

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 2020

N° 227

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : Anesthésie Réanimation

PAR

ALBRECHT Joris

Né le 08/07/1991 à Forbach

**Syndrome vasoplégique après chirurgie cardiaque sous circulation
extra-corporelle :**

Construction et évaluation d'un score de risque prédictif

Étude ISYVACC

Président de thèse : Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibaut WIPF

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



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

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

Edition JUIN 2020
Année universitaire 2019-2020

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



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétiq ue humaine" (à compter du 01.11.2003)

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

BAHRAM Séiamak
DOLLFUS Héliène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétiq ue clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

P0214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô 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 Séiamak P0005	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'HépatO-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Remy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô 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 Cytogénétiq ue (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
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 - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	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
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
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
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• 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)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	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
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	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
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <u>Hématologie</u> ; 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 : <u>Bactériologie</u> -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 P0201	NRP6 NCS	• 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	49.04 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 P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <u>Addictologie</u> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	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
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-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
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)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <u>Pneumologie</u> ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <u>Radiothérapie</u> Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <u>Médecine d'urgence</u> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - 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 RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

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

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

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0442 (En disponibilité)		• 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 M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
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 M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-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	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0466 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON 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
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)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (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-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de 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 préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital 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
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth 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)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / 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 Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile 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 Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0186	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 GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 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)
Dr LORENZO Mathieu		

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

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

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

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

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'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 + Hautepierre
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)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

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

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IJRC - 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	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	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) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

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 HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11

- **Hôpital de l'Eisau** : 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 Malade) - 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.

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

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

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

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

Remerciements

Monsieur le Professeur Paul Michel MERTES,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement théorique et pratique en Anesthésie-Réanimation dont j'ai bénéficié tout au long de mon cursus. Je vous admire pour vos qualités professionnelles, humaines, et la volonté qui vous anime de permettre à chacun de s'épanouir professionnellement et dès lors personnellement. Veuillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Olivier COLLANGE,

Vous me faites le plaisir de prendre part à ce jury. Vous avez activement participé à ma formation lors de mes premiers mois de jeune interne en Anesthésie-Réanimation puis tout au long de mon parcours. Votre gentillesse, votre accessibilité et le désir de transmettre vos connaissances sont des qualités dont je resterais inspiré.

Monsieur le Professeur Michel KINDO,

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail. Ce fut un réel épanouissement professionnel pour moi que de participer à l'aventure de l'assistance mécanique cardiaque et de la greffe cardiaque en collaboration avec le chirurgien cardiovasculaire que vous êtes. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thibaut WIPF,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Tu as su me transmettre ton intérêt pour la recherche scientifique. Ta disponibilité, ton investissement, ta rigueur méthodologique et la pertinence de tes conseils m'ont indéniablement permis d'élever la qualité de mon travail.

Monsieur le Docteur Mircea CRISTINAR,

Il m'est très appréciable de te compter parmi ce jury, et je t'en suis très reconnaissant. Mon stage en réanimation chirurgicale cardiovasculaire fait sans doute partie de mes plus belles expériences professionnelles et humaines au cours de mon internat. Je remercie également toute l'équipe de réanimation chirurgicale cardiovasculaire avec qui nous avons traversé quelques mois particuliers mais tellement enrichissants sur le plan de la solidarité et de l'abnégation à faire notre métier.

Messieurs les Professeur Erik SAULEAU, Docteurs François SEVERAC et Thibaut GOETSCH

Je vous remercie d'avoir grandement comblé mes lacunes en biostatistique et efficacement contribué à la réalisation de ce travail. Sans votre investissement et votre patience, il n'aurait pu aboutir.

A mon grand-père Gaston et ma grand-mère Monique,

Papy, tu es parti trop tôt, mais tu restes encore aujourd'hui le modèle auquel je me réfère. Je n'ai cessé de penser à nos moments ensemble, il me reste encore aujourd'hui tes principes et tes enseignements que je m'efforce d'appliquer. J'essaye, tant bien que mal, de me donner les moyens pour que d'où tu m' observes, tu sois fier de moi.

Mamie, je te dois beaucoup d'amour et d'affection depuis ma naissance et je regrette de ne pas passer davantage de temps proche de toi. Je mesure la chance de t'avoir dans ma vie et continuerai de veiller sur toi.

Je vous aime plus que tout et vous dédie ce travail...

A mes parents Martine et Jean Marc,

Je vous remercie de m'avoir guidé vers ce choix qui dès lors est devenu une passion. Merci pour votre soutien et vos encouragements. Sans votre présence et votre assistance, je n'y serais certainement pas arrivé. Je suis fier d'être membre et d'avoir grandi dans cette famille. Je ne vous le dis certainement pas assez, mais je vous aime.

A mes frères Jonathan et Maxime,

Vous avez été là pour moi jusqu'à maintenant et vous le serez encore. Je suis heureux de faire partie de cette fratrie et vous savez que vous pourrez toujours compter sur moi.

A mon parrain René et sa femme Aline,

Vous êtes pour moi le reflet du parfait bonheur. C'est vous qui m'avez appris à profiter de chaque instant, à prendre du plaisir et vivre pleinement la vie qui s'offre à moi. J'apprécie chaque moment en votre compagnie et aimerais en partager d'autant plus. Je vous suis infiniment reconnaissant et sachez que vous faites partie des êtres qui me sont le plus cher.

A ma famille,

Merci d'avoir contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Merci à ceux qui ne sont plus de ce monde, mais qui de leur vivant m'ont énormément apporté. Je sais, que de là où vous êtes, vous veillez encore sur moi. Je pense à vous.

A Marie Hélène BALLAND,

Nous avons vécu nos études de médecine ensemble et tu as assurément fait mon bonheur ces huit dernières années. Nous avons suffisamment partagé de temps l'un avec l'autre pour me permettre de dire que la gentillesse, l'empathie, l'humilité, la générosité et la douceur font partie des qualités qui te définissent si bien. Tu fais preuve d'une implication, d'un professionnalisme et d'un dévouement sans pareil dans ton quotidien de médecin généraliste, et la qualité de tes prises en charge font que tes patients ou tes collègues te le rendent si bien par leur attachement à ton égard. Je n'ai nul doute que tu mérites d'être comblée tant sur le plan personnel que professionnel.

Merci d'avoir activement contribué à me faire avancer dans la vie.

A Sacha CHROSCIANY,

Notre amitié a débuté au cours de notre troisième année de médecine et, à ce jour, tu es bien évidemment devenu un frère. Nous partageons les mêmes passions, les mêmes envies et je ne cesse de penser que le meilleur nous attend encore. Tu avais vocation à devenir chirurgien orthopédiste et voilà ton rêve réalisé. Ayant été témoin de ton habilité, de ton talent et de l'or que tu possèdes au bout des doigts, je n'ai nul doute que ta spécialisation te permettra de réparer d'innombrables mains.

A Nicolas DEUMOGÉOT,

Je te compte parmi mes plus proches amis, et tu fais partie de ceux qui ont embelli mes dernières années par leur attention et leur attachement à mon égard. Je souhaite témoigner mon respect et mon admiration à l'oncologue que tu es devenu. Il me sera toujours un plaisir de partager quelques heures en selle à tes côtés.

A tout le personnel médical et para médical avec qui j'ai eu le plaisir de travailler,

Notre formation est avant tout faite de compagnonnage et je n'ai cessé d'apprendre à chacune de mes rencontres, merci pour votre confiance et vos nombreux enseignements. Une attention toute particulière à tous les soignants de l'hôpital Emile Muller de Mulhouse et du centre hospitalier Marie Madeleine de Forbach qui ont beaucoup contribué à mon épanouissement professionnel et avec qui j'aurais encore beaucoup de plaisir à travailler à nouveau. Merci au Docteur Mathilde SALB, de m'avoir communiqué sa passion pour l'anesthésie pédiatrique, d'avoir été la source de nombreux enseignements, et une oreille attentive à mon écoute. Chaque nouvelle journée à vos côtés était pour moi source de progrès et d'enrichissements.

A mes co-internes rencontrés lors de chacun de mes stages,

Sans vous, ces dix semestres auraient été tout autre. Merci pour tous ces moments de bonheur, de rire, de partage et d'entraide.

A mes amis,

Hélène et Florian, Maria et Rémi, Marie et Vincent, Raluca et Alin, Laura, Alain, Ludovic, Lucas...

Simplement, MERCI...

