

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année : 2020

N° : 171

THESE
PRESENTEE POUR
LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Par
Yasmina ACKERMANN
Née le 19/04/1991 à Grande-Synthe (59)

**Impact à long terme du mismatch patient prothèse après remplacement
valvulaire aortique chirurgical**

Président de Thèse : Professeur Jean-Philippe MAZZUCOTELLI

Directrice de Thèse : Docteur Stéphanie PERRIER

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Année : 2020

N° : 171

THESE
PRESENTEE POUR
LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Par
Yasmina ACKERMANN
Née le 19/04/1991 à Grande-Synthe (59)

**Impact à long terme du mismatch patient prothèse après remplacement
valvulaire aortique chirurgical**

Président de Thèse : Professeur Jean-Philippe MAZZUCOTELLI

Directrice de Thèse : Docteur Stéphanie PERRIER

LISTE DES MEMBRES DU JURY

Président :

Professeur Jean-Philippe MAZZUCOTELLI

Membres :

Professeur Michel KINDO

Professeur Patrick OHLMANN

Docteur Stéphanie PERRIER (Directrice de Thèse)



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

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition JUILLET 2019
Année universitaire 2018-2019

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



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

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

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

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 Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Emano P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MASSARD Gilbert P0100	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; 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 P0106	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 Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépto-digestif 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 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-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 P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

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

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

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

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Ins•tut / 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
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - 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 45.01 Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS *	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	Histologie, Embryologie et Cytogénétique 42.02 (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	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 M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain 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 Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme 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	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS 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	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, 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 JUNGNER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

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

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

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

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

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

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

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

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) /	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) /
01.09.01 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	01.10.98 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique)
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) /	/01.09.2011 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
01.10.95 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) /	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
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 MAITRE
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 BRECHENMACHER	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 MANTZ
Claude (Cardiologie) / 01.07.99 BRETTE Jean-Philippe	Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
(Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 BROGARD Jean-Marie	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
(Médecine interne) / 01.09.02 BURGHARD Guy	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
(Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) /	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
01.09.15 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 CINQUALBRE	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011 MOSSARD
Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 CLAVERT Jean-	Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009 OUDET Pierre
Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16 COLLARD Maurice	(Biologie cellulaire) / 01.09.13 PASQUALI Jean-Louis
(Neurologie) / 01.09.00	(Immunologie clinique) / 01.09.15 PATRIS Michel
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	(Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire)	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
/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-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009 GAY	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) /
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	01.08.11 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03 TEMPE
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) /
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	01.09.16 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) /	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
01.09.04 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) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 KUNTZ	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute pierre** : 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
A 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 mon maître et président,

Pr Mazzucotelli Jean-Phillipe, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Vous m'avez acceptée dans votre service de chirurgie cardiaque pour mon dernier semestre d'internat. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude pour votre enseignement et votre bienveillance. Je vous témoigne tout mon respect.

A mes maîtres et juges,

Pr Kindo Michel, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir acceptée dans votre service et au bloc opératoire.

Merci pour votre disponibilité et votre enseignement ainsi que vos précieux conseils dans l'élaboration de ce projet de thèse. Je vous témoigne ma plus profonde estime.

Pr Ohlmann Patrick, vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger ce travail après avoir dirigé mon mémoire de DES. Je vous remercie pour votre enseignement, votre aide et votre bienveillance tout au long de mon parcours d'internat. Je vous témoigne ma plus grande considération.

A mon maître et directeur,

Dr Perrier Stéphanie, je te remercie d'avoir bien voulu diriger ma thèse. Merci pour tes précieux conseils, ta disponibilité, ton engagement et ton soutien dans l'élaboration de mon travail de thèse.

Dr Petit-Eisenmann Hélène: Merci pour votre engagement auprès des internes et votre enseignement de qualité. Vous nous avez transmis votre passion pour la cardiologie et particulièrement l'échographie. J'ai été honorée d'avoir pu travailler à vos côtés.

Dr Di Marco Paola : Un seul paragraphe ne serait pas suffisant pour exprimer toute ma gratitude. Merci pour ta patience, tes encouragements et ton implication dans ma formation. A tes côtés j'ai appris tellement, merci pour tous ces bons moments.

Aux séniors de cardiologie de l'ICS : Dr Rochoux, Dr Quiring, Dr Lhoest, Dr Lamit, Dr Schaaf, Dr Bakouboula et Dr Hermann. Merci de m'avoir intégrée dans votre équipe pendant mon stage et de m'avoir appris tant de choses. Je ne vous oublierai pas.

Aux séniors d'échocardiographie : Dr Trinh, Dr Zeyons et Dr Ionescu. Merci pour ce stage enrichissant et votre enseignement.

Aux séniors de chirurgie cardiaque : Dr Hoang, Dr Billaud, Dr Mommerot, Dr Ramlugun et Dr Atlan. Merci pour votre accueil chaleureux et votre enseignement ainsi que votre bonne humeur au quotidien.

A mes co-internes présents et passés : Valentine et Adrien (devenus sénior maintenant), Amine, Mustapha, Pierre, Urji, Saadé, Jonathan, Mohamed et Duy, merci pour ces moments passés à vos côtés et je vous souhaite bon courage pour la suite.

Mes parents : Merci pour votre aide précieuse, votre soutien indéfectible et votre patience. Vous avez été et serez toujours mes piliers. Maman, tu m'as toujours soutenue et encouragée dans mon parcours et cela bien avant que je débute mes études de médecine. Tu m'as toujours poussée à donner le meilleur de moi-même et à me surpasser. Tu as su me rassurer et me réconforter dans les moments de doutes. Papa, tu m'as enseigné que la rigueur et le travail acharné finissent toujours par payer. Ton parcours professionnel a toujours été un exemple pour moi. Tu m'as appris tellement de choses depuis mon plus jeune âge.

Cédric, merci pour ta patience, tes encouragements et ton aide plus que précieuse tout au long de mes études de médecine. Tu illumines ma vie par tes rires, ton sens de l'auto-dérision et surtout par ton amour inconditionnel. Ce que j'ai accompli c'est grâce à toi.

Mes grands-parents : Mamie, je sais que tu souhaitais être présente en ce jour si spécial mais malheureusement la crise sanitaire que nous traversons ne le permet pas. Ce n'est que partie remise. Merci pour ton soutien, et particulièrement pour les bons petits plats que tu me concoctes à chaque fois qui font jalouser le reste de la famille. Papi, j'aurais aimé partager ce moment avec toi. Merci pour tous ces merveilleux souvenirs.

Ma famille, merci pour votre soutien et vos encouragements.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	22
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	23
1 INTRODUCTION.....	25
2 RAPPELS.....	27
2.1 Généralités sur le rétrécissement aortique	27
2.1.1 Etiologie, physiopathologie et diagnostic	27
2.1.2 Indication du RVAo	35
2.2 Le remplacement valvulaire aortique	38
2.2.1 Rappel sur la valve aortique.....	38
2.2.2 Historique du RVAo chirurgical	40
2.2.3 Modalités du RVAo chirurgical	41
2.2.4 Prothèses valvulaires aortiques	47
2.3 Le mismatch patient-prothèse.....	52
2.3.1 Définition du MPP	52
2.3.2 Incidence du MPP	56
2.3.3 Effets du MPP sur la morbi-mortalité	57
2.3.4 Effets du MPP sur le remodelage inverse du ventricule gauche.....	60
2.3.5 Effets du MPP sur le statut fonctionnel.....	60
3 OBJECTIFS.....	66
4 MATERIELS ET METHODES.....	66
4.1 Schéma de l'étude.....	66
4.2 Recueil des données.....	67
4.3 Technique chirurgicale et type de valves implantées.....	67
4.4 Définition des critères de jugement	70
4.5 Suivi des patients.....	70
4.6 Analyse statistique.....	70
5 RESULTATS.....	71
5.1 Données pré-opératoires	71
5.2 Données opératoires	75
5.3 Critère de jugement principal : mortalité	76
5.4 Critères de jugement secondaires	78
5.4.1 Morbidité à long terme.....	78
5.4.2 Statut fonctionnel à long terme	80
5.4.3 Evolution des paramètres échographiques à long terme	84
6 DISCUSSION	86
7 CONCLUSION	91
8 BIBLIOGRAPHIE.....	93

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACFA	: arythmie complète par fibrillation atriale
BACFA	: brady-arythmie complète par fibrillation atriale
BAV	: bloc auriculo-ventriculaire
CEC	: circulation extra-corporelle
EOA (<i>effective orifice area</i>)	: aire orifice effective
GOA (<i>geometric orifice area</i>)	: aire orifice géométrique
HVG	: hypertrophie ventriculaire gauche
IP	: index de perméabilité
IT	: insuffisance tricuspide
MPP	: mismatch patient-prothèse
OG	: Oreillette gauche
RAA	: rhumatisme aigue articulaire
RAo	: rétrécissement aortique
RVAo	: remplacement valvulaire aortique
SAo	: surface aortique
SOEi	: surface orificielle indécouper
SVA	: surface valvulaire aortique
SVE	: surface valvulaire effective
SVEi	: surface valvulaire effective indécouper
VESi	: volume éjection systolique indécouper
VD	: ventricule droit
VG	: ventricule gauche
Vmax	: vitesse maximale

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

FIGURE 1- DIFFERENTES ETAPES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA STENOSE AORTIQUE CALCIFIEE.	28
FIGURE 2- PIECE ANATOMIQUE D'UNE BISCUSPIDIE AORTIQUE.....	30
FIGURE 3 - PATHOLOGIES DE LA VALVE AORTIQUE.....	31
FIGURE 4- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA STENOSE AORTIQUE	32
FIGURE 5- ECHOGRAPHIE REVELANT UN RAO SERRE.....	33
FIGURE 6-VUE ECHOGRAPHIQUE D'UNE VALVE AORTIQUE CALCIFIEE	34
FIGURE 7- CALCIFICATIONS VALVULAIRES AORTIQUES MESURÉES AU SCANNER	35
FIGURE 8- REPRESENTATION SCHEMATIQUE EN COUPE DE LA VALVE AORTIQUE	39
FIGURE 9- RELATIONS ANATOMIQUES DE LA VALVE AORTIQUE	40
FIGURE 10- CIRCULATION EXTRA-CORPORELLE.	42
FIGURE 11- SCHEMA DE LA CEC.	43
FIGURE 12 – CARDIOPLEGIE	44
FIGURE 13-EXPOSITION DE LA VALVE AORTIQUE	45
FIGURE 14- MYOMECTOMIE SEPTALE SELON MORROW-BIGELOW	46
FIGURE 15 - PROTHESES MECANIQUES.	48
FIGURE 16- DIFFERENTS TYPES DE BIOPROTHESES	49
FIGURE 17- DIAMETRE EXTERNE ET INTERNE VALVE	51
FIGURE18- SURVIE ACTUARIELLE ET ABSENCE DE DYSPNEE STADE III OU IV EN CAS DE MPP.....	59
FIGURE 19- A) EFFET SVEI SUR LA SURVIE. B) TEMPS DE SURVIE STRATIFIE PAR SVEI	59
FIGURE 20- SURVIE ACTUARIELLE GLOBALE (MOIS).....	77
FIGURE 21- SURVIE ACTUARIELLE DANS LES GROUPES CONTROLE ET MPP.	78
FIGURE 22- LIBERTE DE SURVIE SANS RE-INTERVENTION DANS LES GROUPES CONTROLE ET MPP.	79
FIGURE 23-STATUT FONCTIONNEL PRE-OPERATOIRE ET LORS DU DERNIER SUIVI	81

TABLEAUX

TABLEAU 1 :CLASSIFICATION DE SIEVERT	29
TABLEAU 2 : RECOMMANDATIONS ESC 2017	38
TABLEAU 3 : SURFACE VALVULAIRE EFFECTIVE ET GRADIENT MOYEN DES BIOPROTHESES.	55
TABLEAU 4 : SURFACE VALVULAIRE EFFECTIVE DES DIFFERENTS TYPES DE VALVES	55
TABLEAU 5 : REVUE DE LA LITTERATURE SUR LE MPP.	63
TABLEAU 6 : PROTHESES VALVULAIRES AORTIQUES ET SURFACES ORIFICIELLES EFFECTIVES.	68
TABLEAU 7: REPARTITION DES TYPES DE PROTHESES VALVULAIRES AORTIQUES IMPLANTEES.	69
TABLEAU 8 : DONNEES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES PRE-OPERATOIRES.	71
TABLEAU 9 : DONNEES ECHOGRAPHIQUES PRE-OPERATOIRES.....	73
TABLEAU 10 : DONNEES OPERATOIRES.....	75
TABLEAU 11 :VARIABLES BIOLOGIQUES ET ECHOGRAPHIQUES ASSOCIEES A UNE DYSPNEE	82
TABLEAU 12 : SF-36 LORS DU SUIVI	84
TABLEAU 13 : ECHOGRAPHIE CARDIAQUE LORS DU DERNIER SUIVI.....	85

1 INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique (RAo) serré est la valvulopathie la plus fréquente en Europe et en Amérique de Nord. La prévalence de cette pathologie est en constante augmentation avec le vieillissement de la population(1). L'étude de son impact et son évolution constituent donc un enjeu de santé publique.

La principale étiologie est dégénérative, plus connue sous le nom de Maladie de Mönckeberg en lien avec des dépôts calcaires au sein des cusps de la valve aortique constituant un obstacle à l'éjection du ventricule gauche. Les autres étiologies moins fréquentes sont la bicuspidie aortique, par défaut d'embryogénèse des feuillets valvulaires et la maladie rhumatismale à l'origine d'une fusion des commissures secondaire à une infection à Streptocoque, devenue rare dans les pays industrialisés.

Les progrès de l'imagerie cardiaque et notamment de l'échographie permettent une évaluation précise du degré de la sténose aortique et de son pronostic. En effet une surface aortique $< 1\text{cm}^2$ ou $0,6\text{ cm}^2/\text{m}^2$, un gradient moyen $\geq 40\text{ mmHg}$ et une vitesse maximale $\geq 4\text{ m/s}$ définissent un RAo serré (1).

Il s'agit d'une pathologie chronique d'évolution lente, souvent asymptomatique. L'apparition de symptômes, notamment à l'effort marque un tournant dans l'évolution de la maladie aortique avec un pronostic péjoratif et une survie à 2 ans inférieure à 50% (2).

Le remplacement valvulaire aortique (RVAo) chirurgical reste le traitement de référence tant que le risque opératoire le permet et c'est le seul ayant montré son impact sur la diminution de la morbi-mortalité dans le RAo.

Lorsque l'indication d'un RVAo chirurgical est retenue, il existe un paramètre indispensable à prendre en compte : l'adéquation de la surface de la prothèse au gabarit

du patient. En effet, lorsque la valve fonctionnelle est trop petite par rapport à la taille du patient, on parle alors de mismatch patient-prothèse (MPP). Ce phénomène a été décrit pour la première fois par Rahimtoola en 1978(3) et apparait comme un facteur de risque accru d'événements cardiaques et de mortalité (4).

Cependant les prothèses valvulaires sont, de par leur architecture, partiellement obstructives comparées à une valve native.

La principale conséquence est la persistance de gradients transprothétiques élevés, en dépit d'une fonction prothétique normale, constituant un obstacle résiduel à l'éjection du ventricule gauche (VG) mais également la persistance d'une hypertrophie ventriculaire gauche concentrique (HVG), au lieu du remodelage inverse attendu après remplacement valvulaire (5).

L'hypertrophie ventriculaire gauche est un facteur de risque mais aussi un déterminant majeur pour la fonction ventriculaire systolique et diastolique et donc de manière plus générale pour les capacités d'effort du patient.

Le but du remplacement valvulaire aortique est naturellement d'atteindre une aire d'orifice supérieure suffisante afin de ne pas retrouver la symptomatologie initiale ayant conduit à cette intervention.

Néanmoins de manière surprenante, ce phénomène de MPP ne semble pas avoir d'impact sur le statut fonctionnel des patients (6)(7)(8). Sa prévalence et ses conséquences à court, moyen et long terme restent controversées en raison de résultats discordants dans la littérature probablement dus à l'utilisation de paramètres et critères différents pour identifier et quantifier le mismatch rendant difficile leur interprétation.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'impact à long terme du mismatch patient prothèse après remplacement valvulaire aortique chirurgical.

2 RAPPELS

2.1 Généralités sur le rétrécissement aortique

2.1.1 Étiologies, physiopathologie et diagnostic

Le RAO est la valvulopathie la plus fréquente dans les pays industrialisés. Il s'agit de la troisième pathologie cardiaque en termes de fréquence, après la coronaropathie et l'hypertension artérielle. La prévalence du RAO est estimée à 5% chez les sujets de plus de 75 ans dont 3 % présentent une sténose serrée, selon les données de la haute autorité de santé (9).

Il existe plusieurs étiologies du RAO qui sont principalement : dégénérative, congénitale et rhumatismale.

La cause dégénérative est la plus fréquente chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Aussi nommée maladie de Mönckeberg, elle est caractérisée par un dépôt de calcaire à la base des cusps aortiques qui deviennent rigides. L'ouverture de la valve est limitée par cette rigidité et par l'encombrement causés par les dépôts, ce qui crée la sténose (Figure 1, 3A-E).

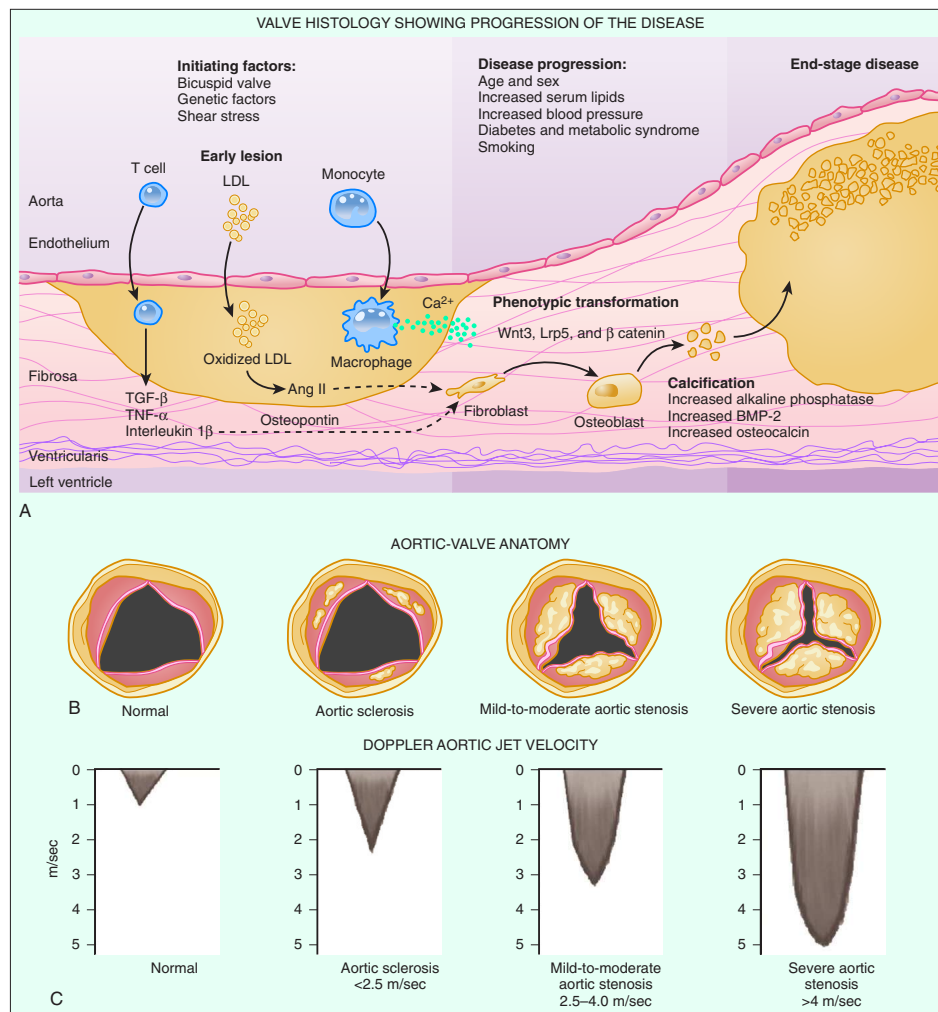


Figure 1- Différentes étapes physiopathologiques de la sténose aortique calcifiée.

