2015;8(8):985-7.
57. Sattler S, Couch LS, Harding SE. Takotsubo Syndrome. *JACC Basic Transl Sci*. déc 2018;3(6):779-81.
58. Schmittinger CA, Dünser MW, Torgersen C, Luckner G, Lorenz I, Schmid S, et al. Histologic Pathologies of the Myocardium in Septic Shock: A Prospective Observational Study. *Shock* [Internet]. 2013;39(4). Disponible sur: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2013/04000/Histologic_Pathologies_of_the_Myocardium_in_Septic.2.aspx
59. Katsuomi G, Shimizu I, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M et al. Catecholamine-Induced Senescence of Endothelial Cells and Bone Marrow Cells Promotes Cardiac Dysfunction in Mice. *Int Heart J*. 2018 Jul 31;59(4):837-844. doi: 10.1536/ihj.17-313.
60. Yoshida Y, Shimizu I, Katsuomi G, Jiao S, Suda M, Hayashi Y, et al. p53-Induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 1 août 2015;85:183-98.
61. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, Beamish RE, Dhalla NS. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol*. 1 nov 1982;60(11):1390-7.

62. Surikow SY, Nguyen TH, Stafford I, Chapman M, Chacko S, Singh K, et al. Nitrosative Stress as a Modulator of Inflammatory Change in a Model of Takotsubo Syndrome. *JACC Basic Transl Sci.* 1 avr 2018;3(2):213–26.
63. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 1 mai 2008;8(5):349–61.
64. Surikow SY, Nguyen TH, Stafford I, Chapman M, Chacko S, Singh K, et al. Nitrosative Stress as a Modulator of Inflammatory Change in a Model of Takotsubo Syndrome. *JACC Basic Transl Sci.* 1 avr 2018;3(2):213–26.

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LACHNET - THEBOLD Prénom : Luce

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

A Strasbourg, le 15/10/19

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

RESUME

Introduction : Le syndrome de Takotsubo (STT) est une affection cardiaque de plus en plus diagnostiquée depuis sa description initiale en 1990 par une équipe de médecins japonais. Le STT, déclenché par un « trigger » émotionnel ou physique dans deux tiers des cas, est caractérisé par des troubles de la cinétique du ventricule gauche transitoires, qui lui ont longtemps valu la réputation de pathologie bénigne. Or il est maintenant démontré qu'à l'inverse, le STT est grevé d'un pronostic redoutable, aussi bien à la phase aiguë qu'à long terme. Plusieurs études ont suggéré que ce mauvais pronostic résidait dans une **inflammation myocardique non résolue**, ayant des effets délétères sur le myocarde longtemps encore après la récupération de la FEVG.

Matériels et méthode : Entre 2008 et 2018, 385 patients avec STT ont été rétrospectivement inclus au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, aux Hôpitaux Civils de Colmar et au Centre Hospitalier de Haguenau. Les patients ont été répartis en tertiles de CRP à la sortie d'hospitalisation. Le critère de jugement principal consistait en un critère combiné associant **mortalité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque**.

Résultats : Les groupes de patients STT issus de la répartition en tertile de CRP à la sortie (<5.2 mg/L, n=138 ; 5.2-19 mg/L, n=131 ; >19mg/L, n=116) ont été comparés. Un antécédent de cancer était plus fréquent dans le groupe de patients avec CRP>19 mg/L à la sortie (31.9% ; p=0.004). Ces patients présentaient aussi des niveaux plus élevés de BNP quel que soit le temps de l'hospitalisation. Lors du suivi, en dépit d'une FEVG normalisée, les patients avec une CRP> 19 mg/L montraient des capacités de récupération moindres (FEVG au suivi à 61.7% vs. 60.7% vs. 57.9% ; p=0.004). Enfin, lors du suivi, le critère de jugement principal insuffisance cardiaque et/ou décès cardiovasculaire était plus souvent observé dans ce sous-groupe de patients (6.50% vs. 11.6% vs. 18.3% ; p=0.016). En revanche, la mortalité toute cause ou néoplasique n'était pas impactée par la CRP en sortie d'hospitalisation. En analyse multivariée, un antécédent de cancer (HR 2.37, p=0.002) et un BNP>400 ng/L à l'admission (HR 2.17, p=0.006) étaient identifiés comme des facteurs prédictifs de CRP>19 mg/L en sortie d'hospitalisation. L'âge, un antécédent de coronaropathie ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, une pression artérielle systolique basse à l'admission, une FEVG basse au suivi et une CRP élevée en sortie d'hospitalisation étaient identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants d'une insuffisance cardiaque et/ou de décès cardiovasculaire.

Conclusion : Notre étude a permis de démontrer que la présence d'un syndrome inflammatoire non résolu à la sortie d'hospitalisation était un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire et/ou d'insuffisance cardiaque à long terme. La mise en lumière de phénomènes inflammatoires dans le STT pourrait permettre dans le futur d'évaluer des cibles thérapeutiques spécifiques du STT.

Rubrique de classement

Cardiologie et Maladies Vasculaires

Mots-clés

Syndrome de Takotsubo ; inflammation ; mortalité cardiovasculaire ; insuffisance cardiaque ; CRP

Président

Professeur Patrick Ohlmann

Asseseurs

Professeur Olivier Morel, Professeur Laurence Jesel-Morel, Docteur Petit-Eisenmann et Docteur Benjamin Marchandot

Adresse de l'auteur

5 quai Lezay-Marnesia, 67000 Strasbourg, France