SOMMAIRE

Liste des abréviations	20
Liste des figures	22
Liste des tableaux	22
Liste des annexes.....	23
I. INTRODUCTION	24
II. GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE	25
1. Inflammation	25
2. Syndrome inflammatoire de réponse systémique.....	26
3. Syndrome vasoplégique : physiopathologie.....	27
4. Circulation extra-corporelle	29
5. Justification scientifique.....	33
A. Etat actuel des connaissances	33
B. Objectifs de la recherche	34
III. MATERIELS ET METHODES.....	35
1. Population.....	35
2. Objectifs de l'étude.....	36
A. Critère de jugement principal	36
B. Critères de jugement secondaires.....	36
3. Aspects statistiques	37
A. Données recueillies	37
B. Méthodes statistiques employées.....	40
IV. RESULTATS.....	42
1. Facteurs de risque	42
A. Critères démographiques et antécédents	42
B. Critères médicamenteux	44
C. Prise en charge per-opératoire	45
2. Score de risque prédictif de syndrome vasoplégique : pré-opératoire.....	50
A. Construction.....	50
B. Validation.....	58
3. Score de risque prédictif de syndrome vasoplégique : post-opératoire	59
A. Construction.....	59
B. Validation.....	65
V. DISCUSSION.....	66
1. Facteurs de risque	66

2.	Score de risque prédictif de syndrome vasoplégique.....	73
A.	Construction.....	73
B.	Evaluation.....	77
C.	Validation.....	78
3.	Forces de l'étude.....	80
4.	Limites de l'étude	80
5.	Validité externe	83
6.	Perspectives	84
VI.	CONCLUSION.....	88
VII.	ANNEXES	92
VIII.	BIBLIOGRAPHIE.....	100

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAP : Anti-agrégant plaquettaire
ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
AOD : Anticoagulants oraux directs
AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ASA : American Society of Anesthesiologists
ASC : Aire sous la courbe
ATP : Adénosine triphosphate
AVC/AIT : Accident vasculaire cérébral / Accident ischémique transitoire
AVK : Antivitamine K
CEC : Circulation extra-corporelle
CGR : Concentré de globules rouges
CP : Concentrés plaquettaires
DID : Diabète insulino-dépendant
DNID : Diabète non insulino-dépendant
ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation
EER : Épuration extra rénale
FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
HTA : Hypertension artérielle
IC : Inhibiteur calcique
ICD : Insuffisance cardiaque droite
ICG : Insuffisance cardiaque gauche
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC : Indice de masse corporelle
IRA : Insuffisance rénale aiguë
IRC : Insuffisance rénale chronique
OAP : Œdème aiguë pulmonaire
PAM : Pression artérielle moyenne
PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique
PFC : Plasma frais congelé
PSL : Produits sanguins labiles
PVC : Pression veineuse centrale
ROC : Receiver operating characteristic
SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SIRS : Syndrome inflammatoire de réponse systémique

TV/FV : Tachycardie ventriculaire / Fibrillation ventriculaire

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse du syndrome vasoplégique.....	28
Figure n°2 : Représentation schématique des mécanismes mis en jeu dans la genèse du syndrome inflammatoire de réponse systémique	32
Figure n°3 : Forest Plot des variables prédictives de syndrome vasoplégique en pré-opératoire	53
Figure n°4 : Corrélation entre score exact et score arrondi pré-opératoire	54
Figure n°5 : Box plot représentant la valeur du score arrondi pré-opératoire en fonction de l'évènement syndrome vasoplégique	55
Figure n°6 : Courbe ROC du score pré-opératoire	56
Figure n°7 : Score de risque pré-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique.....	58
Figure n°8 : Score de risque post-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique	63
Figure n°9 : Courbe ROC du score post-opératoire.....	64
Figure n°10 : Box plot représentant la probabilité prédite de syndrome vasoplégique par le score post-opératoire en fonction de l'évènement syndrome vasoplégique	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères démographiques et antécédents de la cohorte	43
Tableau II : Critères médicamenteux pré-opératoires.....	44
Tableau III : Type de chirurgie cardiaque réalisée.....	45
Tableau IV : Caractéristiques per-opératoires	47
Tableau V : Constantes per-opératoires.....	48
Tableau VI : Traitements catécholaminergique per-opératoires	49
Tableau VII : Apports volumiques per-opératoires.....	50
Tableau VIII : Coefficients des variables prédictives de syndrome vasoplégique en pré-opératoire	52
Tableau IX : Odds-ratio des variables prédictives de syndrome vasoplégique en pré-opératoire	52
Tableau X : Arrondi du score pré-opératoire après multiplication des coefficients.....	53
Tableau XI : Analyse des seuils du score pré-opératoire	56
Tableau XII : Performance du score pré-opératoire sur l'échantillon de validation.....	59
Tableau XIII : Variables et coefficients du score post-opératoire	61
Tableau XIV : Interactions de variables et coefficients du score post-opératoire	61
Tableau XV : Répartition sur l'échantillon de validation du score post-opératoire.....	66
Tableau XVI : Performance du score post-opératoire sur l'échantillon de validation.....	66

LISTE DES ANNEXES

Annexe n°1 : Cahier d'observation ISYVACC	92
Annexe n°2 : Score de risque pré-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique	95
Annexe n°3 : Score de risque post-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique.....	96
Annexe n°4 : Résumé des caractéristiques des études cliniques portant sur l'incidence et les facteurs de risque du syndrome vasoplégique	97
Annexe n°5 : Traitement catécholaminergique en réanimation	98
Annexe n°6 : Complications post-opératoires et durée de séjour en réanimation	99

I. INTRODUCTION

En France, l'activité chirurgicale cardiovasculaire représente environ 40 000 patients opérés par an dont environ 1 200 au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg.

Le syndrome vasoplégique en tant qu'entité clinique a été défini au milieu des années 1990 comme une insuffisance circulatoire aiguë responsable d'un état de choc distributif se traduisant par une hypotension artérielle persistante nécessitant un traitement par vasopresseur (1,2). Cet état est caractérisé par une absence de pré-charge dépendance, un index cardiaque conservé et une baisse des résistances vasculaires systémiques. L'incidence de ce syndrome est variable dans la littérature et s'il peut être mis en évidence au décours de toute chirurgie, son incidence est nettement plus élevée après une chirurgie cardiaque sous Circulation Extra-Corporelle (CEC), concernant 9% à 44% des patients (1,2).

Ce syndrome conduit à une perfusion tissulaire inadéquate avec une acidose métabolique et est responsable d'une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire (2-4). En effet son diagnostic est associé à un mauvais pronostic dans la littérature (4). Une évolution défavorable au décours de leur chirurgie cardiaque définie par une augmentation de la durée moyenne de séjour supérieure à 10 jours ou un décès est mis en évidence chez 57,4% vs 22,9% des patients (5). Des taux de mortalité jusqu'à 25% ont été rapportés lorsque la vasoplégie post-opératoire persistait de 36 à 48h et/ou devenait réfractaire à toute thérapeutique (6). Selon sa sévérité, le traitement du syndrome vasoplégique peut nécessiter de fortes posologies de vasopresseurs (norépinéphrine, vasopressine, bleu de méthylène) (7).

La fréquence élevée de cette complication en réanimation et son impact majeur sur le devenir de nos patients nous ont déterminés à prendre part à l'étude multicentrique ISYVACC, afin d'améliorer notre compréhension physiopathologique du phénomène, d'étudier ses facteurs de risque et ainsi proposer un score permettant de prédire sa survenue.

II. GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE

1. Inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme contre un élément étranger. C'est un système complexe et redondant, qui comprend de nombreux circuits de rétroaction amplificateurs, mais aussi des circuits inhibiteurs qui en limitent l'extension.

Dans une plaie, la barrière cutanée ou muqueuse est altérée. L'organisme doit à la fois se protéger des éléments étrangers et limiter le saignement. C'est la raison pour laquelle la réaction inflammatoire est intimement liée à la rupture de la barrière vasculaire mais également aux mécanismes de l'hémostase et de la coagulation.

En situation physiologique, le sang n'est en contact qu'avec l'endothélium vasculaire, avec lequel il entretient un équilibre constant. Lorsqu'il rencontre une surface non-endothélialisée comme une lésion anatomique ou un corps étranger, il se déclenche toute une cascade de phénomènes enzymatiques, telle l'activation du complément, des plaquettes et des leucocytes, stimulant ainsi la production de médiateurs inflammatoires.

Le processus inflammatoire est conçu pour rester localisé, mais il arrive que la réponse soit exagérée ou que l'agression soit systémique, comme c'est le cas lorsque le sang rentre en contact avec des surfaces étrangères dans une CEC.

L'organisme en se défendant développe alors physiopathologiquement, un Syndrome Inflammatoire de Réponse Systémique (SIRS).

2. Syndrome inflammatoire de réponse systémique

En chirurgie cardiaque, le syndrome inflammatoire de réponse systémique est déclenché par une série de phénomènes : le contact avec les surfaces du circuit de CEC, le contact avec l'air dans les aspirations de cardiectomie, l'hypothermie, l'héparinisation et les complexes héparine-protamine, l'ischémie et la reperfusion, ou encore les toxines libérées dans le tube digestif.

Environ 20% des patients à bas risque pré-opératoire développent néanmoins des complications liées au SIRS (8) : coagulopathie, accumulation liquidienne interstitielle, dysfonction multiviscérales.

La réaction inflammatoire comprend deux phases distinctes liées à des déclencheurs différents (3).

- Une phase précoce : Elle est mise en route par le contact du sang avec une surface non-endothélialisée comme la CEC et comprend deux composantes intimement imbriquées
 - La voie humorale, qui comprend 3 éléments, la coagulation, le complément et les cytokines.
 - La voie cellulaire, constituée par les globules blancs et l'endothélium.
- Une phase tardive : elle est liée aux lésions d'ischémie et de reperfusion, et à la libération d'endotoxines, essentiellement par le tube digestif.

3. Syndrome vasoplégique : physiopathologie

D'un point de vue physiopathologique, le syndrome vasoplégique résulte d'une cascade inflammatoire complexe dont l'origine est multifactorielle (4) : l'inflammation constitutive de la maladie athéromateuse, le traumatisme chirurgical, la transfusion, l'hypothermie, le contact air/sang, les lésions d'ischémie reperfusion, le complexe héparine-protamine, le contact du sang avec le circuit synthétique de CEC. Ces différents éléments activent le complément, les plaquettes et les leucocytes, stimulant la production de médiateurs inflammatoires (9).

L'inflammation est en effet responsable de phénomènes de vasodilatation artérielle et de résistances aux catécholamines vasopressives caractéristiques du syndrome vasoplégique.

Cette vasoplégie s'explique prioritairement par une production locale importante de monoxyde d'azote, médiateur ayant une influence majeure sur le tonus vasculaire, responsable d'une vasodilatation au niveau artériolaire.

Le déficit en vasopressine circulante secondaire à un épuisement des stocks hypophysaires ainsi qu'une dysfonction du système nerveux autonome, notamment parasympathique, joueraient également un rôle dans la genèse et l'entretien de cet état (10,11).