- A- Histologique :** accumulation sous-endothéliale de LDL oxydés, production angiotensine II et inflammation médiée par les lymphocytes T et macrophages. Progression de la maladie impliquant différents mécanismes :
- ° Production locale de protéines comme l'ostéopontine, l'ostéocalcine et la protéine osseuse morphogénique 2 (BMP-2 à l'origine de la calcification des tissus)
 - ° Activation des voies de signalisation de l'inflammation dont le facteur de nécrose tumorale TNF, facteur de croissance tumorale (TGF- β), le système du complément, CRP et l'interleukine-1 β .
 - ° Changement de la matrice tissulaire : accumulation en tenascine C, régulation matrice par l'activité phosphatase alcaline et métalloprotéinase 2.
 - ° Transformation des fibroblastes en ostéoblastes sous l'influence Wnt3-Lrp5 et B-catenine.
 - ° Accumulation microscopique de calcium extracellulaire avec une calcification progressive.
- B- Anatomique :** changement correspondant dans l'anatomie valve aortique.
- C- Echographique :** changement correspondant en doppler au niveau de la valve aortique (10)

La cause congénitale est l'étiologie la plus fréquente avant 60 ans. Il s'agit généralement d'une bicuspidie aortique (figure 2) . Cette pathologie est caractérisée

par une anomalie de la valve aortique qui ne contient que deux feuillets valvulaires au lieu de trois, soit par fusion de 2 cusps, définissant ainsi un raphé, soit par absence d'une cusp. Une atteinte de l'aorte ascendante, à type d'ectasie ou d'anévrisme, est souvent associée. Une transmission autosomique dominante à pénétrance variable a été décrite pour cette pathologie (11) dont la fréquence est estimée à 1-2% des naissances, avec une nette prédominance masculine. La classification de Sievert permet de définir plus précisément la bicuspidie en fonction du nombre de raphé, de la localisation du raphé et de la fonction valvulaire (Tableau 1) (12).

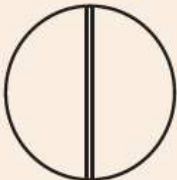
Critère majeur : Nombre de raphés	0 raphé / Type 0		1 raphé / Type 1			2 raphés / Type 2	
	 (7)		 (88)			 (5)	
Sous-catégorie 1 : Position des cusps (Type 0) ou des raphés	Latéral	Ant-post.	L-R	N-R	N-L	N-L / L-R	
	 (4)	 (3)	 (71)	 (15)	 (3)	 (5)	
(Types 1 et 2)	I	(2)	(0.3)	(26)	(7)	(1)	(2)
Sous-catégorie 2 : Fonction valvulaire	S	(2)	(2)	(39)	(5)	(1)	(2)
	B (I+S)		(0.3)	(5)	(2)	(1)	(1)
	No			(1)	(0.3)		

Tableau 1 - Classification de SIEVERT traduite. Tirée du site <http://www.cardiologie-pratique.fr>
Classification bicuspidie selon un critère majeur (nombre de raphé) et deux sous catégories. I= Insuffisance. S= sténose et NO = fonction valvulaire normale. B = maladie aortique. Les chiffres entre parenthèse indiquent les pourcentages de fréquence pour chaque catégorie.



Figure 2- Pièce anatomique d'une bicuspidie aortique

L'étiologie rhumatismale est devenue rare en Europe et en Amérique du Nord mais reste une cause prépondérante de RAO, et est un réel problème de santé publique dans les pays en voie de développement. Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) est secondaire à une infection patente ou latente de la sphère ORL par un streptocoque beta-hémolytique du groupe A. Le RAA est responsable de lésions endocardiques, myocardiques et/ou péricardiques dans environ 50% des cas. Les lésions endocardiques, initialement inflammatoires et potentiellement réversibles sous antibiothérapie et anti-inflammatoire, peuvent évoluer vers une fibrose et devenir irréversibles (Figure 3F). Le RAO post-rhumatismal est caractérisé par une fusion des commissures avec rétraction des valvules.

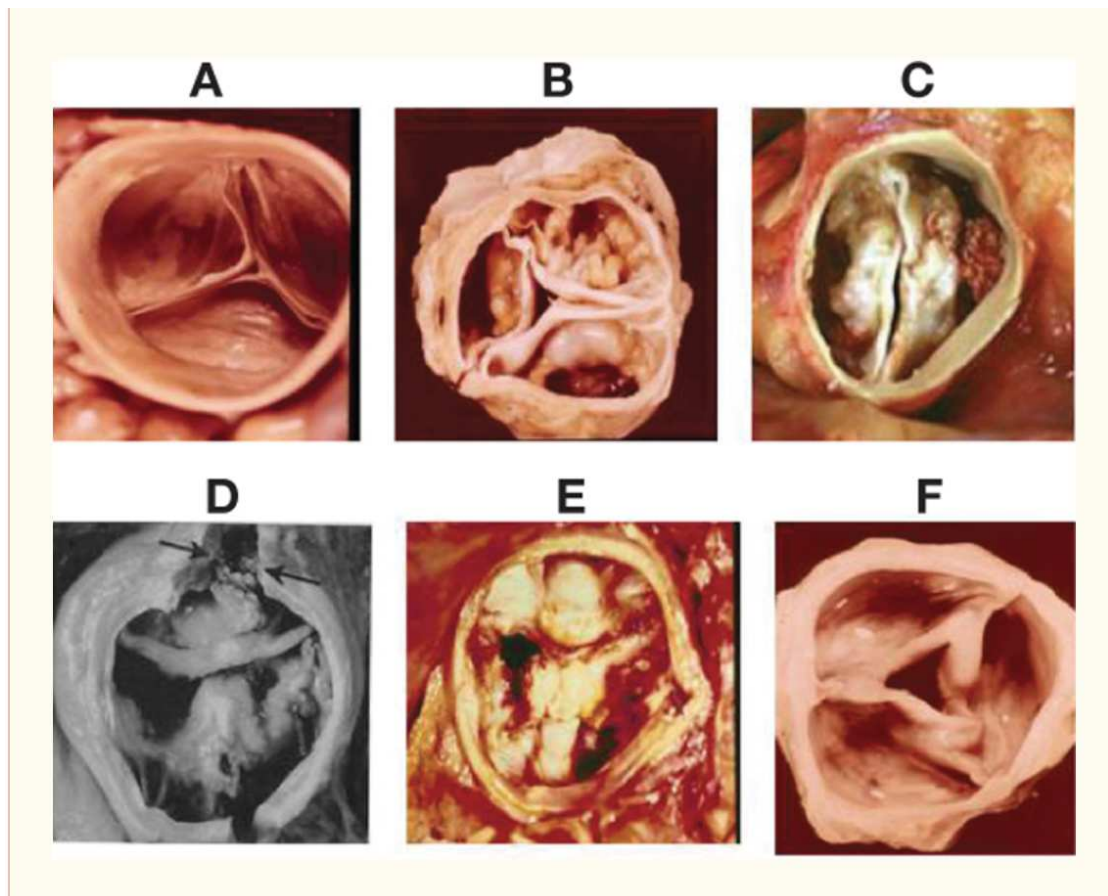


Figure 3 - Pathologies de la valve aortique. (A) Valve aortique normale. (B) Calcification de la valve aortique modérée. (C) Calcification aortique sur une valve bicuspide. (D) Calcification aortique sévère avec atteinte coronaire gauche. (E) Calcification aortique sévère. (F) Sténose sévère d'origine rhumatismale avec fusion commissurale. D'après Lawrie GM et al (2012)(13)

Quelle que soit l'étiologie du RAO, la diminution de l'orifice aortique constitue un obstacle à l'éjection du ventricule gauche entraînant une augmentation de la post-charge à l'origine d'une HVG concentrique comme principal mécanisme adaptatif (Figure 4).

On retrouve à l'auscultation un souffle systolique maximum au foyer aortique décrit comme « dur » et « râpeux » irradiant dans les carotides. L'abolition du deuxième bruit auscultatoire (B2) est un argument en faveur du caractère serré de la sténose.

La présentation clinique est dominée par une symptomatologie principalement à l'effort avec dyspnée, angor et/ou malaises.

La dyspnée résulte d'une incapacité ventriculaire à majorer le débit cardiaque. L'angor traduit une incapacité de la microcirculation myocardique à répondre à la demande métabolique en raison de l'hypertrophie et de la majoration des résistances coronaires. Les malaises sont principalement expliqués par une chute du débit cardiaque notamment à l'effort.

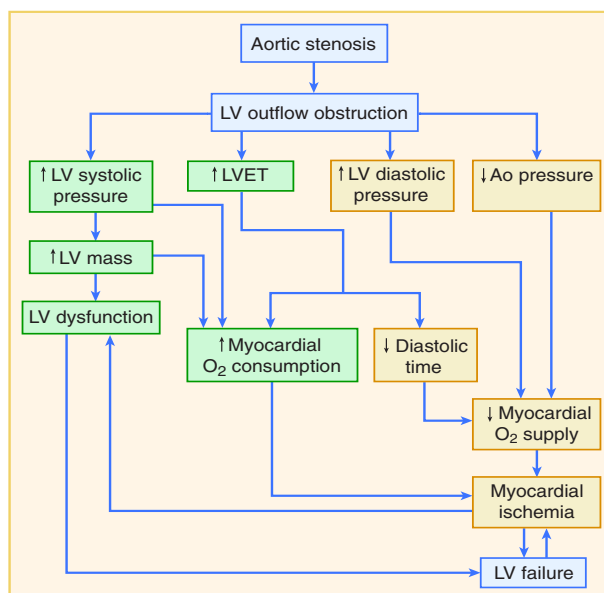


Figure 4- Physiopathologie de la sténose aortique L'obstruction de la voie de sortie du VG est à l'origine d'une augmentation de la pression systolique du VG, d'une augmentation du temps d'éjection du VG, augmentation de la pression diastolique du VG, et une diminution de la pression aortique. L'augmentation de la pression systolique du VG avec surcharge VG entraîne une augmentation de la masse VG pouvant entraîner une dysfonction VG. L'augmentation de la pression systolique VG, de la masse VG et l'allongement du temps d'éjection entraînent une augmentation de consommation en oxygène. Un temps d'éjection augmente résulte en un raccourcissement de la durée de diastole et donc du temps de perfusion coronaire. Une pression diastolique VG augmentée et une pression aortique diastolique diminuée diminuent la pression de perfusion coronaire. La diminution de la diastole et de la pression de perfusion coronaire diminue l'apport d'O₂ au myocarde. L'augmentation de la consommation d'oxygène myocardique et la diminution de l'apport d'oxygène myocardique entraînent une ischémie myocardique qui contribue à l'altération de la fonction VG. (D'après Boudoulas H, Gravanis MB : Valvular heart disease. Gravanis MB : Cardiovascular disorders : Pathogenesis and Pathophysiology. St Louis, CV, Mosby, 1993, p64)

La survenue de symptômes cliniques marque un tournant dans la maladie avec un pronostic péjoratif en l'absence d'intervention (2).

Le diagnostic de RAo serré repose principalement sur l'échographie cardiaque selon les critères suivants :

- Gradient moyen ≥ 40 mmHg
- Vitesse maximale ($V_{\max}$) ≥ 4 m/s
- Surface aortique (SAo) $< 1 \text{ cm}^2$ ou $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$
- Index de perméabilité (IP) défini par le rapport de l'ITV sous aortique sur l'ITV aortique $< 0,25$.

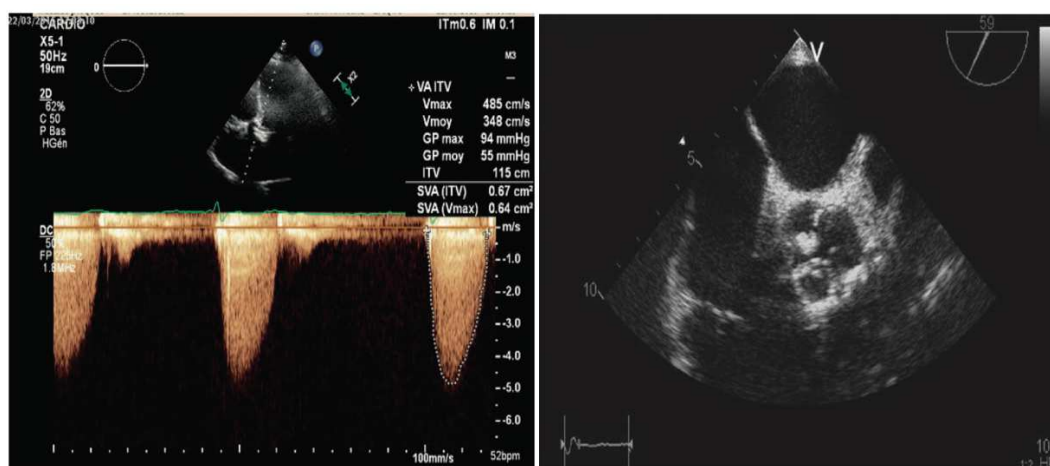


Figure 5- Échographie révélant un Rao serré. A gauche : mesure du Gradient moyen à 55 mmHg
A droite vue en échographie transoesophagienne d'une valve aortique calcifiée. D'après le livre
 cardiologie en pratique du Dr Ariel Cohen.

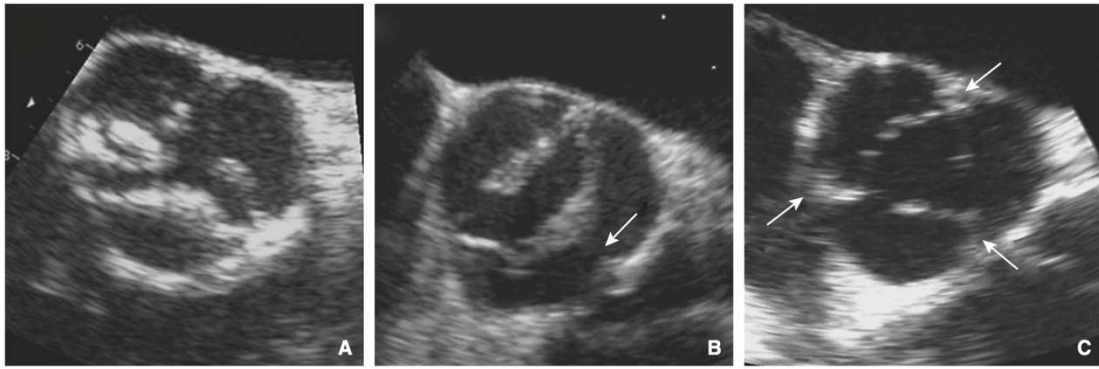


Figure 6 Vue échographique d'une valve aortique calcifiée : normale (A), bicuspide (B) et rhumatismale (C). Images de l'article du Dr Messika Zeitoun sur rétrécissement aortique orificiel de l'adulte.(14)

L'échocardiographie est l'outil diagnostique clé permettant de reconnaître le type d'atteinte valvulaire, tout en précisant l'importance et le mécanisme (Figure 5,6). Cet examen permet également d'évaluer la fonction ventriculaire gauche ainsi que l'épaisseur pariétale et de détecter d'autres valvulopathies ou une anomalie de l'aorte ascendante associées(15).

L'épreuve d'effort est recommandée chez les patients asymptomatiques ayant un RAO serré. Elle permet d'objectiver la tolérance à l'effort et de stratifier ces patients. En effet, des symptômes à l'effort ou une chute tensionnelle à l'effort font alors envisager une intervention (1).

Le scanner cardiaque est devenu un outil complémentaire permettant d'évaluer la sévérité d'un RAO (Figure 7) notamment par le calcul du score calcique. Il fournit des informations supplémentaires notamment sur la racine aortique, l'aorte ascendante mais également l'étendue des calcifications(15).

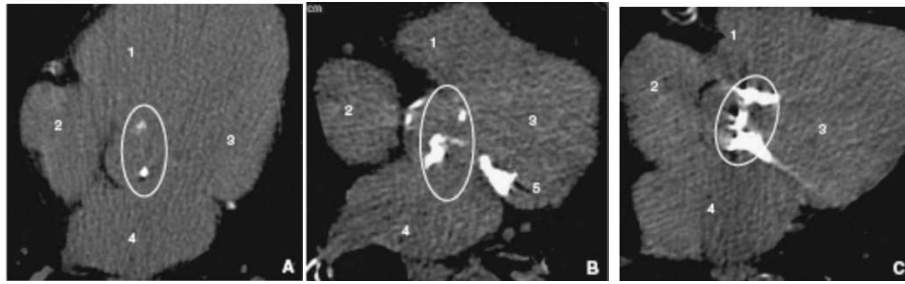


Figure 7 Calcifications valvulaires aortiques mesurées au scanner (sans injection de produit de contraste). 1. ventricule droit ; 2. oreillette droite ; 3. ventricule gauche ; 4. oreillette gauche; 5. valve mitrale. **A.** Calcifications minimales. Score = 200 AU (unités arbitraires). **B.** Calcifications modérées. Score = 800 AU. **C.** Calcifications sévères. Score = 2 000 AU.

Images de l'article du Dr Messika Zeitoun sur rétrécissement aortique orificiel de l'adulte.(14)

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement médicamenteux efficace dans cette pathologie. Le seul traitement ayant prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité est donc le remplacement de la valve aortique pathologique soit par voie chirurgicale (le plus fréquemment) soit par voie percutanée.

2.1.2 Indications du remplacement valvulaire aortique

L'indication d'un RVAo dépend de critères cliniques (évaluation de la gêne fonctionnelle) et de critères quantitatifs basés sur les données de l'échographie (Tableau 2).

Chez les patients symptomatiques, l'indication de RVAo ne se discute pas compte tenu du pronostic péjoratif en l'absence d'intervention (Tableau 2).

Chez les patients asymptomatiques, l'indication de RVAo est évaluée au cas par cas. L'existence d'une altération de la FEVG, une progression de la vitesse supérieure ou égale à 3m/s et une réponse anormale au test effort font considérer une intervention de RVAo (Tableau 2) .

Selon les recommandations ESC (1) datant de 2017, une intervention est indiquée chez les patients symptomatiques ayant (Tableau 2) :

- RAo serré avec un gradient élevé (Gradient moyen $\geq$ à 40 mmHg ou $V_{\max} \geq 4$ m/s). Classe I-B
- RAo sévère à bas débit/bas gradient (Gradient moyen < 40 mmHg) avec une FEVG altérée et mise en évidence d'une réserve de flux contractile. Classe I-C

L'intervention doit être envisagée en cas :

- RAo bas débit/ bas gradient paradoxal caractérisé par une FEVG normale avec $SVA \leq 0,8$ cm² , un volume éjection systolique indexé (VESi) < 35 ml/m² et un gradient moyen entre 30-40 mmHg. Et ceux après confirmation du RAo sévère par des critères cliniques (personne âgée avec symptômes typiques) et imagerie (HVG, Strain longitudinal altéré, score calcique en faveur d'un RAo serré). Classe IIa-C
- RAo bas débit/bas gradient avec une FEVG réduite sans réserve contractile particulièrement si le score calcique au scanner confirme le caractère serré de la sténose. Classe IIa-C

La décision de RVAo chirurgical ou par méthode percutanée dépend des caractéristiques du patient, de son risque chirurgical et de la décision de la Heart-Team.

Un RVAo chirurgical est recommandé chez les patients à bas risque chirurgical (score STS ou Euroscore II $< 4\%$ ou Euroscore I $< 10\%$, Classe I-C) et en l'absence de facteur de risque non inclus dans le calcul de ces scores (comme la fragilité, l'aorte porcelaine et les séquelles de radiothérapie thoracique) mais également chez les

patients qui ont un RAO sévère et une intervention chirurgicale programmée de pontage coronaire ou de l'aorte ascendante ou d'une autre valve (Classe I-C). Elle est également recommandée en cas de RAO modéré chez des patients qui ont une intervention chirurgicale de pontage coronaire ou de l'aorte ascendante ou d'une autre valve après décision de la Heart team (Classe IIa-C).

Chez un patient asymptomatique selon les recommandations ESC, un RVAo chirurgical est indiqué en cas (Tableau 2):

- RAO sévère avec une altération de la FEVG < 50%. Classe I-C
- Epreuve d'effort anormale avec symptômes à l'effort attribués au RAO. Classe I-C

L'intervention chez les patients asymptomatiques avec RAO serré doit être envisagée en cas :

- Epreuve d'effort avec chute de la pression artérielle. Classe IIa-C
- BNP > 3 fois la normale après dosages répétés ou hypertension artérielle pulmonaire sévère (PAPS au repos > 60 mmHg), $V_{max} > 5,5$ m/s ou si progression $V_{max} \geq 0,3$ m/s par an. Classe IIa-C

Le timing et les indications d'une chirurgie de RVAo chez un patient asymptomatique demeurent controversés.

Récemment, l'étude de Duk-Hyun Kang et al(16) s'est intéressée aux patients asymptomatiques souffrant d'un RAO sévère. L'étude a mis en évidence des taux de décès cardio-vasculaire et de décès toutes causes significativement plus faibles en cas de chirurgie valvulaire précoce comparativement au traitement conventionnel.

Indications for intervention in aortic stenosis and recommendations for the choice of intervention mode		
A) Symptomatic aortic stenosis	Class ^a	Level ^b
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis (mean gradient ≥ 40 mmHg or peak velocity ≥ 4.0 m/s). ⁹¹⁻⁹³	I	B
Intervention is indicated in symptomatic patients with severe low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction and evidence of flow (contractile) reserve excluding pseudosevere aortic stenosis.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (< 40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation of severe aortic stenosis ^c (see Figure 2 and Table 6).	IIa	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C
Intervention should not be performed in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or survival.	III	C
B) Choice of intervention in symptomatic aortic stenosis		
Aortic valve interventions should only be performed in centres with both departments of cardiology and cardiac surgery on site and with structured collaboration between the two, including a Heart Team (heart valve centres).	I	C
The choice for intervention must be based on careful individual evaluation of technical suitability and weighing of risks and benefits of each modality (aspects to be considered are listed in Table 7). In addition, the local expertise and outcomes data for the given intervention must be taken into account.	I	C
SAVR is recommended in patients at low surgical risk (STS or EuroSCORE II $< 4\%$ or logistic EuroSCORE I $< 10\%$ ^d and no other risk factors not included in these scores, such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation). ⁹³	I	B
TAVI is recommended in patients who are not suitable for SAVR as assessed by the Heart Team. ^{91,94}	I	B
In patients who are at increased surgical risk (STS or EuroSCORE II $\geq 4\%$ or logistic EuroSCORE I $\geq 10\%$ ^d or other risk factors not included in these scores such as frailty, porcelain aorta, sequelae of chest radiation), the decision between SAVR and TAVI should be made by the Heart Team according to the individual patient characteristics (see Table 7), with TAVI being favoured in elderly patients suitable for transfemoral access. ^{91,94-102}	I	B
Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients or in patients with symptomatic severe aortic stenosis who require urgent major non-cardiac surgery.	IIb	C
Balloon aortic valvotomy may be considered as a diagnostic means in patients with severe aortic stenosis or other potential causes for symptoms (i.e. lung disease) and in patients with severe myocardial dysfunction, pre-renal insufficiency or other organ dysfunction that may be reversible with balloon aortic valvotomy when performed in centres that can escalate to TAVI.	IIb	C
C) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis (refers only to patients eligible for surgical valve replacement)		
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF $< 50\%$) not due to another cause.	I	C
SAVR is indicated in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing symptoms on exercise clearly related to aortic stenosis.	I	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and an abnormal exercise test showing a decrease in blood pressure below baseline.	IIa	C
SAVR should be considered in asymptomatic patients with normal ejection fraction and none of the above-mentioned exercise test abnormalities if the surgical risk is low and one of the following findings is present: ● Very severe aortic stenosis defined by a $V_{max} > 5.5$ m/s ● Severe valve calcification and a rate of V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year ● Markedly elevated BNP levels ($>$threefold age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements without other explanations ● Severe pulmonary hypertension (systolic pulmonary artery pressure at rest > 60 mmHg confirmed by invasive measurement) without other explanation.	IIa	C

Tableau 2- Recommandations ESC 2017 : Prise en charge de la sténose aortique

2.2 Le remplacement valvulaire aortique

2.2.1 Rappel sur la valve aortique

La valve aortique sépare le ventricule gauche de l'aorte et est constituée de trois cuspidés semi-lunaires. Au cours du cycle cardiaque, elle s'ouvre en systole, permettant le passage du sang de la chambre de chasse du VG vers l'aorte ascendante et se ferme en diastole empêchant un reflux de sang vers le VG.

La valve aortique est normalement tricuspide. L'ensemble du mécanisme de la valve est composé de l'anneau aortique et de trois feuillets s'insérant au sein des sinus de Valsalva qui forment trois structures en forme de coupe, dont deux où naissent les artères coronaires. La valve aortique est en continuité fibreuse avec le feuillet antérieur de la valve mitrale et le septum membraneux(Figure 8, 9).

L'anneau aortique est en forme de couronne(Figure 8) . Les trigones fibreux, les cuspidés aortiques, les sinus aortiques et la jonction sino-tubulaire partagent une action coordonnée dynamique pour fournir une transmission unidirectionnelle par intermittence de grands volumes de sang, tout en maintenant un flux laminaire, une résistance minimale et un flux artériel coronaire optimal en respectant les éléments figurés du sang.

Les origines des artères coronaires sont à la base d'une nomenclature des sinus et des cuspidés. Les ostias des artères coronaires droite et gauche identifient les sinus et les cuspidés droite et gauche. Le sinus et la cuspide sans artère coronaire associée sont appelés non coronaires.

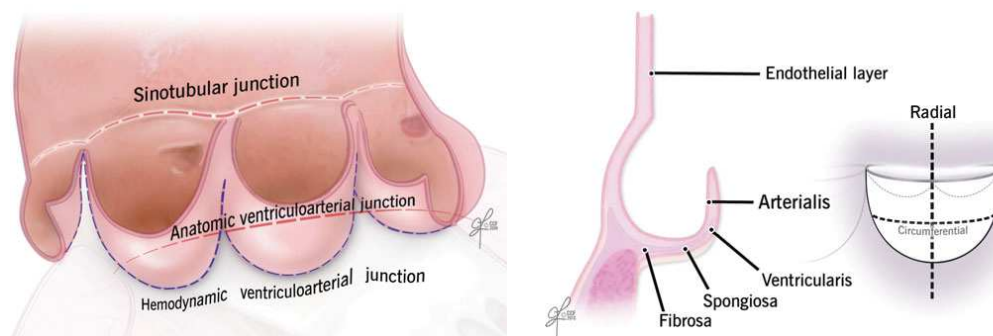


Figure 8- A gauche: Représentation schématique en coupe de la valve aortique. A droite : représentation schématique d'une coupe transversale du feuillet aortique montrant la continuité des composants endocardique et endothélial avec la valve aortique.

Images tirées du livre Cardiac surgery in the adult de Laurence Cohn, 4th ed

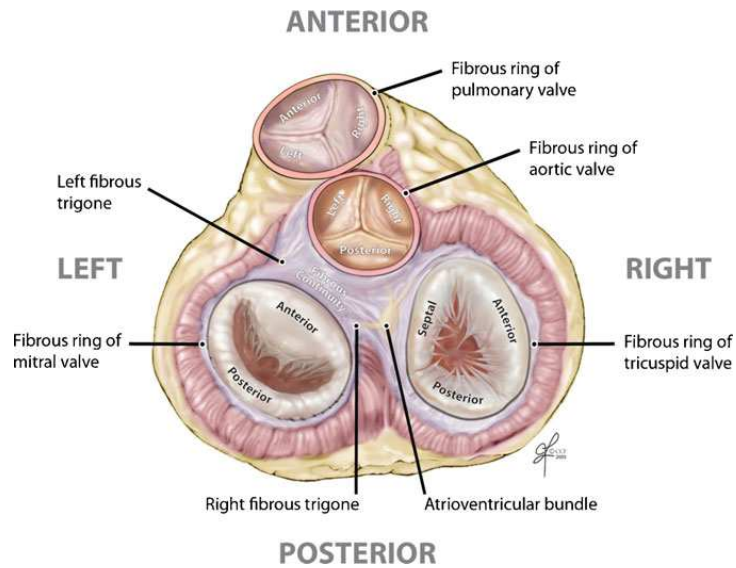


Figure 9- Relations anatomiques de la valve aortique avec les structures adjacentes. Images tirées du livre Cardiac surgery in the adult de Laurence Cohn, 4th ed

2.2.2 Historique du RVAo chirurgical

L'histoire du remplacement valvulaire aortique est intimement liée à celle de la chirurgie cardiaque en général. L'avènement de la circulation extracorporelle, avec notamment la machine de Gibbons en 1954 entraîne un essor de ces techniques. Les premières interventions de RVAo sont réalisées au début des années 1960, notamment par E.Harken et Albert Starr, avec implantation de prothèses mécaniques. Donald Ross est précurseur dans l'utilisation de bioprothèses : il décrit l'implantation d'homogreffes aortiques en 1962, puis l'intervention maintenant éponyme de translocation de l'autogreffe pulmonaire en position aortique en 1965. Sous l'impulsion d'Alain Carpentier, l'utilisation de xéno greffes et de valves à armatures en péricarde bovin se développe à partir de 1965.

2.2.3 Modalités du RVAo chirurgical

- ***Bilan pré-opératoire***

Lorsque l'indication de RVAo est retenue, un bilan pré-opératoire est alors initié comprenant :

- Bilan biologique (importance du bilan d'hémostase)
- Bilan d'opérabilité (échographie vasculaire, coronarographie)
- Bilan infectieux à la recherche des foyers infectieux (Bilan ORL et stomatologie, Frottis COVID).
- Bilan pré anesthésie standard et pré CEC standard : évaluation du risque anesthésique.
- Examen morphologique spécifique pré- RVAo : recherche de calcifications aortiques et recherche de dilatations aortiques associées.

Le risque de mortalité opératoire est ensuite évalué à l'aide de différents scores.

Les deux scores les plus utilisés sont l'Euroscore II et le STS-Score. Ces scores comprennent des paramètres liés au patient (âge, sexe, statut fonctionnel, la fonction ventriculaire gauche ...) et au type de geste chirurgical (chirurgie en urgence ou programmée, avec ou sans pontage aorto-coronarien associé)(17).

- ***Conduite de l'anesthésie et de la CEC***

La CEC, ou circulation extracorporelle, permet une dérivation de la circulation sanguine du cœur et des poumons (Figure 10). Ce dispositif développé depuis les années 50 permet de remplacer la fonction de pompe du cœur et la fonction d'oxygénation des poumons lors de l'intervention de chirurgie cardiaque.

L'appareil est principalement composé d'une pompe qui supplée le ventricule gauche, d'un oxygénateur, et d'un échangeur thermique qui permet de faire varier la température du sang injecté au patient (Figure 11).

En pratique, le sang veineux drainé par une canule placée au niveau de l'oreillette droite, est récupéré dans un réservoir et oxygéné. Enfin à l'aide d'une pompe le sang est réinjecté dans le réseau artériel par une canule placée au niveau de l'aorte ascendante.

La protection du myocarde est assurée par l'injection d'une solution de cardioplégie dans les artères coronaires. La valve pathologique peut alors être remplacée sur un cœur vide et arrêté.



Figure 10- Circulation extra-corporelle. Tirée du site <http://www.chirurgien-cardiaque.com>

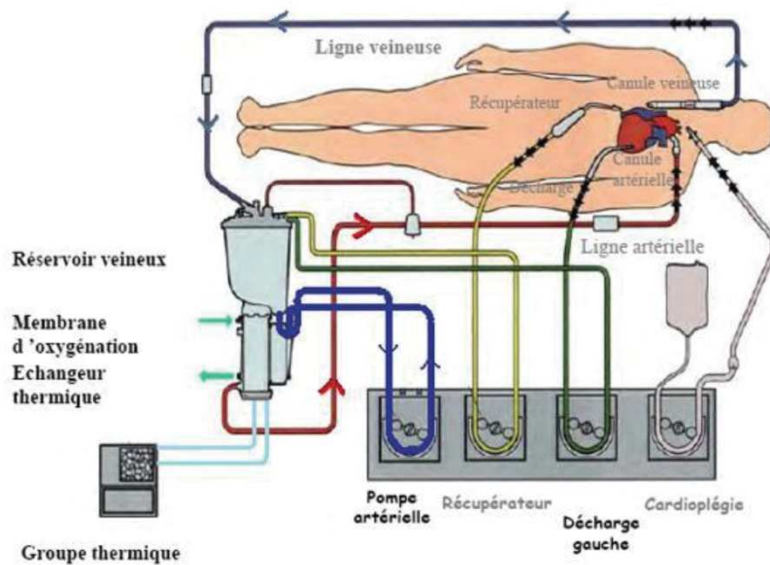


Figure 11- Schéma de la CEC. Tirée du site <http://www.chirurgien-cardiaque.com>

- **Conduite de la CEC :**

En pratique lors d'un RVAo chirurgical, une canulation aortique et une canulation double courant atrio-cave sont réalisées. Une décharge gauche est placée de façon systématique soit par voie aortique ou atriale gauche.

Après héparinisation systémique de 200 à 300 UI/kg, l'ACT (activated clotting time) est à contrôler avec un objectif supérieur à 450. Le démarrage de la CEC se fait alors progressivement pour atteindre un débit théorique calculé en fonction de la surface corporelle du patient.

La plupart des procédures de CEC se font actuellement en normothermie, voire en hypothermie modérée.

Le débit minimum théorique en normothermie est de 2,5 à 2,6 l/min/m² et de 1,8 l/min/m² en hypothermie à 28 °C chez l'adulte.

- **Protection myocardique :**

Le liquide de cardioplégie peut être injecté par voie antéro-grade, c'est à dire par la racine de l'aorte, perfusant simultanément les deux coronaires.

La cardioplégie peut également être réalisée par voie retrograde au niveau du sinus coronaire, ce qui facilitera le geste de remplacement valvulaire aortique qui implique une incision de la racine aortique (Figure 12) .

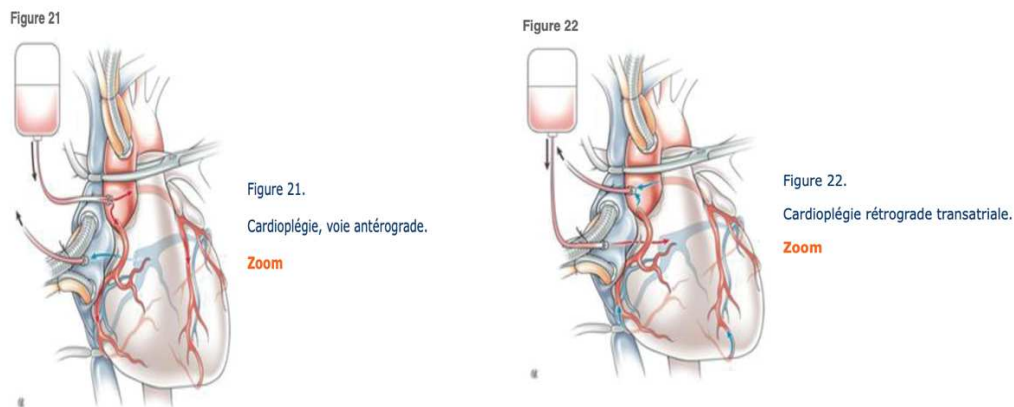


Figure 12 – Cardioplégie . A gauche par voie antérograde et à droite par voie rétrograde. (18)

La cardioplégie est répétée toutes les 20 minutes.

Par ailleurs, il existe de nombreuses solutions de cardioplégie. Elles ont en commun une concentration élevée en potassium, une faible concentration en calcium et une osmolarité conservée.

La solution de cardioplégie peut être injectée pure, associée à un cristalloïde ou mélangée au sang. Elle peut être froide ou chaude.

La cardioplégie froide consiste en l'injection d'une solution aux alentours de 4-5 degrés provoquant une hypothermie et donc une baisse de la consommation tissulaire en oxygène par diminution du métabolisme cellulaire. Cette méthode a pour inconvénient de provoquer une anoxie et donc la constitution d'un œdème myocardique.

La cardioplégie chaude est injectée à 37° provoquant un arrêt du cœur par hyperkaliémie. Dans ce dernier cas, les besoins énergétiques bien que diminués restent importants et nécessitent une perfusion d'oxygène optimale. Cette alternative plus physiologique a pour inconvénient l'obligation de maintenir un débit de cardioplégie important.

- ***Technique du remplacement valvulaire aortique par prothèse mécanique ou biologique à armature***

La chirurgie est réalisée sous anesthésie générale après une sternotomie et mise sous CEC. Après clampage aortique et injection du liquide de cardioplégie, on réalise une aortotomie supra-sinusal (Figure 13).

Le premier temps opératoire consiste en une analyse de la lésion valvulaire, du culot aortique et des orifices coronaires.

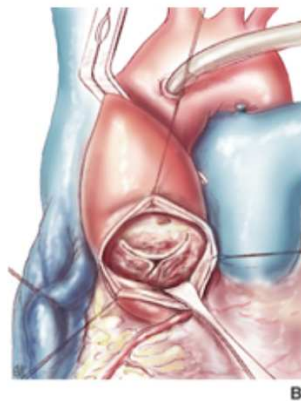


Figure 13-Exposition de la valve aortique(19)

Le deuxième temps opératoire comprend une résection prudente des sigmoïdes aortiques avec une décalcification annulaire. Il s'agit d'un temps important et délicat dont les deux principaux risques sont la dissémination calcaire et la plaie de l'anneau aortique. Le but est d'obtenir une zone d'implantation la plus souple et la plus large possible.

Au terme de cette décalcification, un nettoyage soigneux par lavage-aspiration du VG sera réalisé afin d'éliminer d'éventuels débris résiduels.

Le diamètre interne de l'anneau aortique est mesuré à l'aide d'un testeur spécifique à chaque prothèse en tenant compte de la position choisie pour l'insertion de la prothèse (annulaire ou supra-annulaire).

Pour finir, s'il existe un bourrelet myocardique septal, il est préférable de réaliser une myomectomie selon Morrow Bigelow afin de limiter au minimum le gradient post opératoire (Figure 14).

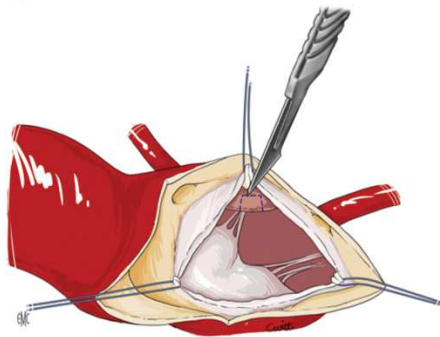


Figure 14- Myomectomie septale selon Morrow-Bigelow (20)

Il existe différentes techniques de suture en fonction des équipes mais surtout certaines techniques sont préférables dans certaines conditions anatomiques ou suivant le matériel prothétique utilisé.

Les points en X sont passés deux fois dans l'anneau puis dans la prothèse. On parle de suture horizontale adaptée pour une impaction intra-annulaire.

Les points en U sont également passés deux fois dans l'anneau puis dans la prothèse. Ils peuvent être effectués de façons différentes soit par un pledget intraventriculaire pour un positionnement supra-annulaire soit un pledget endo-aortique permettant une éversion pour un positionnement intra-annulaire.

Enfin la suture en surjet est proposée en cas d'anneau aortique de grand diamètre et convient pour une implantation intra-annulaire.

- ***Sortie de CEC***

On réalise une fermeture de l'aortotomie ainsi qu'une purge gazeuse.

On freine le retour veineux afin de permettre un retour gauche et un remplissage de l'oreillette gauche (OG) et du VG. L'aorte est déclampée de manière progressive tout en comprimant l'ostium de l'artère coronaire droite afin d'éviter toute embolie gazeuse. L'aspiration gauche minimale est reprise jusqu'à la défibrillation ou reprise d'une activité cardiaque satisfaisante. Le chirurgien complète l'hémostase et la décharge VG est complètement sevrée. Avant l'arrêt total de la CEC, un certain nombre de paramètres doivent être vérifiés. Notamment la reprise de la ventilation artificielle, un rythme cardiaque sinusal et régulier, une fonction ventriculaire conservée permettant de sevrer la CEC dans des conditions optimales. A 35° la CEC est arrêtée. La vasoplégie est limitée par l'introduction de drogues alpha-périphériques distillées avec prudence. Un juste équilibre doit être trouvé en évitant l'inotropisme abusif. Un soin particulier est porté à l'hémostase et de la protamine est injectée afin de neutraliser l'héparine circulante.

2.2.4 Prothèses valvulaires aortiques

Historiquement les remplacements valvulaires étaient réalisés avec des prothèses mécaniques. La première valve cardiaque fut d'ailleurs implantée en position mitrale par le Dr Starr en 1960. Cependant leur encombrement, des dysfonctions et les contraintes cliniques (anticoagulation) ont amené à développer de nouvelles prothèses afin d'obtenir la meilleure performance hémodynamique possible, une longévité optimale et une faible thrombogénicité.

On distingue donc principalement deux types de prothèses valvulaires :

- Mécaniques : Prothèse à bille (Starr-Edwards), prothèse à disque oscillant (Medtronic Hall, Bjork-Shiley), et prothèses à double ailettes actuellement utilisées (St Jude médical, Sorin ...). Leur principal inconvénient est la nécessité d'utiliser une anticoagulation à vie qui expose le patient à un risque hémorragique en cas de surdosage ou un risque thrombo-embolique et surtout de thrombose de prothèse en situation de sous-dosage (Figure 15).