La résistance artérielle aux catécholamines, lors du syndrome vasoplégique, a pour origine une hyperpolarisation des cellules vasculaires musculaires lisses, due à l'activation de canaux potassiques sensibles à la baisse d'adénosine triphosphate (ATP) ainsi qu'à un déficit relatif en cortisol plasmatique et une résistance tissulaire à cette hormone (9) (*Figure n°1*).

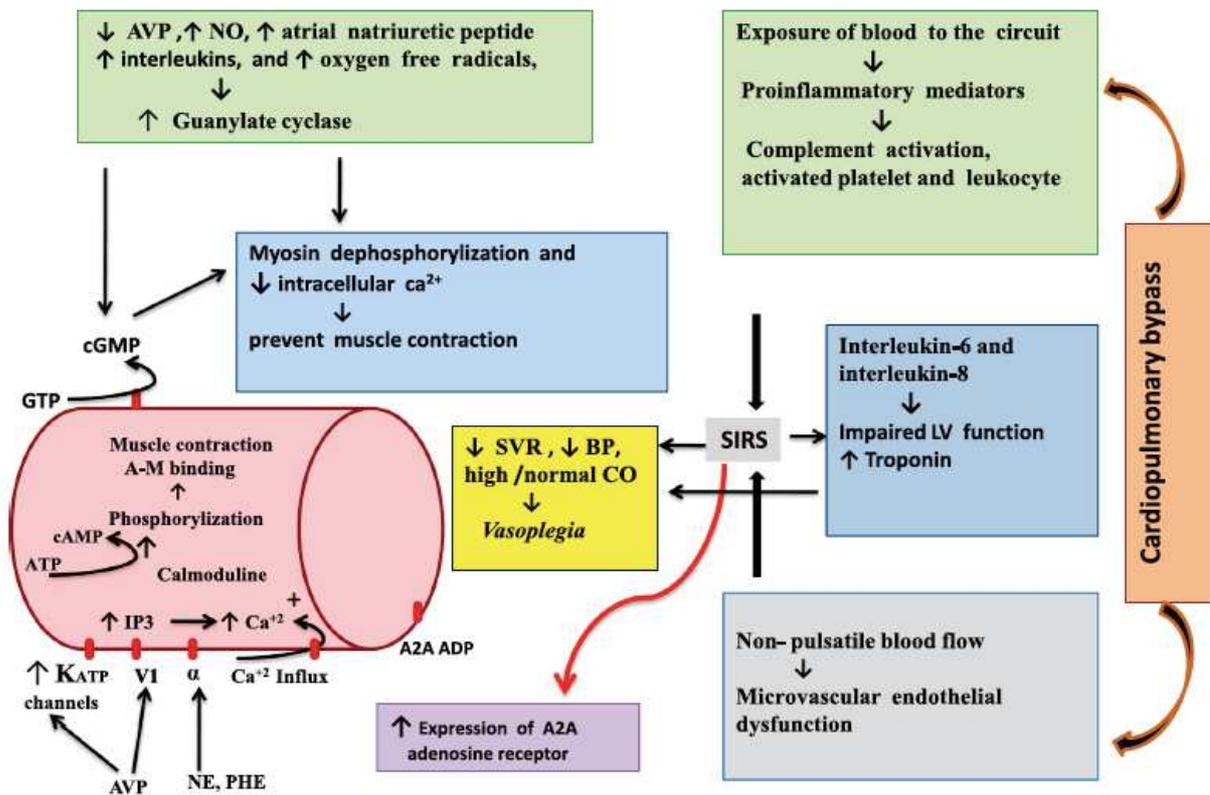


Figure n°1 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse du syndrome vasoplégique

L'étiopathogénie est multifactorielle, mais on décèle un certain nombre de facteurs de risque (12) :

- Traitement pré-opératoire : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), bêtabloquants
- Etat inflammatoire chronique : insuffisance cardiaque, insuffisance rénale
- CEC : durée prolongée, lésions mécaniques par ses composantes, contact du sang avec les surfaces étrangères et l'air
- Vasodilatation ou anaphylaxie liées à l'administration de protamine
- Sepsis : endocardite

L'état vasoplégique est responsable d'une hypovolémie efficace et nécessite un traitement vasoconstricteur afin de restaurer les résistances artériolaires effondrées.

Le traitement de référence consiste en l'administration de vasopresseurs catécholaminergiques comme la norépinéphrine.

Les vasopresseurs non-catécholaminergiques (vasopressine, bleu de méthylène) tendent à diminuer les besoins en catécholamines et le taux d'insuffisance rénale post-opératoire, mais rien ne prouve qu'ils diminuent la mortalité (7,12).

Il est cependant indispensable de veiller au maintien du volume circulant. En effet l'hémorragie, et la réaction inflammatoire massive après une longue CEC consomment une grande quantité de fluides hydro-électrolytiques qui s'accumulent dans l'espace intra et extra-cellulaire. Malgré l'apparition clinique d'œdèmes, le volume intravasculaire peut rester insuffisant et se traduire par une hypovolémie vraie. Le traitement par remplissage vasculaire se doit alors d'être guidé par un monitoring hémodynamique pour en limiter les complications propres.

Du fait de la facilitation de l'éjection du ventricule gauche par la chute des résistances vasculaires artérielles systémiques, la correction de cette dernière, par l'administration d'un traitement vasopresseur, s'accompagne d'une augmentation du travail cardiaque devant être monitorée afin de surveiller la tolérance de la fonction ventriculaire gauche à l'augmentation de sa post-charge.

4. Circulation extra-corporelle

La machine de circulation extra-corporelle permet de maintenir la perfusion systémique en per-opératoire, d'assurer les échanges gazeux pour l'oxygène et le gaz carbonique, et de contrôler la température corporelle du patient. Le sang est prélevé du côté veineux systémique et restitué dans l'aorte ou dans une autre artère une fois oxygéné. La circulation pulmonaire est alors court-circuitée. Tout le matériel en contact direct avec le sang est à usage unique (tuyaux, oxygénateur,

canules, réservoirs, etc...). Le débit théorique adapté à chaque patient est en moyenne de 2.0 à 2.5 L/min/m². La pression artérielle systémique est en général maintenue entre 60 et 90 mmHg au cours de la chirurgie.

La circulation extra-corporelle n'est pas un système physiologique, bien qu'elle assure la circulation et la ventilation. Certaines de ses caractéristiques sont à la base de réactions pathologiques :

- Exclusion du cœur et des poumons
- Flux artériel non pulsé
- Contact direct du sang avec de l'air ou des surfaces étrangères
- Anticoagulation à forte posologie
- Dysrégulation de l'homéostasie thermique

Ces particularités ont des conséquences cliniques importantes avec le développement d'une coagulopathie, d'un syndrome inflammatoire, de potentielles embolies pouvant conduire à des altérations fonctionnelles d'organes.

La CEC est le cas le plus emblématique et le plus décrit de la stimulation de la réaction inflammatoire par la voie de contact.

En présence de surfaces chargées négativement comme le verre, les métaux ou les plastiques, le Facteur XII se clive en Facteur XIIa. Celui-ci transforme la prékallikréine en kallikréine, les kininogènes en bradykinine et le Facteur XI en Facteur Xia ; la voie intrinsèque de la coagulation aboutit alors à la formation de thrombine. Le Facteur XIIa favorise aussi la transformation de plasminogène en plasmine, induisant la fibrinolyse. Le contact active directement le complément par la voie alternative, et indirectement par le Facteur XIIa.

D'autres phénomènes de la CEC concourent au déclenchement de la voie du complément, comme la libération d'endotoxines et la formation de complexes héparine-protamine. La voie cellulaire est également stimulée par le contact, par l'intermédiaire du facteur XIIa et de la kallikréine, ou directement par l'activation des neutrophiles. Mais le circuit extra-corporel ne possède pas d'endothélium pour limiter ces différentes réactions, qui peuvent donc prendre une ampleur excessive et se propager sans rétrocontrôle efficace.

La réaction inflammatoire systémique déclenchée par le contact direct du sang avec le circuit de CEC et avec l'air est également caractérisée par :

- Une activation et consommation des plaquettes
- Un relargage de TNF-alpha et d'interleukines
- Un relargage de radicaux libres et d'oxydants
- Une libération de bradykinine, d'histamine et d'anaphylatoxines
- Une augmentation de la perméabilité capillaire
- Une baisse des résistances vasculaires artérielles systémiques, une augmentation des résistances artérielles pulmonaires
- Une altération de la fonction cardiaque, pulmonaire, rénale et cérébrale.

Les lésions mécaniques de la pompe, de l'oxygénateur et des filtres, le contact du sang avec les surfaces étrangères et avec l'air, sont les éléments déclencheurs principaux du syndrome inflammatoire de réponse systémique.

La durée de CEC, la profondeur de l'hypothermie, le degré d'hémodilution et les facteurs génétiques ont tous été évoqués comme des éléments aggravants, mais ils ne paraissent avoir qu'un rôle secondaire dans sa genèse (13).

Le SIRS se déclenche dans les premières minutes de la CEC et disparaît physiologiquement vers le 4ème – 5ème jour post-opératoire. Le pic des marqueurs inflammatoires survient vers la 5ème heure après la CEC (14).

Au cours d'une CEC, la stimulation inflammatoire conduit donc à un état instable caractérisé par une série de phénomènes (*Figure n°2*).