Figure 15 - Prothèses mécaniques. Tirée du site fédération française de cardiologie
<https://coeursante.deodatie.fr>

- Bioprothèses : Elles sont constituées soit à partir de péricarde d'origine bovine soit à partir de sigmoïde d'origine porcine. A noter l'existence chez le porc d'une cuspside musculaire (coronaire droite) rigide. On distingue deux types de bioprothèses sans et avec armature, suturées ou non. Leur principal avantage réside dans l'absence d'anticoagulation nécessaire. Cependant elles ont pour principal inconvénient de subir une dégénérescence qui impose un changement dans un délai variable (Figure 16) .

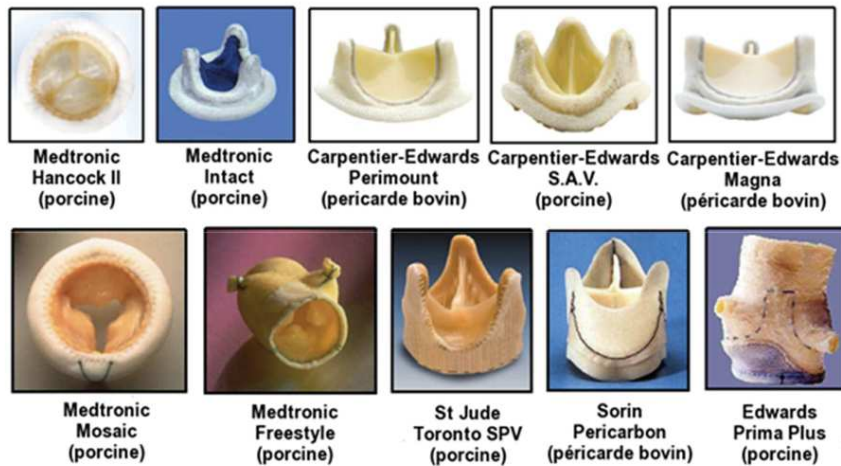


Figure 16- Différents types de bioprothèses. Tirée de la présentation du Dr Dany Hoang, Service de chirurgie cardiaque Strasbourg.

Le choix d'un modèle de prothèse repose sur plusieurs facteurs :

- âge du patient
- comorbidités du patient
- capacité du patient à suivre un traitement anticoagulant
- choix du patient

L'âge reste le facteur déterminant. En effet la dégénérescence est d'autant plus rapide que le patient est jeune. Ainsi une bioprothèse sera préférée chez un patient : âgé de plus de 65 ans, et/ou à haut risque hémorragique, ou chez une jeune femme désirant une grossesse.

Une prothèse mécanique sera quant à elle privilégiée chez des patients : jeunes (moins de 60 ans), sans contre-indication aux anticoagulants ou ayant une indication à une anticoagulation pour d'autres raisons comme une arythmie et chez les patients à risque élevé de dégénérescence de prothèse biologique (patient souffrant d'insuffisance rénale par exemple).

Le désir de grossesse est également un critère à considérer : la bioprothèse facilite la grossesse car elle dispense de la gestion délicate des anticoagulants oraux tératogènes. Cependant la grossesse accélère la dégénérescence de la bioprothèse. Le choix se fait donc en considérant ces deux contraintes opposées.

Enfin le choix final réalisé par le chirurgien en per-opératoire est en fonction de l'implantabilité du modèle initialement prévu après appréciation du culot aortique et mesure de la taille de l'anneau aortique de manière précise.

Il est impératif que la prothèse implantée soit d'une taille suffisante pour le patient afin d'éviter le phénomène de MPP dépendant principalement de facteurs intrinsèques liés au patient (rigidité du culot aortique, petit anneau valvulaire) et de l'encombrement par la structure prothétique.

Le chirurgien pourra alors décider d'une implantation intra-annulaire ou supra-annulaire afin d'optimiser les performances hémodynamiques(21–24). Un élargissement annulaire pourra être envisagé en cas de petit anneau aortique(25,26). En effet, plus le diamètre aortique est faible plus la taille de prothèse implantée sera petite et donc la part de l'encombrement propre du matériel prothétique sera important.

Par ailleurs, il est important de noter qu'une prothèse valvulaire est caractérisée par deux diamètres :

- ° Diamètre externe qui correspond au diamètre interne de l'anneau aortique.
- ° Diamètre interne qui représente le diamètre efficace. (Figure 17)

Ces diamètres varient considérablement pour une taille annoncée d'un fabricant à un autre.

Les caractéristiques hémodynamiques des prothèses valvulaires sont étroitement liées au rapport entre diamètre externe et diamètre efficace mais aussi aux flux

traversant la prothèse. Le flux sera d'autant plus important qu'il est central et intéresse la totalité du diamètre efficace. Cependant les prothèses mécaniques ont un flux latéral pour une valve à bille, axiale pour une valve à disque et central pour une prothèse à volets.

Ainsi on distingue l'aire orifice géométrique (GOA) et l'aire orifice effective (EOA). Le GOA correspond à l'aire anatomique de la prothèse calculée à partir de mesure statique du diamètre interne de la prothèse fournie par le fabricant. L'EOA est un paramètre physiologique déterminée en échographie cardiaque. Dans la pratique, l'EOA est inférieure au GOA (27). Le MPP se définit à partir de l'EOA indexée c'est-à-dire de l'EOA de la prothèse divisée par la surface corporelle du patient.(28)

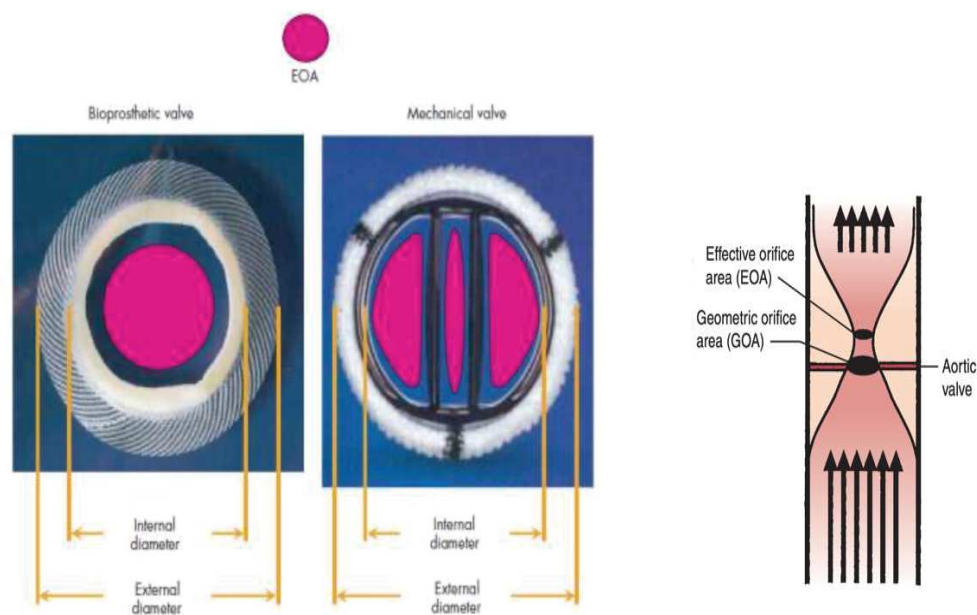


Figure 17- Diamètre externe et interne d'une bioprothèse et d'une valve mécanique. EOA= aire orifice effectif et GOA= aire orifice géométrique.(29)

Pour finir, toutes les prothèses valvulaires engendrent donc un gradient trans prothétique, influencé par de nombreux facteurs liés aux caractéristiques intrinsèques de la prothèse (Profil, Design, Taille) et du patient (débit cardiaque, FEVG, Charge, Fréquence, Anémie).

2.3 Le mismatch patient-prothèse

2.3.1 Définition du MPP

Le mismatch patient-prothèse consiste en une inadéquation entre la taille de la prothèse implantée et la surface corporelle du patient (21). Cette disproportion est à l'origine d'un gradient de pression transvalvulaire plus élevé que la normale alors même que le fonctionnement structurel de la prothèse est normal. Ce concept a été décrit pour la première fois par Rahimtoola en 1978 (3) et est à l'origine de nombreuses publications dans la littérature.

L'essor du Doppler dans les années 1990, a joué un rôle clef dans l'étude du mismatch patient-prothèse. En effet, lors du suivi post opératoire des patients ayant bénéficié d'un RVAo chirurgical, on a pu mettre en évidence des gradients moyens transprothétiques élevés sans dysfonction de prothèse ni anomalie structurelle. Cette élévation des gradients transprothétiques a alors été mise en lien avec une disproportion entre la surface valvulaire effective (SVE) de la prothèse implantée et la surface corporelle du patient.

La relation entre la SVE et le gradient moyen transprothétique est exponentielle. En effet, plus la SVE est petite et plus le gradient moyen sera élevé. L'équation de continuité utilisée en pratique courante en échographie montre que le gradient moyen dépend de l'aire de l'orifice prothétique et du flux transvalvulaire. Ce dernier dépend du débit aortique qui lui-même dépend essentiellement de la surface corporelle. Les gradients transprothétiques au repos comme à l'effort sont donc corrélés de manière logique à l'aire de l'orifice prothétique indexée à cette surface corporelle.

Il existe différentes méthodes de calcul de la surface valvulaire prothétique à l'origine de résultats très discordants dans la littérature . On distingue :

- Données géométriques fournies par les fabricants comportant le diamètre externe, interne et l'aire orifice géométrique. Ces données varient considérablement d'un fabricant à un autre, ainsi pour une taille de prothèse donnée les paramètres seront différents selon la marque de la prothèse.
- Données échographiques in vitro, réalisées sur bancs d'essais, elles se font avec des débits variables permettant de mesurer les gradients calculés en doppler, l'EOA correspondant à la SVE mesurée par équation de continuité en éliminant la part du débit.
- Données échographiques in vivo. Les performances hémodynamiques valvulaires sont appréciées par l'échographie-doppler en conditions réelles. Des valeurs de références de la SVE utilisant l'équation de continuité ont été établies au repos pour chaque modèle et chaque taille de prothèse par recueil à un an en post opératoire sur de large cohorte de patients. Ces données individualisent bien mieux le MPP que les techniques de mesure de surface géométrique ou les valeurs échographiques de la SVE déterminées in vitro qui ont tendance à surestimer la SVE (Tableau 3,4)(30–32).

Plusieurs outils ont été mis en place afin de prévenir le phénomène de mismatch lors d'une intervention chirurgicale.

Tout d'abord en pré-opératoire, par l'estimation de la surface valvulaire effective indexée la plus adaptée au patient à l'aide des techniques d'imagerie cardiaque non invasives notamment d'échocardiographie et du scanner cardiaque.(33)

En per-opératoire, par le chirurgien, par la mesure de l'anneau aortique, et l'utilisation d'abaques rapportant les valeurs d'aires valvulaires efficaces connues pour chaque valve in vivo (Tableaux 3,4) (34).

Pour obtenir des performances hémodynamiques optimales la surface valvulaire aortique doit être supérieure à $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ afin d'assurer un index cardiaque suffisant au repos et une augmentation du volume éjection systolique au pic de l'effort (34,35).

De nombreuses contraintes anatomiques et techniques s'imposent donc au chirurgien cardiaque dans le choix de la prothèse la plus adéquate pour le patient. Certains patients présentent un anneau aortique étroit et ceux malgré une décalcification optimale.

Concernant la prothèse en elle-même : le modèle de la valve, le type de matériel utilisé et la présence d'armature joue un rôle central dans l'optimisation des performances hémodynamiques. Les prothèses valvulaires étant toutes, de par l'encombrement propre à leur architecture, partiellement obstructives comparées à une valve native.

Ainsi parmi les bioprothèses ayant une durabilité similaire ou des prothèses mécaniques ayant une thrombogénicité similaire on doit choisir de préférence le modèle qui fournit la plus grande SVE par rapport à la taille de l'anneau aortique du patient.

Classiquement les études montrent de meilleures capacités hémodynamiques avec un degré de mismatch moindre par l'implantation de prothèses mécaniques par rapport aux bioprothèses avec armature (36) bien que leurs comparaisons soient difficiles en échographie notamment par la présence d'un cône d'ombre pour les valves mécaniques rendant leur évaluation délicate. Parmi les bioprothèses, celles de dernière

génération stentless ont un faible pourcentage mismatch par leur faible encombrement en raison de l'absence d'armature mais des résultats à long terme globalement moins bons. (37,38)

TABLE 33-11 The Effective Orifice Area (EOA) and Mean Systolic Gradient (MSG) of Commonly Available Bioprotheses

Prosthesis and References	19 mm		21 mm		23 mm		25 mm		27 mm	
	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)	EOA (cm ²)	MSG (mm Hg)
Hancock II			1.2		1.3		1.5		1.6	
Medtronic Mosaic	1.2	16	1.3	14-15	1.5	12-13	1.8	11-12	2	9-10
CE Pericardial	0.95	18-19	1.1	13-14	1.5	11-14	1.4	10-11	1.6	10
Mitroflow Pericardial	1.3		1.4		1.7					
Medtronic Freestyle	1.0-1.4	18-22	1.3-1.4	7-13	1.4-1.5	7-14	1.7-2.0	5-9	2.0-2.3	5-7

CE = Carpentier-Edwards.

Tableau 3- Surface valvulaire effective et gradient moyen des bioprothèses. Extrait de Laurence Cohn 4th ed cardiac surgery in the adult

Table 3 Literature-derived effective orifice areas of popular valves

	Valve size (mm)					
	19	21	23	25	27	29
Stented bioprotheses						
Mosaic	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.4	1.8 ± 0.4	2.0 ± 0.4
Hancock II	—	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.2	1.6 ± 0.2
CE Perimount	1.1 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.4	2.1 ± 0.4	2.2 ± 0.4
CR Magna ^a	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.3	2.1 ± 0.4	2.3 ± 0.5	—	—
Biocor (Epic) ^a	—	1.3 ± 0.3	1.6 ± 0.3	1.8 ± 0.4	—	—
Mitroflow ^a	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.2	—	—
Stentless bioprotheses						
Medtronic Freestyle	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.4	2.3 ± 0.5	—
SJM Toronto SPV	—	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.5	1.7 ± 0.8	2.1 ± 0.7	2.7 ± 1.0
Mechanical prostheses						
Medtronic Hall	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	—	—	—	—
Medtronic Advantage ^a	—	1.7 ± 0.2	2.2 ± 0.3	2.8 ± 0.6	3.3 ± 0.7	3.9 ± 0.7
SJM Standard	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.5 ± 0.5	2.1 ± 0.4	2.7 ± 0.6	3.2 ± 0.3
SJM Regent	1.6 ± 0.4	2.0 ± 0.7	2.2 ± 0.9	2.5 ± 0.9	3.6 ± 0.13	4.4 ± 0.6
On-X	1.5 ± 0.2	1.7 ± 0.4	2.0 ± 0.6	2.4 ± 0.8	3.2 ± 0.6	3.2 ± 0.6
CarboMedics	1.0 ± 0.4	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.3	2.0 ± 0.4	2.5 ± 0.4	2.6 ± 0.4

Tableau 4- Surface valvulaire effective des bioprothèses stentées, bioprothèses non stentées et prothèses mécaniques. (39)

Concernant les prothèses mécaniques les résultats sont meilleurs en position supra-annulaire (40,41). L'effacement de toutes les structures internes optimise le flux.

En cas d'anneau aortique de petite taille, le chirurgien peut opter pour un positionnement supra-annulaire (21–24) ou une plastie d'élargissement de l'anneau aortique (25). Cette dernière alternative a comme inconvénient un allongement du temps de CEC pouvant être potentiellement délétère(26).

Les déterminants du mismatch sont nombreux et interdépendants : sujets âgés de plus de 75 ans, sexe féminin, obésité et prothèses de petites tailles(3,42,43). Une attention particulière doit être portée à cette population qui est la plus exposée au mismatch.

Depuis les différentes publications de Pibarot et Bleiziffer (21,44) la définition du mismatch repose sur la détermination en échographie de la surface fonctionnelle effective indexée à la surface corporelle du patient.

Le mismatch est défini par une surface valvulaire effective indexée à la surface corporelle inférieure à $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$. Il est jugé modéré si la SVEi est entre 0,65 et 0,85 cm^2/m^2 et sévère si la SVEi est $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (21).

2.3.2 Incidence du MPP

La prévalence du mismatch après RVAo chirurgical est très variable d'une étude à l'autre et est estimée entre 20 à 70% (45, 46). Les principales causes de cette discordance sont l'étude de population très différentes, des valeurs seuils utilisées pour définir le mismatch variables d'une étude à l'autre, et l'implantation de prothèses distinctes selon les études.

Dans une méta-analyse de 2012 comprenant 34 études et 27 186 patients, Head et al montrent une prévalence du mismatch modérée pouvant atteindre jusqu'à 80% et touchant d'avantage les hommes.(47)

Grâce à l'évolution des pratiques, la mise sur le marché de valves de plus en plus performantes, le phénomène de mismatch sévère est devenu rare et sa prévalence n'excède pas les 10% (21).

A noter une prévalence du mismatch nettement supérieure dans les études échographiques comparées aux études in vitro qui ont tendance à surestimer la surface valvulaire effective et donc sous diagnostiquer le mismatch.

2.3.3 Effets du MPP sur la morbi-mortalité

Les patients présentant un mismatch après RVAo chirurgical semble être plus à risque de présenter une insuffisance cardiaque (48) et d'événements cardiaques de manière générale (49).

Ce qui peut être expliqué par un défaut de normalisation de la réserve coronaire(50) et une dysfonction systolique ventriculaire gauche résiduelle (43) en cas de mismatch.

L'impact pronostique du mismatch après RVAo chirurgical à court, moyen et long terme reste controversé. Notamment en raison de l'utilisation de critères d'évaluation différents (à partir des données de la SVE in vivo, in vitro ou basées sur l'aire géométrique) mais aussi d'un choix de valeur seuil définissant le mismatch différent d'une étude à l'autre.

On retrouve une mortalité précoce péri-opératoire plus importante chez les patients avec mismatch dans les études menées par Rao et al ainsi que Blais et al (51,52) .

A contrario, Medalion et al dans leur étude menée en 2000 ne mettent pas en évidence d'influence du mismatch dans la mortalité à court terme.(53)

Les études affinent la notion de mismatch en séparant le mismatch modéré et sévère.

De manière générale, il en ressort un impact néfaste du mismatch lorsqu'il est sévère et ce quelque soit la FEVG (54).

Les études s'accordent à dire que chez les patients les plus exposés notamment les patients jeunes, les femmes et ceux présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche altérée, le mismatch sévère semble être à l'origine d'une augmentation de la mortalité hospitalière et de la mortalité tardive toutes causes. (52,55,56).

Sur le long terme, le mismatch pourrait être à l'origine d'un fonctionnement sub-optimal des prothèses implantées marqué par l'apparition de pannus fibreux autour des prothèses mécaniques et d'une dégénérescence plus précoce des bioprothèses selon l'étude de Pibarot(47).

Certains cependant ne retrouvent pas d'impact majeur du MPP sur la survie à long terme (Figure 18, 19) .

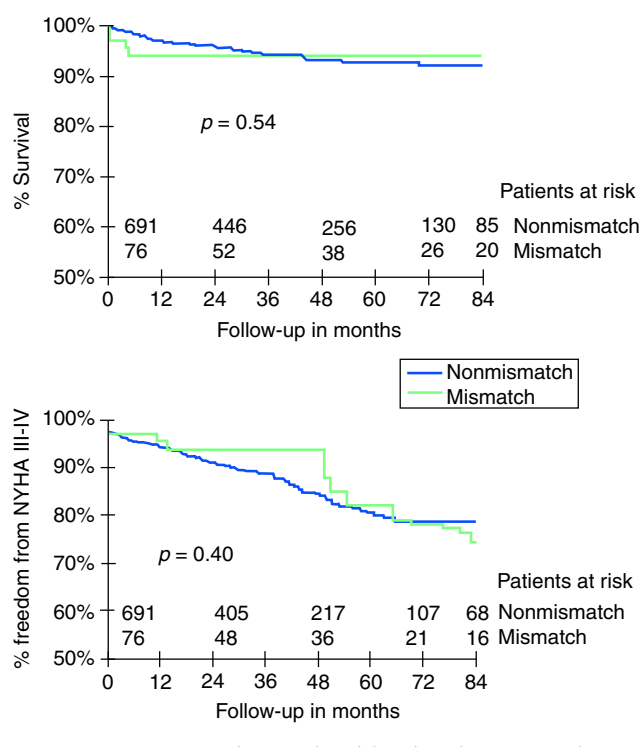


Figure 18- Survie actuarielle et absence de dyspnée stade III ou IV avec ou sans MPP. Absence de différence significative entre les deux groupes. Extrait de l'article Patient prosthesis mismatch is rare after aortic valve replacement : valve size may be irrelevant de Hanayama N et al, publié dans annales chirurgie thoracique en 2002.