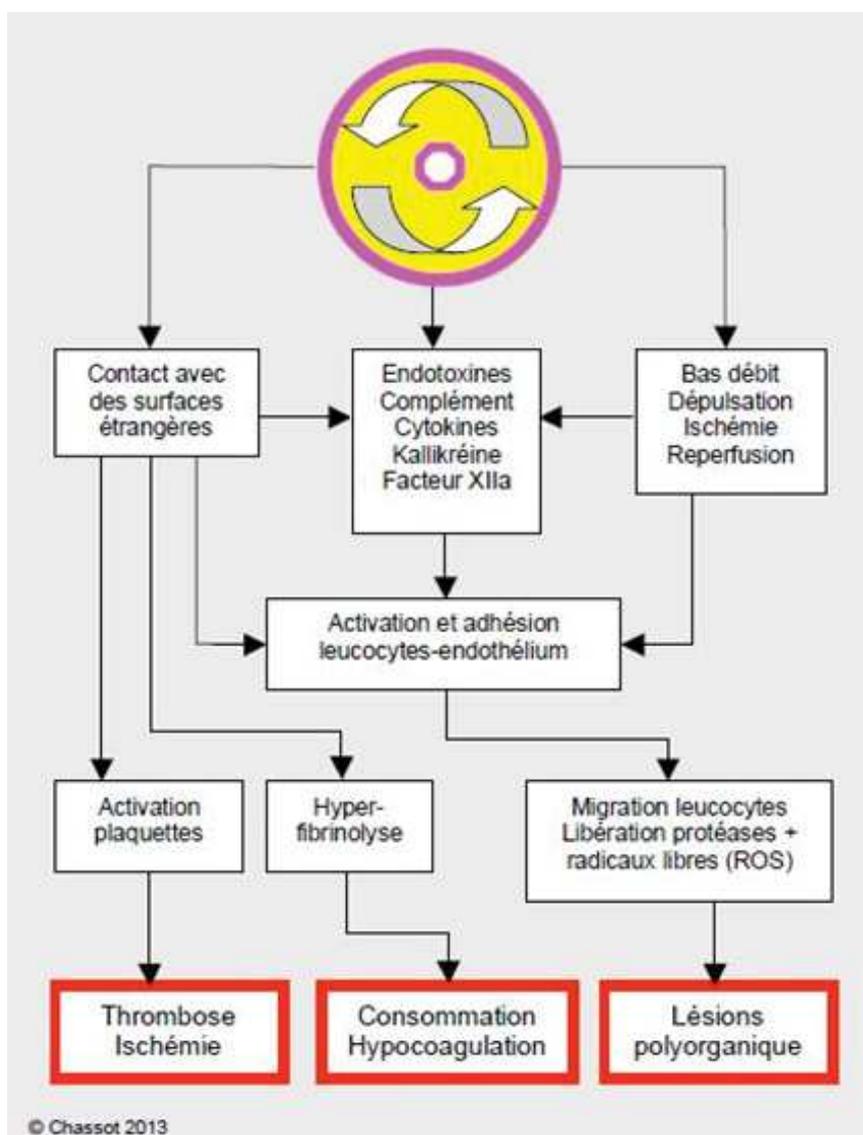


Figure n°2 : Représentation schématique des mécanismes mis en jeu dans la genèse du syndrome inflammatoire de réponse systémique

L'étude de la chirurgie cardiaque en l'absence de circulation extra-corporelle permet de s'interroger sur la part de la CEC, par rapport à celle de la chirurgie cardiaque elle-même, dans la genèse du syndrome de réponse inflammatoire systémique.

La chirurgie cardiaque à cœur battant est en effet associée à une réduction, mais pas à une disparition des taux post-opératoires de marqueurs de la réaction inflammatoire (15).

Les effets de la circulation extra-corporelle dépendent largement de l'équilibre instable entre la libération des médiateurs pro-inflammatoires et celui des médiateurs anti-inflammatoires. Dans les groupes à risque faible, les taux de complications liés au SIRS sont identiques entre les chirurgies avec ou sans CEC (16).

Le circuit de CEC est donc un facteur déclenchant majeur, mais il n'est pas le seul responsable de la réaction inflammatoire en péri-opératoire de chirurgie cardiaque.

5. Justification scientifique

A. Etat actuel des connaissances

Actuellement peu d'études ont analysé les facteurs de risques associés à la survenue du syndrome vasoplégique (1,2,17). La grande majorité de ces études sont de nature rétrospectives et monocentriques avec une définition non consensuelle du syndrome vasoplégique.

Par ailleurs, elles ont été réalisées sur des périodes « anciennes » qui ne correspondent plus à une pratique moderne de la chirurgie cardiaque, de la circulation extra-corporelle, de l'anesthésie et de la réanimation post-opératoire.

De nombreux facteurs ont été décrits mais ne sont jamais retrouvés de manière constante. Une revue de la littérature publiée en 2015 reprend toutes ces études pour synthétiser nos connaissances sur ce sujet, et retrouvait de manière inconstante le traitement pré-opératoire par IEC ou bêtabloquants, une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) < 35%, l'Euroscore, la durée de CEC, la température du patient, la surface corporelle, la créatininémie, et l'utilisation d'héparine en pré-opératoire comme facteurs de risque de développer un syndrome vasoplégique (4).

Ces études ne rassemblaient pas l'effectif suffisant et n'avaient pas pour objectif la création et la validation d'un score de risque prédictif de la survenue de cet évènement.

B. Objectifs de la recherche

A ce jour, aucune étude n'a évalué de manière prospective et multicentrique les facteurs de risque associés à la survenue du syndrome vasoplégique. Il n'existe également pas de score prédictif de risque de développer ce syndrome.

La création d'un tel score permettrait d'identifier une population à risque pour laquelle une optimisation hémodynamique serait d'emblée envisageable.

En effet, la connaissance des facteurs de risque associés au syndrome vasoplégique permettrait d'adopter une prise en charge préventive/préemptive. Une telle stratégie a déjà montré son efficacité dans la diminution de la morbidité post-opératoire (18).

La réduction des complications post-opératoire, de la durée de séjour en réanimation, dans un service de soins continus ou conventionnel reste un enjeu médico-économique majeur.

III. MATRIELS ET METHODES

L'étude ISYVACC est une étude prospective, observationnelle, multicentrique. Nous étudierons ici les résultats de la cohorte Strasbourgeoise.

1. Population

Ont été inclus dans l'étude :

- Tous les patients admis en réanimation chirurgicale à la suite d'une intervention de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle à Strasbourg entre le 22/11/2017 et le 14/03/2018.
- Les patients couverts par un système d'assurance sociale.
- Les patients ayant donné leur accord oral de participation après une information complète.

Les critères de non-inclusion étaient : les patients mineurs, sous sauvegarde de justice, opérés d'une greffe cardiaque, d'une pose d'assistance cardiaque, ou bénéficiant d'une Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle (ECMO) pré-opératoire.

Ce protocole de recherche non interventionnel a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée 1 en avril 2017. Il a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL et a reçu un avis favorable du comité d'éthique du CHU d'Amiens en mars 2017.

Les patients étaient inclus en réanimation chirurgicale à J1 ou J2 post-opératoire de chirurgie cardiaque. Les données étaient recueillies à travers les logiciels d'anesthésie Diane® et de réanimation ICCA® ainsi qu'au travers du dossier médical patient DXcare®.

Une information orale et écrite a été transmise au patient et/ou à un membre de sa famille avant son intervention chirurgicale lors de la consultation pré-anesthésique et/ou de la visite pré-anesthésique.

Les données anonymisées concernant les patients inclus dans l'étude ont été renseignées sur les cahiers d'observation papier (*Annexe 1*) puis colligées dans un fichier Excel stocké sur un serveur sécurisé. Cette étude n'a entraîné aucune modification de la prise en charge des patients lors de leurs séjours hospitaliers.

2. Objectifs de l'étude

A. Critère de jugement principal

L'objectif principal est l'identification des facteurs de risque de la survenue d'un syndrome vasoplégique post-opératoire défini par une hypotension artérielle persistante (Pression Artérielle Moyenne (PAM) de moins de 70 mmHg et/ou une pression artérielle systolique de moins de 100 mmHg) malgré une optimisation de la volémie, du débit cardiaque, et traitée par plus de 4 h de norépinéphrine en post-opératoire de chirurgie cardiaque.

B. Critères de jugement secondaires

Les objectifs secondaires sont la construction et l'évaluation d'un score de risque prédictif pré-opératoire et post-opératoire de la survenue d'un syndrome vasoplégique au décours d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

3. Aspects statistiques

A. Données recueillies

Les différentes données sont recueillies sur le cahier d'observation papier (*Annexe 1*).

Critères démographiques :

- Poids
- Taille
- Age
- Sexe
- Score ASA (1, 2, 3, 4, 5)
- Urgence
- SOFA score et qSOFA
- EuroScore (additif, logistique)
- Antécédents médicaux : Hypertension Artérielle (HTA), Diabète Insulino-Dépendant (DID), Diabète Non Insulino-Dépendant (DNID), dyslipidémie, Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), anévrisme aortique, sténose carotidienne (> 50%), Insuffisance Rénale Chronique (IRC), coronaropathie, hypothyroïdie, maladie systémique, AVC/AIT, dialyse, Pression Artérielle Pulmonaire Systolique (PAPS)
- Anévrisme ventriculaire
- FEVG pré-opératoire
- Créatininémie pré-opératoire
- Etat pré-opératoire critique (intubé, état de choc, Insuffisance Rénale Aiguë (IRA), ...)
- Ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA)
- Sepsis pré-opératoire (pulmonaire, urinaire, ORL, abdominal, endocardite, autre)

Critères médicamenteux pré-opératoires :

- Béta-bloquants oui/non, maintenu le matin de l'intervention
- Inhibiteur Calcique (IC)
- IEC : oui/non, arrêt 24 h avant
- Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)
- Digitalique

- Amiodarone
- Sotalol
- Aspirine
- Clopidogrel
- Anticoagulants oraux directs (AOD)
- HBPM/HNF
- Antivitamine K (AVK)
- Statine
- Diurétique de l'anse
- Thiazidique
- Insuline
- Sulfamide hypoglycémiant
- Nouvel antidiabétique oral
- Levothyrox
- Corticothérapie
- Antibiothérapie

Critères chirurgicaux :

- Type de chirurgie : valvulaire (mitrale, aortique, tricuspидienne, pulmonaire, mixte, biologique, mécanique, plastie), pontage aorto-coronarien (nombre), mixte (valvulaire et pontage), aorte ascendante, arche aortique, dissection aortique, autres (myxome, fermeture CIA, thrombo-endarterectomie...)
- Endocardite
- Redux

Paramètres opératoires :

- Durée d'anesthésie (minutes)
- Durée de CEC (minutes)
- Durée de clampage aortique (minutes)
- Durée de cérébroperfusion (minutes)
- Arrêt circulatoire (minutes)
- Héparine totale (UI)

- Protamine (UI)
- Glucose insuline potassium (GIK)
- Cardioplégie (antérograde, rétrograde, nombre, sang, cristalloïde, custodiol, froid, chaud, volume total)
- Apports hydro-électrolytiques totaux (ml, cristalloïdes/colloïdes)
- Transfusion en dérivés sanguins (type et quantité)
- Acide tranexamique (mg)
- Température à l'incision, au départ de CEC, à la fin de CEC, et fin d'intervention
- PAM à l'incision, au départ de CEC, à la fin de CEC, et fin d'intervention
- Hématocrite à l'incision, au départ de CEC, à la fin de CEC, et fin d'intervention
- Fraction inspirée en oxygène au départ de CEC, à la fin de CEC, et fin d'intervention
- Ephédrine (dose totale mg)
- Phényléphrine (dose totale mg)
- Noradrénaline (durée, posologie maximum)
- Dobutamine (durée, posologie maximum)
- Adrénaline (durée, posologie maximum)
- Inhibiteur de phosphodiesterase (durée, posologie maximum)
- Levosimendan (durée, posologie maximum)
- Isoprénaline (durée, posologie maximum)
- Catécholamines à l'incision, au départ de CEC, à la fin de CEC, et fin d'intervention (type, posologie)
- Diurèse totale per-opératoire
- ECLS (oui/non)
- Ballon de contre pulsion intra-aortique (BCPIA)

Paramètres en réanimation :

- IGS2, score SOFA
- Température à l'arrivée
- PAM à l'arrivée
- Fréquence cardiaque à l'arrivée
- pH artériel à l'arrivée
- Lactates artériels à l'arrivée

- Bicarbonates (CO₂) à l'arrivée
- Catécholamines (type, posologie)
- Marbrures (0, 1, 2, 3), Cyanose (oui/non)
- Total des drains (ml)
- Total des apports hydro-électrolytiques (ml)
- Noradrénaline (durée, posologie maximum)
- Dobutamine (durée, posologie maximum)
- Adrénaline (durée, posologie maximum)
- Inhibiteur de phosphodiesterase (durée, posologie maximum)
- Isoprénaline (durée, posologie maximum)
- Levosimendan (durée, posologie maximum)
- Complications (type, nombre)

B. Méthodes statistiques employées

En ce qui concerne les méthodes statistiques employées : la normalité de la distribution des variables analysées a été vérifiée par le test de normalité d'Agostino-Pearson. Les données sont exprimées en moyenne (déviations standard), médiane (25-75 percentiles, minimum et maximum), ou en proportion (%), le cas échéant. La population a été divisée en 2 groupes en fonction de la présence ou non d'un syndrome vasoplégique (norépinéphrine plus de 4 h). Les données quantitatives ont été comparées entre les 2 groupes de traitement avec le test de Student pour échantillons indépendants ou le test de Mann-Whitney. Les données qualitatives ont été comparées par le Test du Chi-2.

Deux scores prédictifs ont été construits de manière indépendante. Pour chaque score, après sélection des observations complètes sur les variables d'intérêts, la base a été séparée par tirage aléatoire en une partie d'entraînement contenant 80% des observations, et une partie de validation avec les 20% restants. Les variables candidates ont été sélectionnées sur la base des tests

statistiques utilisés précédemment avec une p-valeur <0.2 , ou par rapport à la littérature. Les variables comportant trop de données manquantes ont été exclues des analyses.

Le premier score a été construit de manière à le rendre facilement calculable en pratique. Les variables candidates pré-opératoires étant limitées elles ont toutes été incluses dans le modèle de régression logistique. Puis les coefficients ont été multipliés de manière à trouver des arrondis n'entraînant pas de biais. Le score arrondi a ensuite été utilisé pour construire la courbe ROC, à partir de laquelle deux seuils ont été choisis pour construire trois groupes. Ces seuils ont été choisis sur la base de l'indice de Youden. L'intervalle de confiance de l'AUC a été calculé par Bootstrap. Enfin les performances diagnostiques de ces deux seuils ont été évaluées sur la base de validation.

Le second score a été construit dans la perspective de l'intégrer à un calculateur, permettant un plus grand niveau de complexité. Les variables ont d'abord été sélectionnées par une régression Lasso après cross-validation pour choisir le lambda de pénalisation minimisant la déviance. Puis la même technique a été utilisée en intégrant toutes les interactions possibles entre les variables restantes, pour sélectionner les interactions pertinentes. Enfin avec les variables et les interactions retenues, une régression Ridge a été utilisée, après cross-validation pour choisir le lambda de pénalisation minimisant la déviance. Le prédicteur linéaire de ce modèle a été utilisé pour construire la courbe ROC. L'intervalle de confiance de l'AUC a été calculé par Bootstrap. Les performances de ce score ont été évaluées sur la base d'entraînement et sur celle de validation en définissant le seuil à 0 pour une probabilité prédite à 0.5.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide de GraphPad Prism 8®, GMRC Shiny Stats®, R version 4.0.2 R Core Team (2020). R : A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>

IV. RESULTATS

1. Facteurs de risque

250 patients ont été inclus dans l'étude entre le 22/11/2017 et le 14/03/2018. Tous ont bénéficiés d'une prise en charge en réanimation chirurgicale cardiovasculaire ou en réanimation chirurgicale polyvalente. L'incidence de syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque avec CEC était de 34,4% (n=86) dans la cohorte Strasbourgeoise.

A. Critères démographiques et antécédents

La population étudiée était constituée pour 74% d'hommes, d'une moyenne d'âge de 66 ans, ASA 3 pour 77% d'entre eux.

Leurs principaux antécédents cardiovasculaires étaient l'hypertension artérielle (60%), la dyslipidémie (41,2%), et le diabète non insulino-dépendant (26%). 50,4% des patients présentaient une coronaropathie, 24% une arythmie cardiaque par fibrillation atriale (ACFA) anticoagulée en pré-opératoire, et 5,2% d'entre eux une insuffisance rénale chronique, sans qu'aucun n'ait été dialysé chronique.

Les deux groupes n'étaient pas statistiquement différents sur les critères démographiques comme l'âge, le sexe ou l'Indice de Masse Corporelle (IMC). La FEVG pré-opératoire était similaire entre les deux groupes.

L'hypothyroïdie ($p=0,02$), l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale ($p=0,02$) et l'insuffisance rénale chronique ($p=0,01$) semblent associées à une majoration de la fréquence de syndrome vasoplégique. Un score ASA ≤ 2 permet d'en diminuer l'incidence (**Tableau I**).

Tableau I : Critères démographiques et antécédents de la cohorte

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
AGE	(ans)	65,19 ± 11,2	67,7 ± 11	0,07 (ns)
POIDS	(kg)	83,2 ± 18,1	81,7 ± 20,2	0,522 (ns)
TAILLE	(cm)	170,4 ± 9,2	170,8 ± 8,7	0,738 (ns)
IMC	(kg/m ²)	28,6 ± 5,7	27,9 ± 6,3	0,2641 (ns)
SEXE	Homme	121 (73,8)	63 (73,3)	0,93 (ns)
	Femme	43 (26,2)	23 (26,7)	0,93 (ns)
SCORE ASA	1	0 (0)	0 (0)	x
	2	19 (12,6)	2 (2,6)	0,01
	3	113 (74,8)	62 (81,6)	0,25 (ns)
	4	18 (11,9)	12 (15,8)	0,42 (ns)
	5	1 (0,7)	0 (0)	0,48 (ns)
EUROSCORE		2,5 ± 2,4	3,8 ± 4,1	0,1235 (ns)
FEVG	(%)	61 ± 9	58 ± 10	0,06429 (ns)
HTA	(mmHg)	102 (62)	49 (57)	0,42 (ns)
DID		2 (1,2)	1 (1,2)	1,00 (ns)
DNID		44 (26,8)	22 (25,6)	0,83 (ns)
DYSLIPIDEMIE		67 (40,9)	36 (41,9)	0,88 (ns)
AOMI		8 (4,9)	4 (4,6)	1,00 (ns)
STENOSE CAROTIDIENNE		2 (1,2)	2 (2,3)	0,61 (ns)
CORONAROPATHIE		86 (52,5)	40 (46,5)	0,37 (ns)
HYPOTHYROÏDIE		14 (8,5)	16 (18,6)	0,02
IRC		4 (2)	9 (10,5)	0,01
MALADIE SYSTEMIQUE		0 (0)	1 (1,2)	0,34 (ns)
AVC/AIT		9 (5,5)	6 (7)	0,64 (ns)
ACFA		32 (19,5)	28 (32,6)	0,02

B. Critères médicamenteux

Le traitement antihypertenseur à domicile était pour 62% un bêtabloquant, pour 32% un inhibiteur de l'enzyme de conversion. Aucun bêtabloquants ou IEC ont été administrés en pré-opératoire dans cette cohorte. 22,8% prenaient des inhibiteurs calciques et 22% des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2.