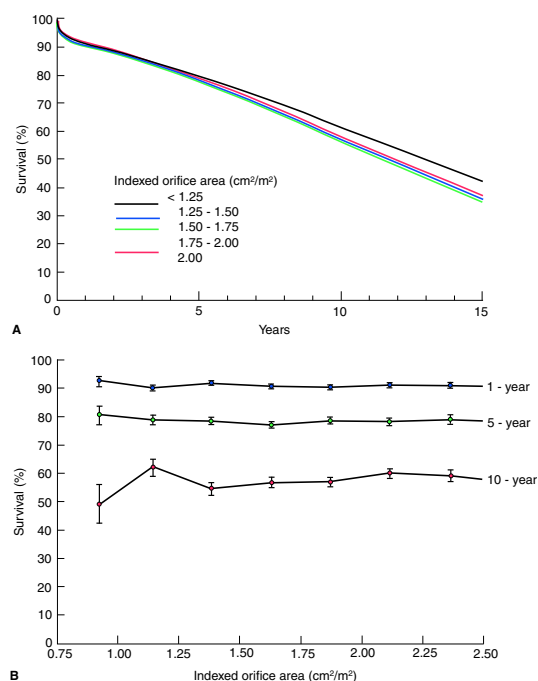


Figure 19- A) Effet SVEi sur la survie. B) Temps de survie stratifié par SVEi. Extrait de l'article Prosthesis size and long term survival after aortic valve replacement de Blackstone EH et al, publié dans le journal de chirurgie thoracique et cardiovasculaire en 2003

2.3.4 Effets du MPP sur le remodelage inverse du ventricule gauche

Le remplacement valvulaire aortique permet la levée de l'obstacle à l'éjection du VG et donc une diminution de la masse ventriculaire gauche dès la première année post opératoire, évaluée entre 20-50 % selon les études (57–59).

Implanter une valve trop petite entraîne une diminution moins importante des conditions de charge imposées au ventricule gauche et donc un remodelage ventriculaire inverse moindre ce qui se traduit par une persistance de l'HVG.

En cas de mismatch, on observe une régression significativement moins importante de l'HVG à trois ans post opératoire (5).

Les études montrent également que l'association HVG - mismatch est à l'origine d'une mortalité plus élevée(42). L'HVG étant un facteur de risque connu augmentant la morbi-mortalité (60).

Toutefois l'HVG du mismatch est différente de l'HVG d'un sujet hypertendu avec nettement moins de fibrose interstitielle qui devrait théoriquement s'accompagner d'effets adverses moindres.

L'HVG est également un facteur déterminant pour la fonction ventriculaire systolique et diastolique et par conséquent des capacités d'effort du patient.

2.3.5 Effets du MPP sur le statut fonctionnel

De nos jours, la chirurgie du RVAo est une chirurgie à faible risque dont l'un des objectifs principaux est l'amélioration de la capacité physique du patient puisqu'elle conditionne son statut fonctionnel, sa qualité de vie et le retour à une vie active.

La VO2 max ou épreuve d'effort maximale cardio-respiratoire permet d'évaluer les capacités d'un individu à l'effort. C'est un indice qui est utilisé de

manière courante pour évaluer la capacité d'endurance et fréquemment employé dans les études évaluant le statut fonctionnel.

Concernant les effets du mismatch sur la capacité d'effort, les données sont encore une fois discordantes. Certaines études ne montrent pas de modifications significatives du pourcentage de VO₂ max prédit (16,61,62) et d'autres études sur des petites séries révèlent une diminution de la durée de l'exercice fourni, une diminution de la VO₂ max, de la charge supportée et du seuil ventilatoire modérée mais significative (8, 63, 64).

Pibarot (43) sur une cohorte comprenant plus de patients ne met pas en évidence d'influence néfaste du mismatch sur le niveau d'effort, la consommation d'oxygène et le seuil ventilatoire.

Dans une étude plus récente, Koch et al (6) ne trouvait pas d'impact majeur du mismatch sur le statut fonctionnel.

Une explication possible à l'absence de retentissement fonctionnel du mismatch est que les patients présentant un mismatch ont souvent une petite aorte à l'origine d'une augmentation des gradients post opératoire liés au phénomène de restitution de pression sans véritable conséquence délétère.

L'importante littérature consacrée au mismatch nécessite donc une lecture attentive et critique en raison de publications de résultats contradictoires (tableau 5).

Le MPP varie de façon importante, selon son degré de sévérité et le profil du patient. Contrairement à la plupart des autres facteurs de risque, le MPP peut être limité par une stratégie de prévention efficace et par l'implantation de prothèses ayant des caractéristiques hémodynamiques de plus en plus performantes.

Le MPP correspond à un rétrécissement valvulaire résiduel plus ou moins important lié au fait que les prothèses ont une performance hémodynamique inférieure à celle d'une valve native. Par conséquent, il est important de pouvoir déterminer son juste impact à long terme sur le statut fonctionnel et sur la survie des patients opérés d'un RVAo chirurgical.

<u>Auteur</u>	<u>Année de publication</u>	<u>Nombre de patients</u>	<u>Type de valve</u>	<u>EOAi seuil cm² /m²</u>	<u>MPP (%)</u>	<u>Analyse mortalité</u>	<u>Effet MPP sur la mortalité</u>	
Pibarot	1998	392	Bioprothèses	≤ 0,85	45	Toute cause	-	
Medalion	2000	892	Mixte	≤1,5	25	Toute cause	-	
Rao	2000	2154	Bioprothèses	≤ 0,75	12	Cardiovasculaire	+	Mortalité opératoire est en lien avec la valve. Plus élevée en cas MPP 8% vs 5% groupe contrôle ; p=0,03 et 75%± 5% vs 84%±2% p=0,004 respectivement.
Hanayama	2002	1129	Mixte	< 0,60	7	Toute cause	-	
Blais	2003	1266	Mixte	≤ 0,85	38	Toute cause	+	Risque relatif mortalité augmenté en cas de MPP modéré de 2,1 (IC 95% : 1,2- 3,7 ; p=0,01) et de 11,4 en cas de MPP sévère (IC 95% : 4,4 - 29,5 ; p< 0,001)
Ruel	2006	805	Mixte	≤ 0,85	40	Toute cause et Cardiovasculaire	+	Si FEVG altérée : MPP survie HR :2,8 p=0,03 Mortalité cardiovasculaire OR à 5,1 ; p=0,09
Flameng	2006	506	Bioprothèses	< 0,85	20	Toute cause	-	
Howell	2006	1481	Mixte	<0,6	9	Toute cause	-	
Mohty	2006	388	Mécaniques	≤ 0,85	60	Toute cause	+	MPP sévère associée mortalité plus importante : HR 2,18 (IC 95% : 1,24- 3,85 p=0,007)
Moon	2006	1400	Mixte	< 0,75	38	Toute cause	+	Impact négatif chez jeunes patients en cas de bioprothèses (10 ans : 68% ± 7% MPP vs 75% ± 7 % sans MPP, p < 0,02) Et prothèses mécaniques (10 ans :62% ± 11% MPP vs 79% ± 4 % sans MPP, p < 0,005)

Walther	2006	4131	Mixte	<0,85	29	Toute cause	+	Mortalité hospitalière 5,2% en cas MPP sévère, 10,6% MPP sévère et 6,9% sans MPP (p=0,018, OR 1,4) MPP associé à mortalité court et long terme : Survie à 5 ans 84,9± 0,7% sans MPP et 79,6% ± 1,3% en cas de MPP p<0,01.
Tasca	2006	315	Mixte	≤ 0,80	47	Cardiovasculaire et toute cause	+	Survie à 5 ans MPP=82± 3% et sans MPP=93 ± 3% p≤ 0,01 Absence événement cardiaque à 5 ans : MPP 75± 4% et sans MPP 87± 4 % avec p ≤ 0,1%
Nozohoor	2007	1819	Mixte	≤ 0,85	53	Toute cause	-	
Florath	2008	533	Mixte	≤ 0,85	80	Toute cause	+	MPP sévère après ajustement HR 1,9 (1,08-3,21)
Kohsaka	2008	469	Mécanique	≤ 0,85	43	Toute cause	+	MPP modéré ou sévère facteur prédictif de mortalité (HR : 1,6 ; IC 95% ; 1,4-2,3 ; p<0,01)
Mohty	2009	2576	Mixte	≤ 0,85	33	Cardiovasculaire et toute cause	+	Toute cause : HR :1,38 p=0,03 Mortalité cardiovasculaire : HR:1,63 p=0,0006
Moon	2009	1399	Bioprothèses	< 0,85	62	Toute cause	+	MPP ≤ 70 ans : Diminution survie p=0,02
Bleiziffer	2010	645	Bioprothèses	< 0,85	40	Cardiovasculaire	+	Petite SVE facteur de risque de mortalité cardiovasculaire (HR : 0,32, p=0,022)
Jamieson	2010	3343	Mixte	≤ 0,85	54	Toute cause	-	
Sakamoto	2010	342	Bioprothèses	< 0,85	6	Toute cause	-	
Head	2012	Meta-analyse 27186	Mixte	<0,85	44	Toute cause et cardiovasculaire	+	MPP modéré et sévère augmentent mortalité toute cause (HR=1,19; IC 95% :1,07-1,33 et HR= 1,84 ;IC 95%: 1,38-2,45) et la mortalité cardiovasculaire (HR= 1,32 IC 95 % : 1,02 à 1,71 et HR= 6,46 IC 95% : 2,79 à 14,97)

Koene	2013	2976	mixte	$\leq 0,85$	12	Toute cause	-	
Dayan	2016	Meta analyse de 40 381	Mixte	$\leq 0,85$	44	Toute cause	+	MPP quelque soit sévérité (OR:1,54 ; IC 95% 1,25 à 1,91 $p<0,0001$) et MPP modéré (OR 1,57 ; IC 95% 1,17 à 2,11 ; $p=0,003$) sont associés à une augmentation 1,5 mortalité péri opératoire et le MPP sévère (OR : 2,57 ; IC 95% 1,12 à 5,88 ; $p=0,03$) à une augmentation de 2,5 de la mortalité.
Mannacio	2017	2404	Mixte	$< 0,85$	78	Toute cause	+	Mortalité à 10 ans en cas de MPP sévère (HR, 1.9; 95% CI, 1.2–2.5; $p = 0.03$).
Fallon	2018	59 779	Mixte	$<0,85$	65	Toute cause	+	Taux survie plus bas en cas de MPP : Modéré (HR= 1,08 ;IC 95% : 1,05 à 1,12) Sévère (HR =1,32 ;IC 95% : 1,25 à 1,39) Survie à 10 ans ajustée à 46% en l'absence de MPP, 43% si MPP modéré et 35% si MPP sévère $p<0,001$
Barros de Oliveira Sà	2019	Meta-analyse 108 182	Mixte	$\leq 0,85$	54	Toute cause	+	Mortalité péri opératoire [OR 1.491, IC 95% : 1.302-1.707; $P < 0.001$], mortalité 1 an (OR 1.465, IC 95% : 1.277-1.681; $P < 0.001$), mortalité 5 ans (OR 1.358, IC 95% : 1.218-1.515; $P < 0.001$) et mortalité 10 ans (OR 1.534, IC 95% : 1.290-1.825; $P < 0.001$) sont augmentées chez patients avec MPP

Tableau 5 : résumé revue de la littérature. MPP : mismatch patient-prothèse , FEVG : fraction éjection ventriculaire gauche ,OR: odd ratio, HR: Hazard ratio, SVE : surface valvulaire effective.

3 OBJECTIFS

L'objectif de cette étude a été de déterminer l'impact clinique et hémodynamique à long terme du MPP après RVAo chirurgical.

Le critère de jugement principal a été la mortalité toutes causes. Les critères de jugements secondaires ont comporté la morbidité à long terme, l'évaluation du statut fonctionnel des patients opérés, la qualité de vie objectivée et l'effet du MPP sur le remodelage inverse.

4 MATERIELS ET METHODES

4.1 Schéma de l'étude

De Janvier 2008 à Juin 2014, 500 patients ont été inclus dans une étude clinique évaluant les taux de BNP péri-opératoires comme facteurs prédictifs de mortalité et morbidité après chirurgie cardiaque élective (ClinicalTrials.gov number, NCT00699673). Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique local et tous les patients ont signé un formulaire de consentement de participation à cette étude.

Parmi ces patients, 182 patients présentaient un RAO serré (défini comme une surface valvulaire aortique $\leq 1 \text{ cm}^2$) et ont bénéficié d'un RVAo chirurgical.

Les patients ayant bénéficié d'un RVAo électif pour RAO avec ou sans pontage coronarien associé ont été inclus dans cette étude. Les critères d'exclusion étaient : une autre valvulopathie significative, une dialyse préopératoire, une endocardite infectieuse et une chirurgie en urgence.

La surface orificielle effective, déterminée par des abaques issus de données de la littérature pour chaque prothèse, indexée à la surface corporelle du patient (SOEi), a été calculée.

Deux groupes ont été définis à partir de la SOEi projetée :

- le groupe MPP : inclus les patients avec une $SOEi \leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$,
- le groupe contrôle (sans MPP): inclus les patients avec une $SOEi > 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

Un MPP était observé chez 51 patients (28,0%, groupe MPP). Le MPP était modéré ($SOEi > 0,65$ et $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et sévère ($SOEi \leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) chez 48 patients (26,4%) et 3 patients (1,6%), respectivement.

4.2 Recueil des données

Les données pré-, per- et postopératoires ont été collectées prospectivement dans une base de données (ASTRE, Access, Microsoft®). Parmi ces données, le type de prothèse valvulaire aortique implantée et la taille ont été renseignés. La SOEi était basée sur les données de la littérature (21, 56, 67).

4.3 Technique chirurgicale et type de valves implantées

La chirurgie de RVAo a été réalisée par sternotomie médiane sous circulation extracorporelle, en normothermie ou hypothermie modérée, avec cardioplégie sanguine antéro- et/ou rétrograde. La valve aortique était excisée et l'anneau aortique décalcifié. La taille de l'anneau aortique était mesurée avec le calibre de référence du modèle de prothèse valvulaire choisi par le chirurgien. La prothèse valvulaire était implantée en position supra-annulaire.

Le type de prothèses valvulaires aortiques implantées est rapporté au niveau du Tableau 6, avec la surface orificielle effective définie à partir des données de la littérature.

Prothèses	Patients n	Surface orificielle effective en fonction de la taille						
		19	21	23	25	27	29	Réf.
<i>Prothèse aortique biologique</i>								
CE Magna	56	1,3	1,7	2,1	2,3	-	-	(21;56)
CE Perimount	3	1,1	1,3	1,5	1,8	2,1	2,3	(21 ;56)
Medtronic Mosaic	6	1,1	1,2	1,4	1,7	1,8	2,0	(21 ;56)
Medtronic Hancock II	18	1,1	1,2	1,3	1,5	1,6	1,6	(21 ;56)
Mitroflow	4	1,1	1,3	1,5	1,8	-	-	(21,56)
St Jude Epic	6	1,1	1,3	1,6	1,8	2,0	2,4	(21 ;56)
St Jude Trifecta	50	1,5	1,7	1,9	2,1	2,3	2,5	(67)
<i>Prothèse aortique mécanique</i>								
On-X	3	1,5	1,7	2,0	2,4	3,2	3,2	(21 ;56)
St Jude Regent	32	1,6	2,0	2,2	2,5	3,6	-	(21 ;56)
Sorin bicarbonate Standard	4	1,0	1,5	1,7	2,0	2,5	2,6	(21 ;56)

Tableau 6 : Prothèses valvulaires aortiques implantées et surfaces orificielles effectives.

Le type des prothèses valvulaires aortiques implantées dans le groupe MPP et le groupe contrôle est rapporté dans le Tableau 7.

Prothèses	Groupe contrôle	Groupe MPP
	N=131	N=51
<i>Bioprothèses aortiques</i>	94 (72,0)	49 (96,1)
Carpentier-Edwards Magna	45 (34,1)	11 (21,5)
Carpentier-Edwards Perimount	1 (0,7)	2 (3,9)
Medtronic Mosaic	3 (2,3)	3 (5,9)
Medtronic Hancock II	3 (2,3)	15 (29,4)
Mitroflow	2 (1,6)	2 (3,9)
St Jude Epic	0	6 (11,7)
St Jude Trifecta	40 (30,3)	10 (19,6)
<i>Prothèse mécanique aortiques</i>	37 (28,0)	2 (3,9)
On-X	2 (1,6)	1 (1,9)
St Jude Regent	32 (24,3)	0
Sorin Bicarbhone Standard	3 (2,3)	1 (1,9)

Tableau 7 : Répartition des types de prothèses valvulaires aortiques implantées.
Nombre (%).

MPP: Mismatch patient-prothèse.

4.4 Définition des critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la mortalité toute cause. Les critères de jugements secondaires ont comporté la morbidité à long terme, l'évaluation du statut fonctionnel des patients opérés déterminée par la classification NYHA (65), la qualité de vie objectivée par le questionnaire SF-36 (66) et l'effet du MPP sur le remodelage inverse.

4.5 Suivi des patients

Le suivi était réalisé de manière annuelle par contact des patients, médecins traitants et cardiologues traitants. Le suivi moyen global était de $49,7 \pm 24,1$ mois. Un patient (0,5%) a été perdu de vue. Les patients, médecins traitants et cardiologues ont été contactés par voie postale, au moyen de l'envoi d'un questionnaire. Pour les patients pour lesquels aucun questionnaire n'a été retourné, les médecins traitants et les cardiologues ont été contactés téléphoniquement. Les patients n'ont pas été contactés par téléphone et n'ont pas été revus cliniquement par les investigateurs de l'étude.

4.6 Analyse statistique

L'analyse statistique a été faite avec le logiciel SPSS® (SPSS 22.0, Chicago, IL, USA). Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et ont été testées par le test t de Student. Les variables dichotomiques ont été analysées par le test du Chi-deux de Pearson ou, si l'effectif de l'échantillon était ≤ 5 , par le test exact de Fisher. Les courbes de survie actuarielle ont été déterminées par la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons des courbes de survie actuarielle ont été réalisées par le test du Log Rank. Les critères de comparaison de la survie actuarielle ont été la présence d'un MPP. Les analyses multivariées ont été effectuées selon le modèle de

régression logistique de Cox. La méthode d'élimination progressive (descendante avec rapport de vraisemblance) des variables a été retenue. Seules les variables avec $P < 0,100$ en analyse univariée ont été introduites dans le modèle.

Seuls les résultats avec un P inférieur à 0,05 ont été considérés comme statistiquement significatifs.

5 RESULTATS

5.1 Données préopératoires

Les données cliniques et biologiques préopératoires sont rapportées au niveau du Tableau 8.

Les patients du groupe MPP étaient significativement plus âgés que dans le groupe contrôle et étaient plus fréquemment des femmes. Le débit de filtration glomérulaire était significativement diminué dans le groupe MPP comparativement au groupe contrôle.

La mortalité prédite à 30 jours par l'EuroSCORE II ne différait pas entre les 2 groupes.

	Groupe	Groupe	
	Contrôle	MPP	
Variables	N=131	N=51	<i>p</i>
Age (années)	71.7±11.0	76.0±6.7	0.010
Femme	53 (40.5)	31 (60.8)	0.013
Surface corporelle (m ²)	1.87±0.18	1.87±0.21	0.937
IMC (kg/m ²)	29.1±4.8	29.9±5.8	0.316
IMC ≥ 35 kg/m ²	15 (11.5)	9 (17.6)	0.267
Tabagisme actif	60 (45.8)	16 (31.4)	0.076

Hypertension	96 (73.3)	43 (84.3)	0.116
Dyslipidémie	823 (62.6)	37 (72.5)	0.205
Diabète	32 (24.4)	18 (35.3)	0.140
Bronchopneumopathie chronique obstructive	7 (5.3)	0	0.193
Accident vasculaire cérébral	10 (7.6)	4 (7.8)	0.962
Angioplastie	16 (12.2)	6 (11.8)	0.933
Antécédent infarctus	6 (4.6)	1 (2.0)	0.409
Episode de décompensation cardiaque	7 (5.3)	7 (13.7)	0.057
Fibrillation atriale permanente	15 (11.5)	8 (15.7)	0.440
Artériopathie extra-cardiaque	21 (16.0)	4 (7.8)	0.229
Dyspnée $\geq$ stade 3 NYHA	53 (40.5)	24 (47.1)	0.418
<i>Biologie</i>			
DFG MDRD (ml/min)/1.73 m ²)	76.3 $\pm$ 21.0	69.1 $\pm$ 19.3	0.038
BNP (ng/l)	220.9 $\pm$ 391.3	175.2 $\pm$ 196.2	0.441
Troponine I (μ g/l)	0.6 $\pm$ 3.2	0.2 $\pm$ 1.7	0.473
ST2 soluble (ng/l)	43.9 $\pm$ 26.1	41.2 $\pm$ 16.6	0.523
<i>Mortalité prédite par l'EuroSCORE II (%)</i>	2.4$\pm$2.2	2.7$\pm$2.2	0.478

Tableau 8 : Données cliniques et biologiques préopératoires.

Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et les variables dichotomiques sont rapportées en nombre et (%). Valeur-P : groupe contrôle versus groupe MPP. MPP était définie comme une SOEi ≤ 0.85 cm²/m².

IMC : indice de masse corporelle ; Insuffisance rénale sévère : DFG <30 ml/min/1.73 m²; DFG : débit de filtration glomérulaire calculé avec l'équation Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Les données échographiques préopératoires sont rapportées au niveau du Tableau 9.

La masse VG indexée (MVG_i), les diamètres télé-systolique (DTSVG) et télé-diastolique (DTDVG) du VG ainsi que le volume d'éjection systolique indexé (VES_i) étaient significativement diminués dans le groupe MPP comparativement au groupe contrôle. La prévalence d'un VES_i ≤35 ml/m² et d'un faible débit paradoxal, définit comme un VES_i ≤35 ml/m² avec une FEVG ≥50%, étaient significativement plus fréquents dans le groupe MPP que dans le groupe contrôle. Le diamètre de la chambre de chasse du VG était significativement diminué dans le groupe MPP comparativement au groupe contrôle avec cependant une différence clinique minime (21 mm vs 20 mm en moyenne) .

	Groupes	Groupe	
	Contrôle	MPP	
Variable	N=131	N=51	p
Pré-opératoire			
<i>Fonction VG et dimensions</i>			
FEVG, %	62.5±10.9	65.0±10.1	0.156
FEVG > 30% and < 50%	13 (10.0)	1 (2.0)	0.186
FEVG ≤ 30%	3 (2.3)	1 (2.0)	0.190
Masse VG indexée, g/m ²	137.2±46.0	119.5±28.1	0.020
DTDVG, mm	50.6±7.7	47.6±5.2	0.013
DTSVG, mm	32.3±7.9	28.9±6.1	0.012
VES, ml/m ²	49.1±15.6	42.9±12.5	0.033
VES ≤ 35ml/m ²	9 (7.0)	10 (20.0)	0.011
Bas débit paradoxal	6 (4.6)	9 (17.6)	0.004
<i>Paramètres de la valve aortique</i>			
CCVG, cm	2.1±0.2	2.0±0.1	0.007

ITV sous aortique, cm	24.2±5.8	23.6±6.3	0.598
AVAi, cm ² /m ²	0.60±1.87	0.37±0.08	0.398
Gradient moyen aortique, mmHg	51.7±13.7	53.9±13.8	0.332
Index perméabilité, %	22.0±6.0	20.7±4.1	0.191
<i>Paramètre diastolique conventionnel</i>			
E/A rapport	0.9±0.5	0.9±0.8	0.994
Temps décélération mitral (ms)	236.4±85.4	226.6±77.0	0.523
<i>Données écho-doppler</i>			
E/e' (latéral)	11.7±9.8	12.5±5.1	0.704
<i>Oreillettes</i>			
Surface oreillette gauche (cm ²)	27.3±19.3	21.7±6.2	0.432
Volume oreillette gauche volume (ml/m ²)	42.9±14.0	39.1±16.6	0.535
Surface oreillette droite (cm ²)	17.1±6.3	18.8±4.4	0.529
<i>Fonction ventriculaire droite</i>			
Fraction de raccourcissement, %	48.7±8.7	48.2±11.5	0.811
S', cm/s	13.1±2.6	12.3±2.4	0.205
PAPs, mmHg	36.3±10.3	37.4±10.1	0.602

Tableau 9 : Données échographiques préopératoires.

Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et les variables dichotomiques sont rapportées en nombre et (%). Valeur-P : groupe contrôle versus groupe MPP. MPP était définie comme une SOEi ≤ 0.85 cm²/m².

VG : ventricule gauche; FEVG : Fraction éjection du VG; DTDVG : diamètre télé-diastolique du VG; DTSVG : diamètre télé-systolique du VG; VES : volume éjection systolique; Bas débit paradoxal définit par VES ≤ 35 ml/m² chez les patients avec une FEVG $\geq 50\%$; CCVG : chambre de chasse du VG; ITV

sous aortique : intégrale temps vitesse sous aortique ; AVAi : aire valvulaire aortique indexée; E/A rapport : rapport vitesse onde E et onde A mitral; e' : vitesse diastolique anneau mitral; FR : fraction de raccourcissement ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique.

5.2 Données opératoires

Les données opératoires sont rapportées dans le Tableau 10.

Les patients dans le groupe MPP avaient significativement plus fréquemment des bioprothèses aortiques avec une prédominance de taille 19 mm et 21 mm.

	Groupe	Groupe	
	Contrôle	MPP	
Variables	N=131	N=51	p
<i>Prothèses valvulaires aortiques</i>			
Taille prothèse valvulaire aortique (mm)	23.0±2.3	21.7±2.3	0.001
Taille des prothèses			0.006
19-21 mm	51 (38.9)	30 (58.8)	
23-25 mm	67 (51.2)	19 (37.2)	
27-29 mm	13 (10.0)	2 (4.0)	
SOEi (cm ² /m ²)	1.06±0.18	0.76±0.07	<0.001
Bioprothèse	94 (71.8)	49 (96.1)	<0.001
<i>Pontage coronarien</i>			
Pontage coronarien concomitant	30 (22.9)	7 (13.7)	0.167
Nbr. moyen d'anastomose distale	1.6±0.9	1.8±1.8	0.663
<i>Circulation extracorporelle</i>			
Durée du clampage aortique (min)	81.0±29.5	75.0±35.7	0.255
Durée de la CEC (min)	114.6±43.0	102.6±44.6	0.098

Cardioplégie sanguine chaude	101 (77.1)	37 (72.5)	0.250
Cardioplégie antéro- et rétrograde	131 (100.0)	50 (98.0)	0.108

Tableau 10 : Données opératoires.

Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et les variables dichotomiques sont rapportées en nombre et (%). Valeur-P : groupe contrôle versus groupe MPP. MPP était définie comme une SOEi $\leq 0.85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$.

SOEi : surface orificielle effective indexée ; CEC : circulation extracorporelle ; Nbr : nombre.

5.3 Critère de jugement principal : mortalité

La mortalité hospitalière était de 1,6% (3 patients).

Les causes de décès étaient : un bas débit cardiaque (1 patient), un choc septique (1 patient) et une défaillance multi-viscérale (1 patient). Les 3 décès en période hospitalière sont survenus dans le groupe contrôle. Ainsi la mortalité hospitalière était de 2,3% dans le groupe contrôle et 0% dans le groupe MPP ($p=0,561$).

La mortalité globale (en incluant la mortalité hospitalière) était de 16,0% (29 patients).

La mortalité globale dans les groupes contrôle et MPP étaient de 17,6% (23 patients) et de 12,0% (6 patients), respectivement ($p=0,362$).

Causes de mortalité lors du suivi

Les courbes de survie actuarielle globale et en fonction de la présence d'un MPP sont rapportées aux niveaux des Figures 20 et 21.

La survie actuarielle globale était de $96,7 \pm 1,3\%$, $95,5 \pm 1,6\%$, $91,2 \pm 2,2\%$ et $91,2 \pm 2,2\%$ à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans, respectivement.

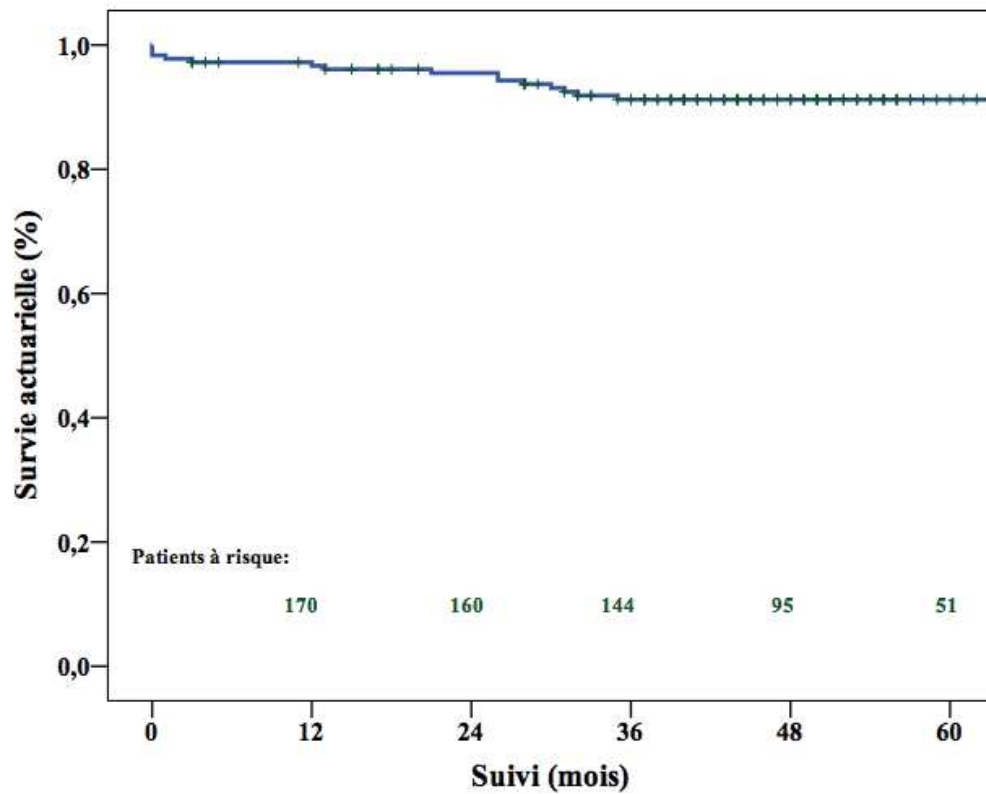


Figure 20 : survie actuarielle globale

La présence d'un MPP modéré ou sévère n'influçait par la survie à long terme. En effet, la survie actuarielle dans le groupe contrôle et le groupe MPP étaient de $94,6 \pm 2,0\%$ versus $93,7 \pm 3,5\%$, $90,3 \pm 2,7\%$ versus $93,7 \pm 3,5\%$ et de $90,3 \pm 2,7\%$ versus $93,7 \pm 3,5\%$ à 1 an, 3 ans et 5 ans (Log Rank Test=0,435, Figure 21).

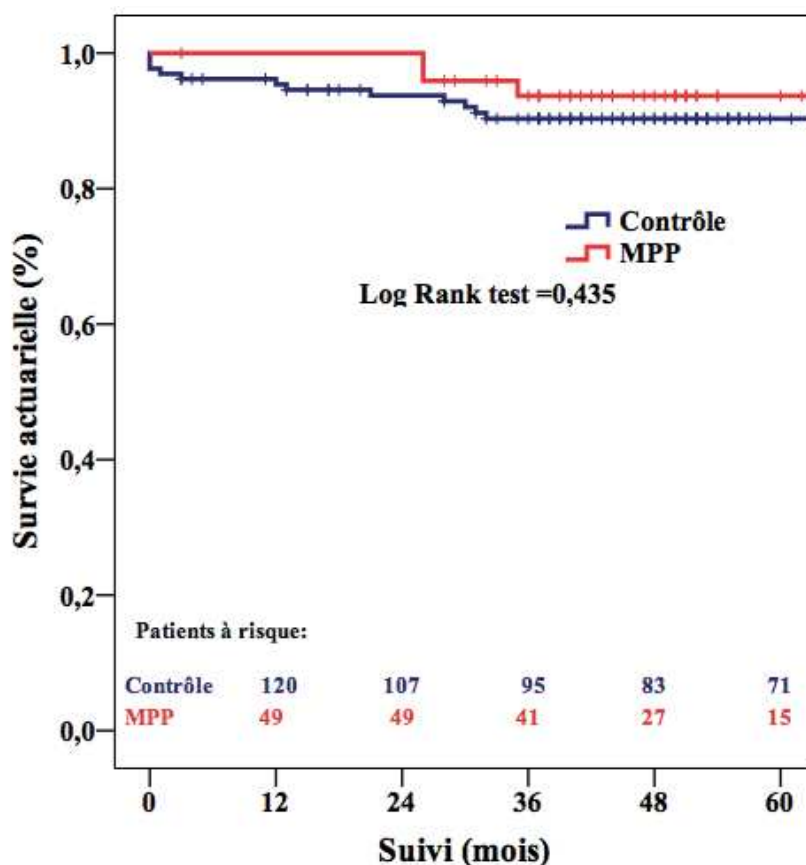


Figure 21- Survie actuarielle dans les groupes contrôle et MPP

5.4 Critères de jugement secondaires

5.4.1 Morbidité à long terme

Évènements Pacemaker

Au cours du suivi, 9 patients (4,9%) ont eu une implantation de pace maker pour brady-arythmie complète par fibrillation atriale (BACFA) ou bloc auriculo-ventriculaire (BAV) complet. La durée moyenne de survie sans implantation de pacemaker était de $10,7 \pm 0,2$ ans pour l'ensemble de la population de l'étude, sans différence significative entre le groupe MPP et le groupe contrôle ($10,9 \pm 0,3$ et $10,7 \pm 0,2$ ans respectivement, log rank test=0,671).

Ré-interventions

Au cours du suivi global, 9 patients (4,9%) ont nécessité une ré-intervention dont 5 (3,8%) dans le groupe contrôle et 4(7,8%) dans le groupe MPP, avec une moyenne de suivi sans ré-intervention était de $10,4 \pm 0,4$ ans, sans différence significative entre les deux groupes (Log rank test =0,392) (Figure 22).

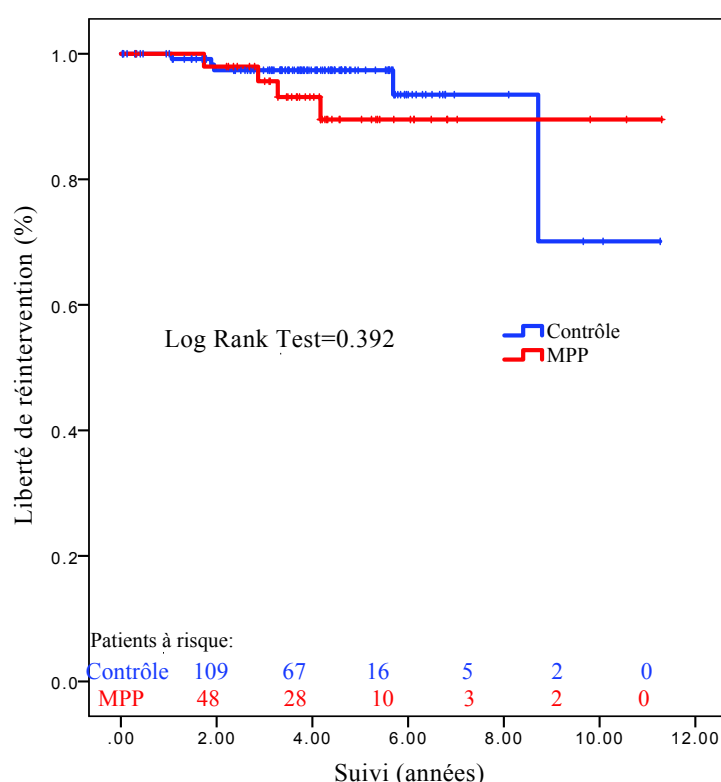


Figure 22. Liberté de survie sans ré-intervention dans les groupes MPP et contrôle.

Les ré-interventions ont consisté en un remplacement valvulaire aortique chirurgical itératif pour 5 patients, un remplacement de l'aorte ascendante pour un patient, et en une procédure d'implantation de valve aortique percutanée (TAVI valve-in-valve) pour 2 patients du groupe MPP et un patient du groupe contrôle qui ont présenté une dégénérescence de bioprothèse à 3,3 ans, 4,2 ans et 5,7 ans respectivement, après le

remplacement valvulaire aortique initial. Parmi les 6 patients qui ont été ré-opérés, 2 dans le groupe MPP ont présenté une dégénérescence de bioprothèse et une endocardite à 2,8 et 1,7 ans respectivement et 4 dans le groupe contrôle ont présenté un anévrisme de l'aorte ascendante pour un patient et une endocardite pour 3 patients à 8,7 ans, 1,1 ans, 1,9ans et 1,9 ans respectivement.

Endocardite

Au total 6 patients dont 1 dans le groupe MPP et 5 dans le groupe contrôle, ont développé une endocardite pour une durée moyenne de suivi de $10,5 \pm 0,5$ ans. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe contrôle et le groupe MPP (test du Log rank =0,825 à 3 mois, et 0,483 au total).

ACFA

En post opératoire immédiat, 25 patients présentaient une arythmie complète par fibrillation atriale sur l'électrocardiogramme de sortie, dont 16 dans le groupe contrôle (12,2%) et 9 dans le groupe MPP (17.6%), sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,233$). Au dernier suivi, 16 patients présentaient une ACFA, qui n'était pas présente sur l'ECG de sortie pour 12 patients dont 9 dans le groupe contrôle (6.9%) et 3 dans le groupe MPP (5.9%), sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.553$).

5.4.2 Statut fonctionnel à long terme

En préopératoire, 53 patients (40,5%) et 27 patients (47,1%) présentaient une dyspnée supérieure ou égale à un grade III de la NYHA dans les groupes contrôle et MPP, respectivement ($p=0,418$).

Lors du dernier suivi, parmi les patients vivants, 39 patients (37,9%) et 15 patients (34,1%) présentaient une dyspnée supérieure ou égale à un grade III de la NYHA dans les groupes contrôle et MPP, respectivement ($p=0,664$).

La répartition du statut fonctionnel selon les différents grades de la classification NYHA dans les 2 groupes est rapportée au niveau de la Figure 23. Il n'existait pas de différences significatives entre les 2 groupes pour la période préopératoire ($p=0,877$) et lors du dernier suivi pour les survivants ($p=0,536$).

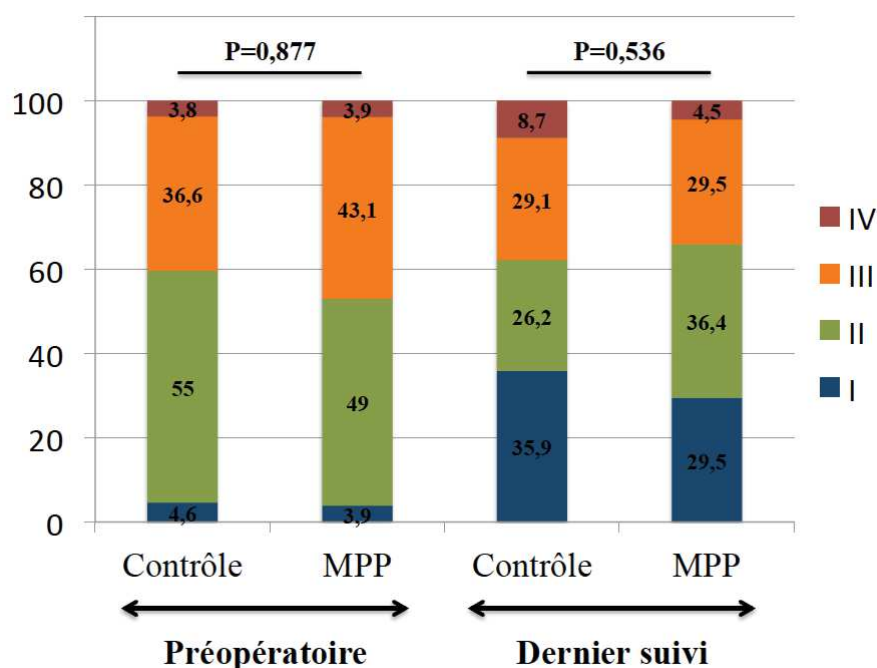


Figure 23- Statut fonctionnel pré-opératoire et lors du dernier suivi évalué par la classification NYHA dans les groupes contrôle et MPP

Parmi les variables biologiques et échocardiographiques (Tableau 11) significativement associées à une dyspnée $\geq$ grade 3 de la NYHA lors du dernier suivi, seule la sévérité de l'insuffisance tricuspidiennne était significativement associée à une dyspnée $\geq$ grade 3 en analyse univariée ($P<0,0001$).