1,6% des patients présentaient une pathologie systémique nécessitant la prise d'une corticothérapie au long cours et 12% étaient substitués par hormones thyroïdiennes pour endocrinopathie à type d'hypothyroïdie.

Les patients traités par antivitamines K ($p < 0,001$), diurétique de l'anse ($p < 0,001$) ou Levothyrox ($p = 0,02$) présentent statistiquement une augmentation de la fréquence du syndrome vasoplégique (*Tableau II*).

Tableau II : Critères médicamenteux pré-opératoires

	SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
BETA-BLOQUANT	98 (59,8)	57 (66,3)	0,31 (ns)
IC	36 (22)	21 (24,4)	0,66 (ns)
IEC	56 (34)	25 (29,1)	0,42 (ns)
ARA2	37 (22,6)	18 (20,9)	0,77 (ns)
DIGITALIQUE	1 (0,6)	0 (0)	1,00 (ns)
AMIODARONE	14 (8,5)	9 (10,5)	0,62 (ns)
SOTALOL	2 (1,2)	1 (1,2)	1,00 (ns)
ASPIRINE	84 (51,2)	45 (52,3)	0,87 (ns)
CLOPIDOGREL	23 (14)	8 (9,3)	0,28 (ns)
AUTRE AAP	4 (2,4)	3 (3,5)	0,69 (ns)
HEPARINE	7 (4,3)	6 (7)	0,38 (ns)
AVK	12 (7,3)	18 (20,9)	<0,001
AOD	20 (12)	10 (11,6)	0,9 (ns)
STATINE	85 (51,8)	49 (57)	0,44 (ns)

DIURETIQUE ANSE	25 (15,2)	42 (48,8)	<0,001
THIAZIDIQUE	34 (20,7)	16 (18,6)	0,69 (ns)
ANTIALDOSTERONE	5 (3,1)	4 (4,7)	0,52 (ns)
INSULINE	7 (4,3)	7 (8,1)	0,21 (ns)
SULFAMIDE	17 (10,4)	12 (14)	0,40 (ns)
NOUVEL ANTIDIABETIQUE	27 (16,5)	11 (12,8)	0,44 (ns)
LEVOTHYROX	14 (8,5)	16 (18,6)	0,02
CORTICOTHERAPIE	3 (1,8)	1 (1,2)	1,00 (ns)

C. Prise en charge per-opératoire

La chirurgie cardiaque réalisée comprenait dans 60% des cas une chirurgie valvulaire, dans 46% des cas un ou plusieurs pontages aorto-coronariens, dans 12,4% des cas une chirurgie mixte valvulaire et de revascularisation coronarienne, dans 1,2% des cas une intervention pour endocardite et dans 10,8% des cas une chirurgie aortique.

22% des interventions ont été réalisées dans le cadre de l'urgence et 2,8% des patients étaient en redux de chirurgie cardiaque.

Les chirurgies valvulaires mitrales ($p < 0,001$), tricuspidiennes ($p = 0,01$), de l'endocardite ($p = 0,04$), ou la chirurgie en redux ($p = 0,04$) semblent associées à une majoration de la fréquence du syndrome vasoplégique (*Tableau III*).

Tableau III : Type de chirurgie cardiaque réalisée

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
URGENCE		11 (6,7)	11 (12,8)	0,11 (ns)
REDUX		2 (1,2)	5 (5,8)	0,04
VALVULAIRE	Aortique	73 (44,5)	35 (40,7)	0,56 (ns)
	Mitrale	21 (12,8)	25 (29,1)	<0,001
	Tricuspidienne	1 (0,6)	6 (7)	0,01

	Pulmonaire	1 (0,6)	1 (1,2)	1,00 (ns)
	Biologique	48 (29,3)	27 (31,4)	0,73 (ns)
	Mécanique	18 (11)	7 (8,1)	0,48 (ns)
	Plastie	84 (51,2)	53 (61,6)	0,12 (ns)
	Endocardite	0 (0)	3 (3,5)	0,04
PONTAGE AORTO-CORONARIEN		77 (47)	39 (45,4)	0,81 (ns)
	Nombre	2,5 ± 1,3	2,6 ± 1,3	0,489 (ns)
MIXTE		18 (11)	13 (15,1)	0,35 (ns)
AORTIQUE	Aorte ascendante	18 (11)	8 (9,3)	0,68 (ns)
	Arche	0 (0)	1 (1,2)	0,34 (ns)
	Dissection	5 (3)	1 (1,2)	0,67 (ns)
AUTRES		22 (13,4)	11 (12,8)	0,89 (ns)

La durée moyenne d'anesthésie était de 303 ± 82 min, la durée de CEC 116 ± 51 min et le temps de clampage aortique 87 ± 41 min. 29,5% des chirurgies étaient réalisées en hypothermie, légère ($32-35^{\circ}\text{C}$) dans la majorité des cas.

Le nombre de cardioplégie était en moyenne de 5 ± 2 , de type antérograde initialement puis rétrograde au décours. Le volume moyen était de 22 ± 7 ml. La solution cardioplégique était uniquement des cristalloïdes.

La circulation extra-corporelle était anticoagulée par en moyenne $38\ 000 \pm 12\ 000$ UI d'héparine, antagonisé par $38\ 000 \pm 10\ 000$ UI de protamine. La posologie moyenne d'acide tranexamique administrée en per-opératoire était de $3\ 500 \pm 1\ 400$ mg.

La durée d'anesthésie ($p < 0,01$), de CEC ($p < 0,001$), de clampage aortique ($p < 0,001$) semblent être des facteurs de risque de syndrome vasoplégique. Le volume de cardioplégie ($p < 0,01$) et la posologie d'héparine ($p = 0,01741$) per-opératoire semblent associés à une augmentation de la fréquence du syndrome vasoplégique (*Tableau IV*).

Tableau IV : Caractéristiques per-opératoires

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
DUREE D'ANESTHESIE	(min)	293 ± 78,5	323,1 ± 85,15	<0,01
DUREE DE CEC	(min)	108,1 ± 45,75	131,7 ± 56,88	<0,001
DUREE CLAMPAGE AORTIQUE	(min)	80,97 ± 37,29	98,04 ± 44,49	<0,001
DUREE ARRET CIRCULATOIRE	(min)	x	39 ± 0	x
DUREE CEREBROPERFUSION	(min)	63 ± 19	25 ± 0	x
CEC HYPOTHERME		44 (29,3)	23 (29,87)	0,93 (ns)
GIK		0	0	x
CARDIOPLEGIE	Nombre	5 ± 2	5 ± 2	0,07705 (ns)
	Antérograde	148 (98,7)	73 (94,8)	0,18 (ns)
	Rétrograde	137 (91,3)	71 (92,2)	0,82 (ns)
TYPE DE CARDIOPLEGIE	Froid	44 (29,3)	23 (29,9)	0,93 (ns)
	Chaud	106 (70,7)	54 (70,13)	0,93 (ns)
SOLUTION CARDIOPLEGIQUE	Cristalloïde	150 (100)	77 (100)	x
	Custodiol	0	0	x
	Delnido	0	0	x
VOLUME DE CARDIOPLEGIE	(ml)	21 ± 6	24 ± 7	<0,01
HEPARINE TOTALE	(UI)	37 000 ± 11 000	41 000 ± 13 000	0,01741
PROTAMINE TOTALE	(UI)	37 000 ± 8 000	40 000 ± 13 000	0,1506 (ns)
ACIDE TRANEXAMIQUE	(mg)	3 500 ± 1 300	3 600 ± 1 400	0,3198 (ns)

Les moyennes de température du patient, de pression artérielle moyenne et de Pression Veineuse Centrale (PVC) n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes tout au long de la chirurgie.

La fréquence cardiaque des patients dans le groupe syndrome vasoplégique à l'incision ($p < 0,001$), au départ de CEC ($p = 0,01225$) et en fin d'intervention ($p < 0,01$) étaient augmentées.

La FiO₂ était plus élevée dans le groupe syndrome vasoplégique au départ de CEC ($p = 0,01625$) et en fin de CEC ($p = 0,04869$).

L'hématocrite était diminué dans le groupe syndrome vasoplégique à l'incision ($p < 0,01$) et en fin de CEC ($p < 0,01$).

La glycémie en fin d'intervention était significativement inférieure dans le groupe syndrome vasoplégique ($p = 0,0104$) (**Tableau V**).