	Dyspnée <3	Dyspnée ≥3	
Variables	N=93	N=54	p
<i>Biologie (dernier suivi)</i>			
Hémoglobine (g/dl)	13,4±1,9	12,8±1,4	0,065
DFG MDRD (ml/min)/1.73 m ²)	66,5±22,5	59,1±18,8	0,063
BNP (ng/l)	131,3±104,9	184,6±176,3	0,071
<i>Échocardiographie (dernier suivi)</i>			
FEVG (%)	64,1±7,6	61,5±6,9	0,056
DTDVG (mm)	50,2±7,1	49,8±6,0	0,845
MVG _i (g/m ²)	100,7±30,1	116,5±40,8	0,240
PAPs (mmHg)	32,8±11,8	33,2±9,5	0,864
Gradient transaortique moyen (mmHg)	14,3±7,7	13,3±5,2	0,467
IM (grade)	0,6±0,6	0,7±0,6	0,573
IT (grade)	0,6±0,6	1,3±0,8	<0,0001

Tableau 11 : Variables biologiques et échographiques associées à une dyspnée ≥ grade 3 de la NYHA lors du dernier suivi chez les survivants.

Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et les variables dichotomiques sont rapportées en nombre et (%). Valeur-P : groupe contrôle versus groupe MPP. MPP était définie comme une SOE_i ≤ 0.85 cm²/m².

DFG MDRD : débit filtration glomérulaire calculé avec l'équation Modification of Diet in Renal Disease (MDRD); BNP : peptide natriurétique de type B ; VG : ventricule gauche ; FEVG : fraction éjection du VG , DTDVG : diamètre télé-diastolique du VG ; MVG_i : masse VG indexée ; PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique ; IM : insuffisance mitrale , IT : insuffisance tricuspide.

En analyse multivariée, la sévérité de l'insuffisance tricuspidiennne était le seul facteur statistiquement significatif associée à une dyspnée $\geq$ grade 3 (Odds ratio=2,9 ; Intervalle de confiance à 95%= 1,1-7,4 ; $p=0,025$).

Un questionnaire SF-36 a été renseigné chez 73 patients du groupe contrôle et 25 patients du groupe MPP (Tableau 12).

Le SF-36 comporte 8 domaines :

- Activité physique (PF) : mesure des limitations des activités physiques telles que marcher, monter les escaliers, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés.
- Limitations dues à l'état physique (RP) : mesure de la gêne, due à l'état physique, dans les domaines des activités quotidiennes : mesure des limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser.
- Douleurs physiques (BP) : mesure de l'intensité de la douleur et de la gêne occasionnée.
- Santé perçue (GH) : auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue.
- Vie et relation aux autres (SF) : mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique.
- Santé psychique (MH) : auto-évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, bien-être.
- Limitations dues à l'état psychique (RE) : mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail bâclé.
- Evolution de la santé perçue (HT) : évolution de la santé perçue comparée d'une année à l'autre.

Il n’existait pas de différences statistiquement significatives entre les 2 groupes pour les 8 domaines du SF-36.

Variables	Population	Groupe	Groupe	<i>p</i>
	générale	Contrôle	MPP	
	(68)	N=73	N=25	
Activité physique	84,4±21,1	54,1±33,4	44,0±28,1	0,178
Limitations dues à l’état physique	81,2±32,2	55,4±41,2	42,0±42,5	0.165
Douleurs physiques	73,3±23,7	52,5±43,3	41,3±44,3	0.271
Santé perçue	69,1±18,5	47,9±21,2	44,6±15,6	0.471
Vie et relation avec les autres	59,9±18,0	61,4±21,0	66,2±16,6	0.308
Santé psychique	81,5±21,4	68,4±27,8	70,0±18,7	0.802
Limitations dues à l’état psychique	82,1±32,1	62,8±29,3	59,7±25,2	0.634
Evolution de la santé perçue	68,4±17,6	57,9±20,4	55,2±16,3	0.546

Tableau 12 : SF-36 lors du suivi à long terme

Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et les variables dichotomiques sont rapportées en nombre et (%). Valeur-P : groupe contrôle versus groupe MPP. MPP était définie comme une SOEi ≤ 0.85 cm²/m².

5.4.3 Évolution des paramètres échographiques à long terme

Les variables de l’échographie cardiaque réalisée lors du dernier suivi sont rapportées au niveau du Tableau 13.

Il n’existait pas de différence statistique significativement entre le groupe MPP et contrôle en termes d’amélioration de la FEVG ou de régression de la masse VG.

Comme attendu le gradient trans-aortique moyen était significativement supérieur en post opératoire dans le groupe MPP par rapport au groupe contrôle avec un pourcentage plus important de patient avec un gradient moyen trans-aortique ≥ 20 mmHg.

	Groupe	Groupe	
	contrôle	MPP	
Variables	N=108	N=45	p
FEVG (%)	63,2 $\pm$ 7,4	63,6 $\pm$ 7,8	0,810
<i>Évolution FEVG par rapport PréOP</i>			
% variation FEVG (%)	2,3 $\pm$ 23,2	1,5 $\pm$ 25,2	0,847
Amélioration FEVG	45,9	35,7	0,264
DTDVG (mm)	50,4 $\pm$ 7,3	48,7 $\pm$ 5,2	0,296
MVG _i (g/m ²)	108,5 $\pm$ 40,5	102,6 $\pm$ 24,8	0,647
<i>Évolution MVG_i par rapport PréOP</i>			
% variation MVG _i (%)	-3,7 $\pm$ 43,3	-6,0 $\pm$ 28,2	0,876
Amélioration MVG _i	69,2	66,7	0,891
PAPs (mmHg)	32,0 $\pm$ 9,8	34,4 $\pm$ 11,8	0,327
Gradient transaortique moyen (mmHg)	12,1 $\pm$ 5,4	17,6 $\pm$ 8,1	<0,0001
Gradient transaortique ≥ 20 mmHg	10,3	25,6	0,027

Tableau 13 : Échographie cardiaque lors du dernier suivi.

Les variables continues sont exprimées en moyenne avec la déviation standard et les variables dichotomiques sont rapportées en %. Valeur-P : groupe contrôle versus groupe MPP. MPP était définie comme une SOE_i ≤ 0.85 cm²/m².

PréOP : préopératoire ; VG : ventricule gauche ; FEVG : fraction éjection du VG, % : pourcentage ; DTDVG : diamètre télé-diastolique du VG ; MVG_i : masse VG indexée ; PAPs : pression artérielle pulmonaire systolique.

6 DISCUSSION

Le but de notre étude était d'évaluer l'impact hémodynamique et fonctionnel à long terme du MPP chez les patients ayant bénéficié d'un RVAo chirurgical.

Le résultat principal de notre étude révèle que le mismatch patient prothèse n'a pas d'impact sur la survie à long terme. Nous avons également pu montrer dans cette étude que la présence d'un mismatch patient prothèse n'est pas significativement associée à une altération des capacités fonctionnelles et de la qualité de vie des patients. Enfin nous avons également mis en évidence l'absence d'effet négatif du MPP sur le remodelage inverse du VG après RVAo chirurgical.

Comme attendu les patients présentant un MPP étaient significativement plus âgés, plus fréquemment des femmes et présentaient un DFG diminué par rapport au groupe contrôle. Ce qui est concordant avec les données de la littérature (52,56,69–71). Par ailleurs dans le groupe MPP, les prothèses implantées étaient plus souvent des bioprothèses avec une prédominance de petites tailles (19-21mm) ce qui est également en accord avec les données de la littérature (51,72,73). Il est important de noter que le gradient transaortique moyen dans le groupe MPP était significativement plus élevé au dernier suivi que dans le groupe contrôle, avec cependant un gradient moyen restant < 20 mmHg.

Par ailleurs, il est important de souligner la prévalence plus importante d'un VESi ≤ 35 ml/m² et d'un faible débit paradoxal dans le groupe MPP. On sait que l'évolution de la maladie aortique est marquée par une altération progressive de la fonction contractile avec une dégradation de l'activité contractile intrinsèque puis une diminution du débit cardiaque et enfin une altération de la FEVG signant la gravité de

la maladie. Cette sous population au stade de diminution du débit cardiaque est donc particulièrement à risque avec une morbi-mortalité plus importante(74, 75). Cependant dans notre étude, on ne retrouvait pas de différence significative de mortalité entre le groupe contrôle et le groupe MPP et ceci malgré une prévalence plus importante d'un $VESi \leq 35\text{ml/m}^2$ dans le groupe MPP. Une des principales hypothèses est la persistance d'une réserve contractile et d'une FEVG préservée chez cette population à risque. Toutefois des études ont démontré que la surface valvulaire aortique varie en fonction du débit cardiaque et qu'un bas débit entraîne une sous-estimation de cette surface valvulaire aortique(76). Ainsi on peut émettre l'hypothèse que ce bas débit entraîne une surestimation du taux de MPP dans cette population par une sous-estimation de la SVE. Les données échographiques post opératoire ne révèlent pas dans notre étude d'effet néfaste du MPP sur le remodelage inverse tout comme Amarelli et al dans l'autre étude sur la régression de l'HVG post RVAo chirurgical (77). En effet on ne note pas de différence entre le groupe MPP et le groupe contrôle en termes de variation de la MVG pré et post opératoire.

La mortalité prédite à 30 jours par l'Euroscore II ne différait pas dans les deux groupes ainsi en cas d'impact négatif du MPP, une différence de mortalité devrait être mise en évidence. Cependant la mortalité globale lors du suivi dans notre étude était de 16% avec une absence de différence significative entre le groupe MPP et le groupe contrôle. Le MPP n'avait pas d'impact significatif sur la morbidité (ACFA , taux de pacemaker, endocardite ou ré-interventions) . Dans notre étude, la présence d'un MPP modéré ou sévère n'influçait pas la survie à long terme, ce qui est en accord avec un certain nombre d'études.(54,70,71,78).

Le statut fonctionnel des patients opérés déterminé par la classification NYHA et l'évaluation la qualité de vie par le questionnaire SF-36 ne montraient pas de différence significative entre les deux groupes. La présence d'une dyspnée $\geq$ NYHA III chez environ un tiers des patients, au cours du dernier suivi, peut paraître une proportion très importante. Cependant, il est à noter que les méthodes de l'étude ont probablement favorisé une surestimation de la dyspnée puisque les patients n'ont pas été interrogés et examinés directement par les investigateurs. Le chiffre de NYHA choisi par les investigateurs a été celui rapporté par le patient sur son questionnaire. En cas de non-réponse du patient, le chiffre de NYHA utilisé a été celui rapporté par le médecin traitant ou le cardiologue. Au cours de l'analyse des résultats, les investigateurs ont pu remarquer que pour les patients pour lesquels on disposait du questionnaire patient et du questionnaire médecin, les chiffres de NYHA étaient discordants. Effectivement, une tendance à la surestimation de la dyspnée par le patient, et à sa sous-estimation par le médecin a pu être notée (résultats non rapportés ici, données manquantes pour de nombreux patients). Néanmoins, dans notre étude, la présence d'un MPP n'a pas eu d'impact sur la qualité de vie et le statut fonctionnel évalué par le SF36, des patients opérés d'un RVAo chirurgical ce qui est confirmé par les résultats d'études précédentes (6,8). On peut par ailleurs remarquer que pour presque l'ensemble des items du SF36 (activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, santé psychique, limitations dues à l'état psychique et évolution de la santé perçue), les résultats étaient globalement inférieurs pour l'ensemble des patients de notre étude, sauf en termes de vie et relation avec les autres. La réalisation du SF36 avant et après l'opération aurait permis une analyse plus fine de l'impact de l'intervention en elle-même.

D'autre part, il est intéressant de noter que la sévérité de l'insuffisance tricuspidienne (IT) était significativement associée à une dyspnée $\geq$ grade 3 en analyse univariée et multivariée. De nombreuses études se sont intéressées à l'évolution de l'insuffisance tricuspidienne après remplacement valvulaire chirurgical mais principalement en cas de chirurgie mitrale(79–81). En effet, l'évolution et le mécanisme de l'IT après RVAo chirurgical reste encore méconnus. Jeong et al (82)montre que près de 50% des patients présentant une IT fonctionnelle, ne s'améliore pas après RVAo chirurgical. Les résultats de l'étude de Yajima et al (83) révèle que 50% des patients ne présentant pas une IT en préopératoire développent une IT lors du suivi.

La principale hypothèse émise est que la sténose aortique entraine une HVG à l'origine d'une dysfonction diastolique avec une augmentation des pressions diastoliques du VG provoquant une hypertension pulmonaire et donc une dysfonction du ventricule droit avec dilatation anneau(82–85). Cependant dans notre étude il n'y avait pas différence de PAPS sur le suivi. Plus récemment dans l'étude PARTNER 3 (86), l'IT post RVAo chirurgicale est attribuée à une protection myocardique suboptimale lors du clampage aortique, à des épisodes d'hypertension pulmonaire péri-opératoire , et une désynchronisation entre le péricarde et le VD causée par l'ouverture du péricarde. Tous les patients opérés sous circulation extracorporelle présentent un septum paradoxal dit « post-CEC ». Hypothétiquement la chirurgie pourrait entrainer une altération de l'architecture du VD, éventuellement pourvoyeuse d'insuffisance tricuspide. En tous cas il s'agit d'une piste de recherche à explorer dans le futur.

Les points forts dans notre étude résident dans son design prospectif, avec un très faible nombre de perdu de vie (un seul patient) et un suivi moyen global long de 49,7 mois $\pm$ 24,1 mois.

Cependant nous pouvons citer un certain nombre de limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle portant sur un échantillon limité de patients. Par ailleurs, nous avons exclu de l'étude les patients présentant une autre valvulopathie significative, une dialyse pré-opératoire, une endocardite infectieuse et les patients ayant bénéficié d'une chirurgie en urgence ce qui a limité notre population. D'autre part, comme précédemment évoqué, le fait que les patients ne soient pas revus directement par les investigateurs de l'étude eux-mêmes peut entraîner des biais de recueil dans les données et des données manquantes. Dans notre étude, l'incidence du MPP et du gradient moyen transvalvulaire étaient relativement bas comparés aux données de la littérature. Ceci témoigne d'une part de l'importance attribuée au choix d'une prothèse la plus adaptée et guidée par des données multimodales (échographiques, scannographiques et per-opératoire), d'autre part par le développement de prothèses de nouvelles générations de plus en plus performantes.

7 CONCLUSION

Le RVAo est le traitement de référence chez les patients présentant un rétrécissement aortique serré. Au moment de la chirurgie, une importance particulière est accordée au choix du type et de la taille de la prothèse afin d'éviter le phénomène de mismatch patient-prothèse.

Cependant toutes les prothèses valvulaires présentent un certain degré d'obstruction inhérent à la maladie native et à leurs structures à l'origine d'une performance hémodynamique inférieure à celle d'une valve native. Le MPP peut être évité, ou tout au moins, sa sévérité diminuée par l'utilisation d'une stratégie de prévention au moment de l'intervention chirurgicale avec l'implantation de la prothèse la plus adaptée aux caractéristiques morphologiques et anatomiques du patient.

Dans notre étude prospective, l'incidence du MPP lors de RVAo chirurgical, est comparable à la littérature (28%) avec un taux de MPP sévère faible (1,6%). Nos résultats ne montrent pas d'augmentation de morbi-mortalité en cas de mismatch modéré ou sévère par rapport au groupe contrôle lors d'un RVAo chirurgical que ce soit en terme d'ACFA, d'implantation de pacemaker, d'endocardite ou de nécessité de ré-interventions ni de différence sur la survie à long terme.

Notre étude ne met pas en évidence d'impact délétère du MPP sur le statut fonctionnel des patients déterminé par la classification NYHA, ni sur la qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36 des patients opérés.

Par ailleurs, on ne remarque pas de différence sur l'importance du remodelage inverse après RVAo en cas de mismatch par rapport au groupe contrôle.

Notre travail objective que le phénomène de MPP après RVAo chirurgical n'est pas associé à une augmentation de la morbi-mortalité à long terme ni à une altération de la qualité de vie des patients opérés.

Cette étude apporte des arguments qui appuient l'hypothèse que les conséquences du mismatch restent modestes avec un impact pronostique et un retentissement fonctionnel minimes.

VU

Strasbourg, le... 31.07.2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur... MAZZUCOTELLI J-P

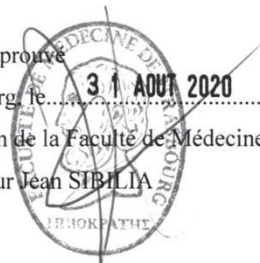
Professeur Jean MAZZUCOTELLI
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital Civil
Service de Chirurgie Cardio Vasculaire
BP 426 - 1, Place de l'Hôpital
67091 STRASBOURG Cedex

VU et approuvé

Strasbourg, le... 31 AOUT 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



8- BIBLIOGRAPHIE

1. Falk V, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. :53.
2. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The Natural History and Rate of Progression of Aortic Stenosis. *Chest*. avr 1998;113(4):1109-14.
3. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. juill 1978;58(1):20-4.
4. Bakhtiary F, Schieman M, Dzemali O, Dogan S, Schächinger V, Ackermann H, et al. Impact of Patient-Prosthesis Mismatch and Aortic Valve Design on Coronary Flow Reserve After Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. févr 2007;49(7):790-6.
5. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, et al. Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Left Ventricular Mass Regression Following Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. févr 2005;79(2):505-10.
6. Koch CG, Khandwala F, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Impact of Prosthesis–Patient Size on Functional Recovery After Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 21 juin 2005;111(24):3221-9.
7. Kindo M, Minh TH, Perrier S, Petit-Eisenmann H, Bentz J, Cristinar M, et al. Impact of prosthesis–patient mismatch on early haemodynamic status after aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. janv 2017;24(1):48-54.
8. Petit-Eisenmann H, Epailly E, Velten M, Radojevic J, Eisenmann B, Kremer H, et al. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-term Functional Capacity After Mechanical Aortic Valve Replacement. *Can J Cardiol*. déc 2016;32(12):1493-9.
9. HAS 2017 Bioprothèses aortiques.
10. Otto CM. Valvular Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. juin 2006;47(11):2141-51.
11. Monin JL. Bicuspidie aortique en 2010 : diagnostic, histoire naturelle et prise en charge – Bicuspid aortic valves: from diagnosis to management, 2010 update. 2010;5.
12. Sievers H-H, Schmidtke C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2007;133(5):1226-33.
13. Lawrie GM. Role Of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Versus Conventional Aortic Valve Replacement In The Treatment Of Aortic Valve Disease. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. avr 2012;8(2):4-8.
14. Messika-Zeitoun D. Rétrécissement aortique orificiel de l'adulte. *EMC - Traité Médecine AKOS*. avr 2013;8(2):1-7.

15. Everett RJ, Newby DE, Jabbour A, Fayad ZA, Dweck MR. The Role of Imaging in Aortic Valve Disease. *Curr Cardiovasc Imaging Rep.* juill 2016;9(7):21.
16. Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, Lee S, Kim D-H, Kim H-K, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med.* 9 janv 2020;382(2):111-9.
17. Ad N, Holmes SD, Patel J, Pritchard G, Shuman DJ, Halpin L. Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients. *Ann Thorac Surg.* août 2016;102(2):573-9.
18. Techniques chirurgicales - Thorax [42-513] Doi : 10.1016/S1241-8226(07)45191-X.
19. Techniques chirurgicales - Thorax [42-570] Doi : 10.1016/S1241-8226(07)44694-1.
20. Techniques chirurgicales - Thorax [64636] Doi - 10.1016/S1241-8226(17)64636-X.pdf.
21. Pibarot P. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart.* 1 août 2006;92(8):1022-9.
22. Wagner IM, Eichinger WB, Bleiziffer S, Botzenhardt F, Gebauer I, Guenzinger R, et al. Influence of completely supra-annular placement of bioprostheses on exercise hemodynamics in patients with a small aortic annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2007;133(5):1234-41.
23. Fouquet O, Flecher E, Nzomvuama A, Remadi JP, Bière L, Donal E, et al. Haemodynamic performance of the small supra-annular Trifecta bioprosthesis: results from a French multicentre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* avr 2016;22(4):439-44.
24. Botzenhardt F, Eichinger WB, Bleiziffer S, Guenzinger R, Wagner IM, Bauernschmitt R, et al. Hemodynamic Comparison of Bioprostheses for Complete Supra-Annular Position in Patients With Small Aortic Annulus. *J Am Coll Cardiol.* juin 2005;45(12):2054-60.
25. Castro LJ, Arcidi JM, Fisher AL, Gaudiani VA. Routine enlargement of the small aortic root: a preventive strategy to minimize mismatch. *Ann Thorac Surg.* juill 2002;74(1):31-6.
26. Peterson MD, Borger MA, Feindel CM, David TE. Aortic Annular Enlargement During Aortic Valve Replacement: Improving Results With Time. *Ann Thorac Surg.* juin 2007;83(6):2044-9.
27. Muneretto C, Bisleri G, Negri A, Manfredi J. The concept of patient-prosthesis mismatch. *J Heart Valve Dis.* 2004 May;13 Suppl 1:S59-62. PMID: 15225005.

28. Pibarot, P., & Dumesnil, J. G. (2006). Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*, 92(8), 1022–1029. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.067363>
29. Dumesnil JG, Pibarot P. Prosthesis–patient mismatch and clinical outcomes: The evidence continues to accumulate. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2006;131(5):952-5.
30. Walther T, Rastan A, Falk V et al. Patient prosthesis mis- match affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 30 : 15-9.
31. Pibarot P, Dumesnil JG. Patient-prosthesis mismatch and the predictive use of indexed effective orifice area: is it rele- vant? *Cardiac Surgery Today* 2003 ; 1 : 43-51.
32. Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier PC et al. Patient-prosthe- sis mismatch can be predicted at the time of operation. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : S265-8.
33. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* févr 2000;35(2):477-84.
34. Pibarot P, Dumesnil JG, Cartier PC, Métras J, Lemieux MD. Patient-prosthesis mismatch can be predicted at the time of operation. *Ann Thorac Surg.* mai 2001;71(5):S265-8.
35. Dumesnil JG, Yoganathan AP. Valve prosthesis hemodynamics and the problem of high transprosthetic pressure gradients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 janv 1992;6(Supplement_1):S34-8.
36. Weber A, Nouredine H, Englberger L, Dick F, Gahl B, Aymard T, et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* nov 2012;144(5):1075-83.
37. Perez de Arenaza D, Lees B, Flather M, Nugara F, Husebye T, Jasinski M, et al. Randomized Comparison of Stentless Versus Stented Valves for Aortic Stenosis: Effects on Left Ventricular Mass. *Circulation.* 25 oct 2005;112(17):2696-702.
38. Ali A. Are Stentless Valves Superior to Modern Stented Valves?: A Prospective Randomized Trial. *Circulation.* 4 juill 2006;114(1_suppl):I-535-I-540.
39. Pibarot, P. and J. Dumesnil. “Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management.” *Circulation* 119 (2009): 1034-1048.
40. Kim SH, Kim HJ, Kim JB, Jung S-H, Choo SJ, Chung CH, et al. Supra-annular versus intra-annular prostheses in aortic valve replacement: impact on haemodynamics and clinical outcomes†. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 1 janv 2019;28(1):58-64.

41. Mosquera VX, Bouzas-Mosquera A, Bautista-Hernandez V, Estévez-Cid F, Herrera-Noreña JM, Alvarez-García N, et al. The CarboMedics supra-annular Top Hat valve improves long-term left ventricular mass regression. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2014;148(6):2845-2853.e1.
42. Fuster R, Monteroargudo J, Albarova O, Sos F, Lopez S, Codoner M, et al. Patient-prosthesis mismatch in aortic valve replacement: really tolerable? *Eur J Cardiothorac Surg.* mars 2005;27(3):441-9.
43. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis–patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol.* oct 2000;36(4):1131-41.
44. Bleiziffer S, Eichinger WB, Hettich I, Guenzinger R, Ruzicka D, Bauernschmitt R, et al. Prediction of valve prosthesis-patient mismatch prior to aortic valve replacement: which is the best method? *Heart.* 1 mai 2007;93(5):615-20.
45. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and Sequelae of Prosthesis-Patient Mismatch in Transcatheter Versus Surgical Valve Replacement in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* sept 2014;64(13):1323-34.
46. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJM, et al. The impact of prosthesis–patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J.* juin 2012;33(12):1518-29.
47. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, Mack MJ, Takkenberg JJM, et al. The impact of prosthesis–patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *Eur Heart J.* juin 2012;33(12):1518-29.
48. Mohty-Echahidi D, Malouf JF, Girard SE, Schaff HV, Grill DE, Enriquez-Sarano ME, et al. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival in Patients With Small St Jude Medical Mechanical Prostheses in the Aortic Position. *Circulation.* 24 janv 2006;113(3):420-6.
49. Milano AD, De Carlo M, Mecozzi G, D'Alfonso A, Sciotti G, Nardi C, et al. Clinical outcome in patients with 19-mm and 21-mm St. Jude aortic prostheses: comparison at long-term follow-up. *Ann Thorac Surg.* janv 2002;73(1):37-43.
50. Rajappan K, Rimoldi OE, Camici PG, Bellenger NG, Pennell DJ, Sheridan DJ. Functional Changes in Coronary Microcirculation After Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation.* juill 2003;107(25):3170-5.
51. Rao V, Jamieson WRE, Ivanov J, Armstrong S, David TE. Prosthesis-Patient Mismatch Affects Survival After Aortic Valve Replacement. *Circulation.* 7 nov 2000;102(Supplement 3):III-5-III-9.

52. Blais C, Dumesnil JG, Baillot R, Simard S, Doyle D, Pibarot P. Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Short-Term Mortality After Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 26 août 2003;108(8):983-8.
53. Medalion B, Blackstone EH, Lytle BW, White J, Arnold JH, Cosgrove DM. Aortic valve replacement: Is valve size important? *J Thorac Cardiovasc Surg*. mai 2000;119(5):963-74.
54. Urso S, Sadaba R, Aldamiz-Echevarria G. Is patient-prosthesis mismatch an independent risk factor for early and mid-term overall mortality in adult patients undergoing aortic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 1 sept 2009;9(3):510-8.
55. Walther T, Rastan A, Falk V, Lehmann S, Garbade J, Funkat A, et al. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement☆. *Eur J Cardiothorac Surg*. juill 2006;30(1):15-9.
56. Mohty D, Dumesnil JG, Echahidi N, Mathieu P, Dagenais F, Voisine P, et al. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival After Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. janv 2009;53(1):39-47.
57. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation*. juin 1988;77(6):1345-55.
58. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, Nowicki ER, et al. Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. janv 2014;147(1):362-369.e8.
59. Lamb HJ, Beyerbacht HP, de Roos A, van der Laarse A, Vliegen HW, Leujes F, et al. Left ventricular remodeling early after aortic valve replacement: differential effects on diastolic function in aortic valve stenosis and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. déc 2002;40(12):2182-8.
60. Zybach-Benz RE, Aeschbacher BC, Schwerzmann M. Impact of left ventricular hypertrophy late after aortic valve replacement for aortic stenosis on cardiovascular morbidity and mortality. *Int J Cardiol*. avr 2006;109(1):41-7.
61. Hirooka K, Kawazoe K, Kosakai Y, Sasako Y, Eishi K, Kito Y, et al. Prediction of postoperative exercise tolerance after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. déc 1994;58(6):1626-30.
62. Becassis P, Hayot M, Frapier J-M, Leclercq F, Beck L, Brunet J, et al. Postoperative exercise tolerance after aortic valve replacement by small-size prosthesis. *J Am Coll Cardiol*. sept 2000;36(3):871-7.
63. Tatineni S, Barner HB, Pearson AC, Halbe D, Woodruff R, Labovitz AJ. Rest and exercise evaluation of St. Jude Medical and Medtronic Hall prostheses. Influence of primary lesion, valvular type, valvular size, and left ventricular function. *Circulation*. sept 1989;80(3 Pt 1):116-23.

64. Santaniello A, Casella R, Vicenzi M, Rota I, Montanelli G, De Santis M, et al. Cardiopulmonary exercise testing in a combined screening approach to individuate pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 1 juill 2020;59(7):1581-6.
65. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. Patients' Self-Assessed Functional Status in Heart Failure by New York Heart Association Class: A Prognostic Predictor of Hospitalizations, Quality of Life and Death. *J Card Fail*. févr 2010;16(2):150-6.
66. JE Brazier, R Harper, NMB Jones, A O' Cathain, KJ Thomas, T Usherwood, L Westlake. Validating the SF-36 health survey questionnaire : new outcome measure for primary care.
67. Bavaria JE, Desai ND, Cheung A, Petracek MR, Groh MA, Borger MA, et al. The St Jude Medical Trifecta aortic pericardial valve: Results from a global, multicenter, prospective clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 2014;147(2):590-7.
68. Gandek B. Psychometric Evaluation of the SF-36® Health Survey in Medicare Managed Care. *Health CARE Financ Rev*. 25(4):21.
69. Tasca G, Mhagna Z, Perotti S, Centurini PB, Sabatini T, Amaducci A, et al. Impact of Prosthesis-Patient Mismatch on Cardiac Events and Midterm Mortality After Aortic Valve Replacement in Patients With Pure Aortic Stenosis. *Circulation*. 31 janv 2006;113(4):570-6.
70. Koene BM, Soliman Hamad MA, Bouma W, Mariani MA, Peels KC, van Dantzig J-M, et al. Impact of prosthesis-patient mismatch on early and late mortality after aortic valve replacement. *J Cardiothorac Surg*. déc 2013;8(1):96.
71. Tully PJ, Aty W, Rice GD, Bennetts JS, Knight JL, Baker RA. Aortic Valve Prosthesis–Patient Mismatch and Long-Term Outcomes: 19-Year Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg*. sept 2013;96(3):844-50.
72. Tasca G, Vismara R, Fiore GB, Mangini A, Romagnoni C, Pelenghi S, et al. Fluid-dynamic results of in vitro comparison of four pericardial bioprostheses implanted in small porcine aortic roots. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1 févr 2015;47(2):e62-7.
73. Dayan V, Vignolo G, Soca G, Paganini JJ, Brusich D, Pibarot P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. août 2016;9(8):924-33.
74. Dumesnil JG, Pibarot P, Carabello B. Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. févr 2010;31(3):281-9.
75. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Severe Aortic Stenosis Despite Preserved Ejection Fraction Is Associated With Higher Afterload and Reduced Survival. *Circulation*. 5 juin 2007;115(22):2856-64.

76. Bermejo J, García-Fernández MA, Torrecilla EG, Bueno H, Moreno MM, San Román D, et al. Effects of dobutamine on doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* nov 1996;28(5):1206-13.
77. Amarelli C, Della Corte A, Romano G, Iasevoli G, Dialetto G, De Santo LS, et al. Left ventricular mass regression after aortic valve replacement with 17-mm St Jude Medical mechanical prostheses in isolated aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mars 2005;129(3):512-7.
78. Kato Y, Suehiro S, Shibata T, Sasaki Y, Hirai H. Impact of Valve Prosthesis-Patient Mismatch on Long-Term Survival and Left Ventricular Mass Regression After Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *J Card Surg.* juill 2007;22(4):314-9.
79. Yilmaz O, Suri RM, Dearani JA, Sundt TM, Daly RC, Burkhart HM, et al. Functional tricuspid regurgitation at the time of mitral valve repair for degenerative leaflet prolapse: The case for a selective approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2011;142(3):608-13.
80. Calafiore AM, Iacò AL, Romeo A, Scandura S, Meduri R, Varone E, et al. Echocardiographic-based treatment of functional tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* août 2011;142(2):308-13.
81. Porter A, Shapira Y, Wurzel M, et al. Tricuspid regurgitation late after mitral valve replacement: clinical and echocardiographic evaluation. *J Heart Valve Dis.* 1999;8(1):57-62.
82. Jeong DS, Sung K, Kim WS, Lee YT, Yang J-H, Jun T-G, et al. Fate of functional tricuspid regurgitation in aortic stenosis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2014;148(4):1328-1333.e1.
83. Yajima S, Yoshioka D, Toda K, Fukushima S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, et al. Definitive Determinant of Late Significant Tricuspid Regurgitation After Aortic Valve Replacement. *Circ J.* 2018;82(3):886-94.
84. Igarashi T, Tanji M, Takahashi K, Ishida K, Sasaki S, Yokoyama H. Predictive factor of secondary tricuspid regurgitation after aortic valve replacement for aortic stenosis: the importance of myocardial hypertrophy and diastolic dysfunction. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 1 mai 2017;65(5):259-66.
85. Lee SH, Youn Y-N, Chang BC, Joo HC, Lee S, Yoo K-J. Effect of Patient-Prosthesis Mismatch in Aortic Position on Late-Onset Tricuspid Regurgitation and Clinical Outcomes after Double Valve Replacement. *Yonsei Med J.* 2017;58(5):968.
86. Pibarot, Philippe, DVM, PhD, Salaun, Erwan, MD, PhD, Dahou, Abdellaziz, MD, PhD, et al. (2020). Echocardiographic Results of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients: The PARTNER 3 Trial. *Circulation*,141,1527-1537.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044574>.

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 : ACKERMANN

Prénom : Yasmina

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 15/09/2020

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

ABSTRACT :

INTRODUCTION : In aortic valve replacement (AVR) a prosthesis patient mismatch (PPM) occurs when the effective orifice area (EOA) relative to body surface area (BSA) may not meet the physiologic requirements of the patient.

The clinical effects of PPM after AVR for aortic stenosis (AS) remain controversial.

The aim of this study was to analyze the impact of PPM on long term functional capacity and mortality after AVR.

METHODS : This prospective study included 182 patients undergoing AVR with or without combined coronary artery bypass graft surgery from January 2008 to June 2014. PPM was defined as a projected indexed effective orifice area of $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for moderate PPM and $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ for severe PPM. Patients with no PPM were in the control group.

The primary endpoint was all cause mortality.

The secondary endpoints were morbidity, functional capacity determined by New York Heart association functional (NYHA) class and quality of life evaluated by Short-Form 36 score.

RESULTS: PPM was present in 51 patients (28%). 48 patients (26,4%) had moderate PPM and only 3 patients (1,6%) suffered from severe PPM.

Patients in the PPM group were older and more likely women. Compared with patients with no PPM, those with moderate or severe PPM had a significant smaller prosthesis and more frequent bioprosthesis implantation.

In hospital mortality was 2,5% (3 patients) in the no PPM group and 0% in the PPM group ($P=0.561$). Mortality during follow up was 16% (29 patients). There was no significant difference in mortality between groups [17,6% (23 patients) in the control group and 12% (6 patients) in the PPM group ($P=0,362$)]. PPM did not impact long term survival. In fact actuarial survival in the control group and in the PPM group was $94,6\pm 2,0\%$ versus $93,7\pm 3,5\%$, $90,3\pm 2,7\%$ versus $93,7\pm 3,5\%$ et de $90,3\pm 2,7\%$ versus $93,7\pm 3,5\%$ at 1 year, 3 years and 5 years (Log Rank Test=0,435). There was no statistical difference between groups concerning morbidity. Indeed 9 patients required redo surgery (4,9%) , 5 patients in the control group (3,8%) and 4 patients (7,8%) in the PPM group with a median follow up free from redo surgery of $10,4\pm 0,4$ years (Log rank test =0,392). In total, 6 patients (5 in the control group and 1 in the PPM group) developed endocarditis with a median follow up of $10,5\pm 0,5$ years (test du Log rank =0,825 at 3 months, et 0,483 in total). Rate of atrial fibrillation and pacemaker implantation was similar between groups.

There was no significant difference between groups in functional capacity (determined by NYHA class) and quality of life evaluated by SF-36.

PPM did not impact reverse remodeling of left ventricle.

CONCLUSION : PPM is not associated with long term functional capacity impairment or increased mortality after AVR in AS.

KEYWORDS : Patient prosthesis mismatch, surgical aortic valve replacement, Aortic stenosis

RESUME :

INTRODUCTION : Le mismatch patient-prothèse après remplacement valvulaire aortique chirurgical est défini par une inadéquation entre la taille de la prothèse implantée et la surface corporelle du patient. L'impact pronostique et fonctionnel à long terme du mismatch patient-prothèse n'est pas établi, avec des résultats controversés dans la littérature.

OBJECTIF : L'objectif de cette étude est de déterminer l'impact clinique et hémodynamique à long terme du mismatch patient-prothèse après remplacement valvulaire aortique chirurgical.

METHODES : Cette étude prospective a inclus 182 patients ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical entre janvier 2008 et juin 2014 soit par bioprothèse ou par valve mécanique. Les données pré, per et post opératoire ont été collectées prospectivement dans une base de données. La surface orificielle effective, déterminée par des abaques issus de données de la littérature pour chaque prothèse, indexée à la surface corporelle du patient (SOEi), a été calculée pour déterminer les deux groupes de l'étude. Le groupe mismatch patient-prothèse a inclus les patients avec une SOEi $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ et le reste de la population a constitué le groupe contrôle. Le suivi des patients a été réalisé annuellement par questionnaires adressés aux patients, médecin traitant et/ou cardiologue traitant, avec contact téléphonique si besoin. Le suivi global moyen était de $49,7 \pm 24,1$ mois. Le critère de jugement principal a été la mortalité. Les critères secondaires ont été la morbidité, le statut fonctionnel des patients opérés déterminé par la classification NYHA et l'évaluation de la qualité de vie par le questionnaire SF-36.

RESULTATS : Un mismatch patient-prothèse était observé chez 51 patients (28,0%, groupe mismatch). Le mismatch était modéré (SOEi $>0,65$ et $\leq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) et sévère (SOEi $\leq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) chez 48 patients (26,4%) et 3 patients (1,6%), respectivement. Les patients du groupe mismatch étaient significativement plus âgés que dans le groupe contrôle et étaient plus fréquemment des femmes.

La mortalité hospitalière globale était de 1,6% (3 patients). Les causes de décès étaient : un bas débit cardiaque (1 patient), un choc septique (1 patient) et une défaillance multi-viscérale (1 patient). Les 3 décès en période hospitalière sont survenus dans le groupe contrôle. Ainsi la mortalité hospitalière était de 2,3% dans le groupe contrôle et 0% dans le groupe mismatch ($p=0,561$).

La mortalité globale lors du suivi (en incluant la mortalité hospitalière) était de 16,0% (29 patients). La mortalité lors du suivi dans les groupes contrôle et mismatch étaient de 17,6% (23 patients) et de 12,0% (6 patients), respectivement ($p=0,362$). La présence d'un mismatch modéré ou sévère n'influait pas la survie à long terme. En effet, la survie actuarielle dans le groupe contrôle et le groupe mismatch étaient de $94,6 \pm 2,0\%$ versus $93,7 \pm 3,5\%$, $90,3 \pm 2,7\%$ versus $93,7 \pm 3,5\%$ et de $90,3 \pm 2,7\%$ versus $93,7 \pm 3,5\%$ à 1 an, 3 ans et 5 ans (Log Rank Test = 0,435). Au cours du suivi global on ne notait pas de différence significative entre les groupes en termes de morbidité. En effet, 9 patients (4,9%) ont nécessité une ré-intervention dont 5 (3,8%) dans le groupe contrôle et 4 (7,8%) dans le groupe MPP, avec une moyenne de suivi sans ré-intervention de $10,4 \pm 0,4$ ans (Log rank test = 0,392). Au total 6 patients dont 1 dans le groupe MPP et 5 dans le groupe contrôle, ont développé une endocardite pour une durée moyenne de suivi de $10,5 \pm 0,5$ ans (test du Log rank = 0,825 à 3 mois, et 0,483 au total). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le taux d'arythmie par ACFA et la nécessité d'implantation d'un pacemaker.

Concernant le statut fonctionnel des patients évalué par la dyspnée selon la classification de NYHA, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes pour la période pré-opératoire ($p=0,877$) et lors du dernier suivi pour les survivants ($p=0,536$).

Il n'existait pas non plus de différence statistiquement significative en termes de qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-36 entre les 2 groupes et ceux pour les 8 domaines traités par le SF-36. Par ailleurs, on ne note pas de différence sur l'importance du remodelage inverse après remplacement valvulaire aortique chirurgical en cas de mismatch par rapport au groupe contrôle.

CONCLUSION : Notre travail a montré que le phénomène de mismatch patient-prothèse après remplacement valvulaire aortique chirurgical n'est pas associé à une augmentation de la morbi-mortalité à long terme ni à une altération de la qualité de vie des patients opérés.

Rubrique de classement : Cardiologie et maladies vasculaires

Mots-clés : Rétrécissement aortique, remplacement valvulaire aortique chirurgical, mismatch patient-prothèse

Président : Professeur Mazzucotelli Jean-Philippe

Assesseurs : Professeur Kindo Michel, Professeur Ohlmann Patrick, Docteur Perrier Stéphanie (directrice de thèse) .

Adresse de l'auteur : Ackermann Yasmira, 8 rue schulmeister 67100 Strasbourg.