Tableau V : Constantes per-opératoires

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
TEMPERATURE	Incision	35,6 ± 0,7	35,7 ± 0,7	0,3632 (ns)
	Départ CEC	35,2 ± 0,8	35,2 ± 0,8	0,9002 (ns)
	Fin CEC	36,7 ± 0,9	36,9 ± 0,6	0,4567 (ns)
	Fin intervention (°C)	36,2 ± 0,5	36,1 ± 0,7	0,471 (ns)
FREQUENCE CARDIAQUE	Incision	56 ± 14	63 ± 15	<0,001
	Départ CEC	71 ± 16	76 ± 18	0,01225
	Fin CEC	81 ± 18	82 ± 17	0,3437 (ns)
	Fin intervention (bpm)	79 ± 14	84 ± 12	<0,01
PRESSION ARTERIELLE MOYENNE	Incision	75 ± 14	73 ± 13	0,2772 (ns)
	Départ CEC	66 ± 15	65 ± 14	0,9694 (ns)
	Fin CEC	70 ± 11	69 ± 9	0,3680 (ns)
	Fin intervention (mmHg)	75 ± 10	75 ± 9	0,5415 (ns)
PRESSION VEINEUSE CENTRALE	Incision	9 ± 4	10 ± 5	0,5843 (ns)
	Départ CEC	7 ± 4	7 ± 4	0,1681 (ns)
	Fin CEC	9 ± 4	10 ± 4	0,1493 (ns)
	Fin intervention (mmHg)	13 ± 4	14 ± 5	0,1978 (ns)
FIO₂	Incision	46 ± 10	48 ± 9	0,1677 (ns)
	Départ CEC	46 ± 11	49 ± 12	0,01625
	Fin CEC	55 ± 17	60 ± 16	0,04869
	Fin intervention	52 ± 14	54 ± 15	0,2483 (ns)
HEMATOCRITE	Incision	39,8 ± 5,1	37,9 ± 5,8	<0,01
	Départ CEC	32,6 ± 4,7	32,2 ± 4,9	0,4935 (ns)
	Fin CEC	32,9 ± 4,2	31,2 ± 4,3	<0,01
	Fin intervention (%)	33,4 ± 3,9	32,4 ± 4,3	0,0843 (ns)
GLYCEMIE	Incision	6,5 ± 1,9	6,4 ± 1,6	0,8278 (ns)
	Départ CEC	7,3 ± 1,9	7,2 ± 1,4	0,5968 (ns)
	Fin CEC	8,6 ± 2	8,5 ± 2	0,7057 (ns)
	Fin intervention (mmol/l)	9,1 ± 1,5	6,6 ± 2,3	0,0104

57,2% des patients opérés nécessitaient un traitement vasopresseur par norépinéphrine en post-CEC avec une posologie maximum à $0,44 \pm 0,27 \mu\text{g/kg/min}$ et 15,6% étaient traités par support inotrope avec une posologie maximum de $5,78 \pm 2,56 \mu\text{g/kg/min}$ de dobutamine.

Le traitement per-CEC ($p < 0,001$) et post-CEC ($p < 0,001$) par vasopresseur, tout comme le traitement per-CEC ($p = 0,01$) et post-CEC ($p < 0,001$) par inotrope semblent associés à une augmentation de la fréquence du syndrome vasoplégique (*Tableau VI*).

Tableau VI : Traitements catécholaminergique per-opératoires

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
VASOPRESSEUR	Pré-CEC	87 (53)	56 (65,1)	0,07 (ns)
	Per-CEC	33 (20,1)	37 (43)	<0,001
	Post-CEC	78 (47,6)	65 (75,6)	<0,001
INOTROPE	Pré-CEC	0 (0)	2 (2,3)	0,12 (ns)
	Per-CEC	9 (5,5)	14 (16,3)	0,01
	Post-CEC	12 (7,3)	27 (31,4)	<0,001
EPHEDRINE	Dose totale (mg)	18 ± 12	19 ± 10	0,2908 (ns)
PHENYLEPHRINE	Dose totale (mg)	210 ± 178	271 ± 194	0,06526 (ns)
NOREPINEPHRINE	Durée (min)	73 ± 55	95 ± 63	0,05217 (ns)
	Posologie max (µg/kg/min)	0,40 ± 0,22	0,46 ± 0,29	0,4084 (ns)
DOBUTAMINE	Durée (min)	94 ± 76	100 ± 61	0,3634 (ns)
	Posologie max (µg/kg/min)	4,65 ± 1,58	6,34 ± 2,78	0,05807 (ns)
EPINEPHRINE	Durée (min)	64 ± 65	93 ± 64	0,8958 (ns)
	Posologie max (µg/kg/min)	0,3 ± 0,14	0,49 ± 0,36	0,6852 (ns)
MILRINONE	Durée (min)	110 ± 0	98 ± 16	x
	Posologie max (µg/kg/min)	0,4 ± 0	0,87 ± 0,70	x

Le volume total des apports liquidiens administrés au cours de la chirurgie était en moyenne de 2736 ± 860 ml et le volume moyen traité et retransfusé par le système de récupération de sang autologue CellSaver™ était de 674 ± 671 ml.

Le volume total des apports liquidiens per-opératoire est majoré dans le cadre du syndrome vasoplégique ($p = 0,04436$).

La fréquence des transfusions de plasmas frais congelés (PFC) ($p=0,01$) et de concentrés plaquettaires (CP) ($p=0,01$) est augmentée chez les patients présentant un syndrome vasoplégique, augmentée à la limite de la significativité concernant les concentrés globulaires rouges (CGR) ($p=0,05$). Le nombre de poches transfusées en per-opératoire n'est pas statistiquement différent (*Tableau VII*).

Tableau VII : Apports volumiques per-opératoires

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
VOLUME TOTAL DES APPORTS	(ml)	2601 ± 759	2989 ± 978,9	0,04436
VOLUME TOTAL CELL SAVER	(ml)	657 ± 617	704 ± 763	0,6594 (ns)
CGR PER-OPERATOIRE		134 (81,7)	61 (70,9)	0,05
	Nombre	2 ± 1	3 ± 2	0,763 (ns)
PFC PER-OPERATOIRE		153 (93,3)	71 (82,6)	0,01
	Nombre	2 ± 1	3 ± 1	0,6334 (ns)
CP PER-OPERATOIRE		125 (76,2)	52 (60,5)	0,01
	Nombre	1 ± 1	1 ± 1	0,9307 (ns)

2. Score de risque prédictif de syndrome vasoplégique : pré-opératoire

A. Construction

D'un point de vue de la littérature et/ou des tests statistiques réalisés dans cette étude, les variables candidates à la construction d'un score prédictif de syndrome vasoplégique en pré-opératoire sont : l'âge, le score ASA et l'EuroScore ; la FEVG pré-opératoire ; les antécédents d'hypothyroïdie, d'insuffisance rénale chronique, l'arythmie cardiaque par fibrillation atriale ; le traitement par Levothyrox, antivitamine K, diurétique de l'anse ; la chirurgie mitrale, tricuspidiennne, la plastie valvulaire et la chirurgie en redux.

La variable « EuroScore » est retirée du modèle car 47,6% des données sont manquantes. La variable correspondante au score ASA décrit une majorité d'ASA 3 et est sans effet sur le modèle, nous l'excluons également avec 9,2% de données manquantes.

Les variables correspondantes aux traitements des patients n'ont pas de pertinence clinique et sont trop corrélées aux variables décrivant les antécédents. La variable « ACFA » n'a jamais été mise en évidence dans la littérature et est sans lien physiopathologique démontré, elle n'est pas retenue.

La variable quantitative « FEVG pré-opératoire » a nécessité un recodage en classes puis en variables binaires, le meilleur seuil de prédiction a été fixé statistiquement pour une FEVG pré-opératoire strictement inférieur à 55%. La variable « âge » a été recodé en classes, la médiane à 68 ans et l'analyse statistique nous ont orientés à fixer un seuil de prédiction correspondant à un âge supérieur ou égal à 65 ans.

Les variables retenues pour construire le score de risque prédictif de syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle sont l'âge ≥ 65 ans, la FEVG pré-opératoire $< 55\%$, l'insuffisance rénale chronique, l'hypothyroïdie, la chirurgie valvulaire mitrale et/ou tricuspidiennne, la plastie valvulaire et la chirurgie en redux.

Le score est donc construit sur un set d'entraînement de 199 patients pour lequel aucune donnée n'est manquante. Nous avons déterminé pour chacune de ces variables, leurs coefficients et odds ratio respectifs. (*Tableau VIII-IX*) (*Figure n°3*).

Tableau VIII : Coefficients des variables prédictives de syndrome vasoplégique en pré-opératoire

	Coefficient	IC 95 <	IC 95 >
Age ≥ 65 ans	0,358	-0,2777	1,003
FEVG pré-opératoire < 55%	0,946	0,1736	1,734
IRC	0,8679	-0,4394	2,301
Hypothyroïdie	0,4122	-0,5	1,317
Chirurgie mitrale	1,014	0,1835	1,874
Chirurgie tricuspидienne	1,694	-0,3063	4,718
Plastie valvulaire	0,3207	-0,3912	1,04
Chirurgie redux	1,757	0,116	3,767

Tableau IX : Odds-ratio des variables prédictives de syndrome vasoplégique en pré-opératoire

	Odds-ratio	IC 95 <	IC 95 >
Age ≥ 65 ans	1,43	0,7575	2,726
FEVG pré-opératoire < 55%	2,575	1,19	5,662
IRC	2,382	0,6444	9,986
Hypothyroïdie	1,51	0,6066	3,733
Chirurgie mitrale	2,757	1,201	6,513
Chirurgie tricuspидienne	5,439	0,7362	112
Plastie valvulaire	1,378	0,6762	2,83
Chirurgie redux	5,794	1,123	43,25

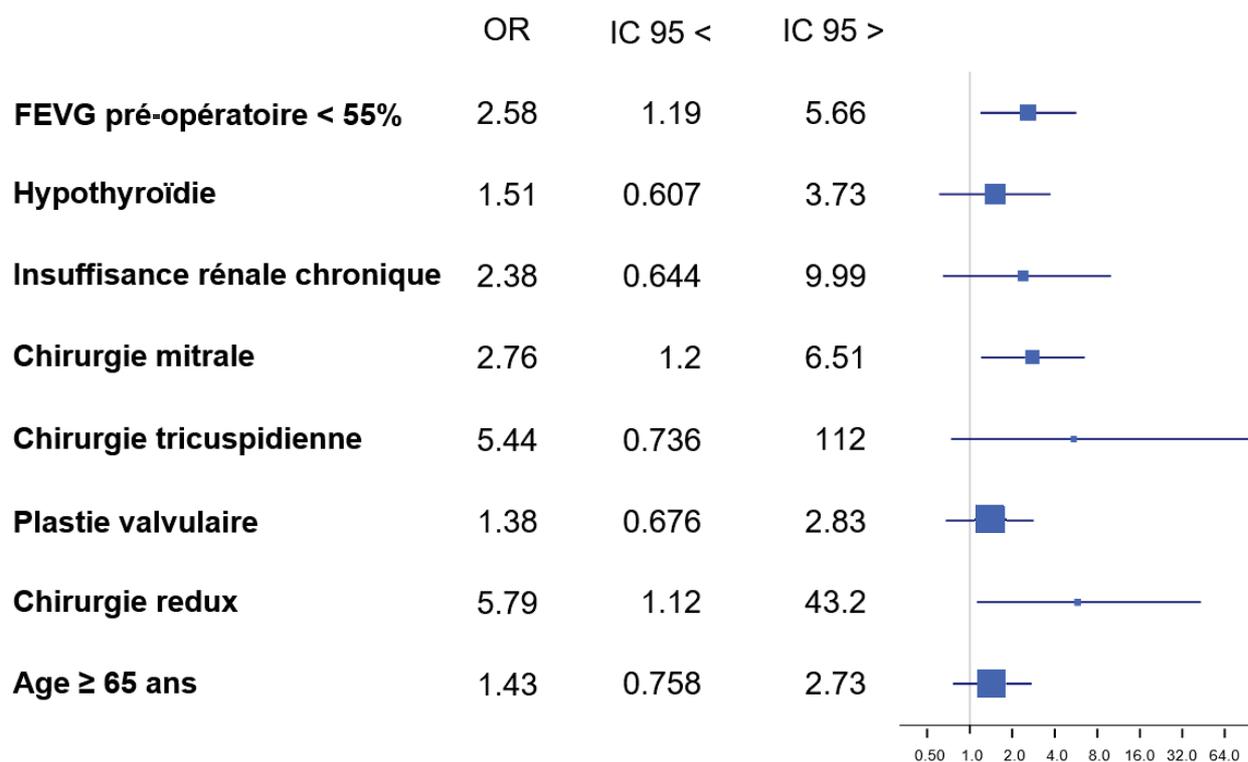


Figure n°3 : Forest Plot des variables prédictives de syndrome vasoplégique en pré-opératoire

L'intérêt de ce score de risque prédictif de syndrome vasoplégique en pré-opératoire est sa réalisation lors de la consultation d'anesthésie.

Il nous a semblé indispensable d'en faciliter l'usage courant en arrondissant chaque coefficient après multiplication par 5. Nous obtenons ainsi la pondération de chaque variable d'intérêt (*Tableau X*).

Tableau X : Arrondi du score pré-opératoire après multiplication des coefficients

	Coefficient x 5	Coefficient arrondi
Age ≥ 65 ans	1,79	2
FEVG pré-opératoire < 55%	4,73	5
IRC	4,34	4
Hypothyroïdie	2,061	2

Chirurgie mitrale	5,071	5
Chirurgie tricuspideenne	8,468	8
Plastie valvulaire	1,603	2
Chirurgie redux	8,784	9

L'analyse statistique met en évidence peu de perte d'informations dans l'arrondi avec une corrélation du score exact et du score arrondi de 0,999 (*Figure n°4-5*).

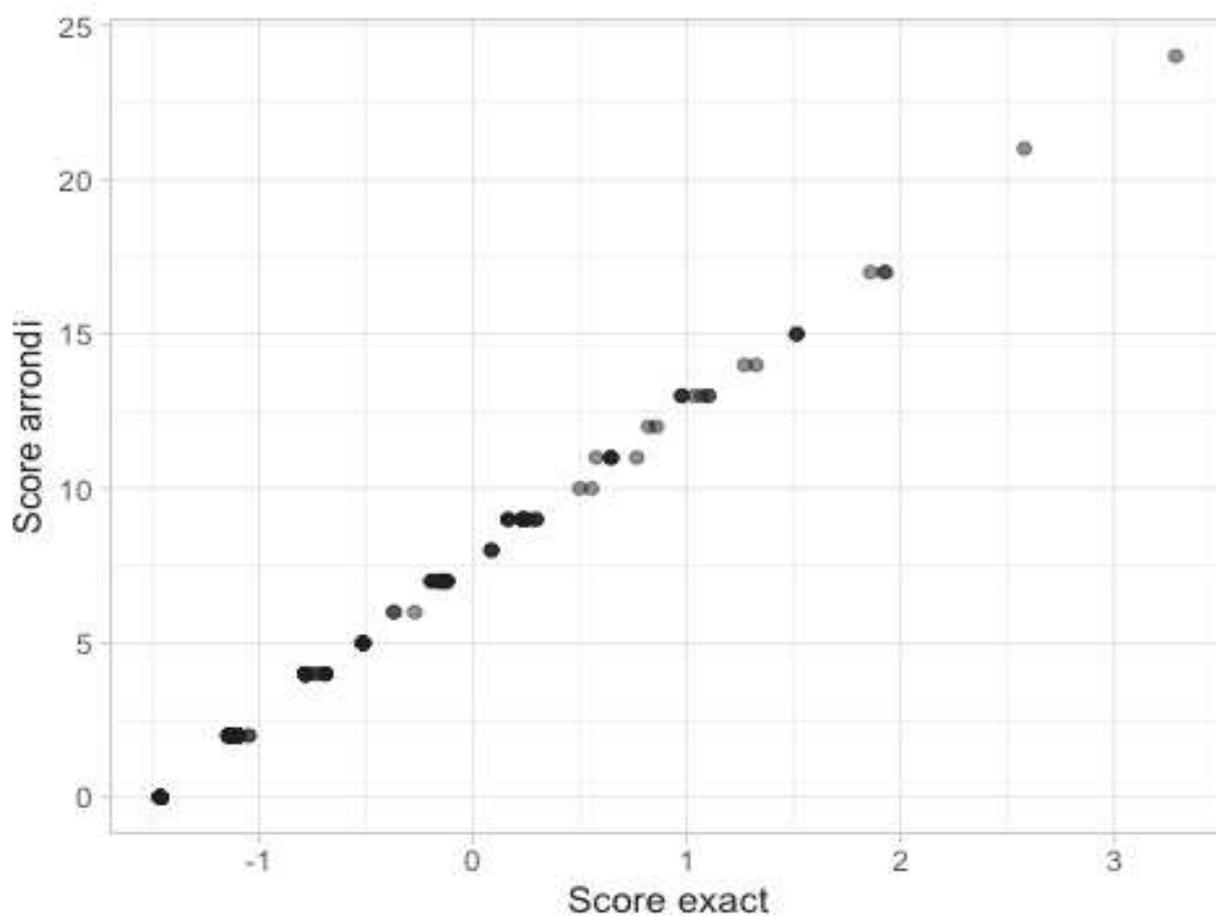


Figure n°4 : Corrélation entre score exact et score arrondi pré-opératoire

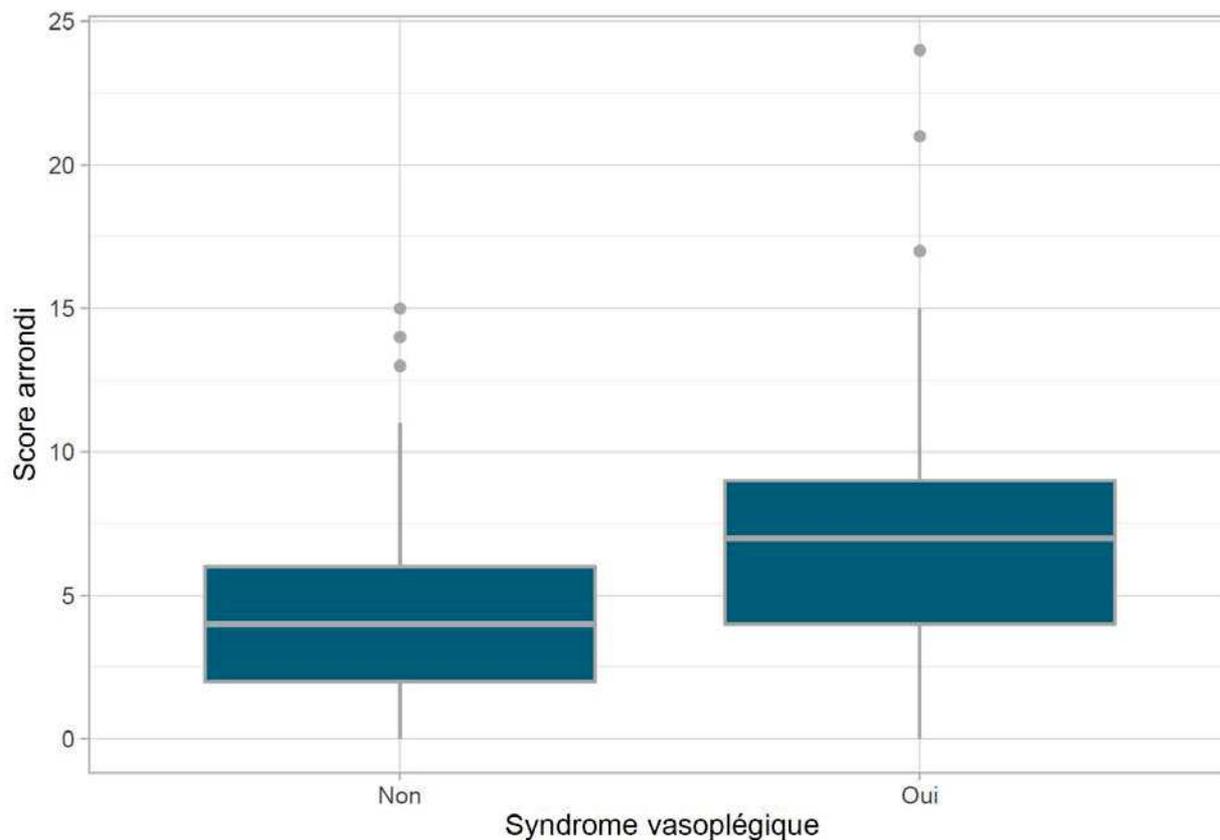


Figure n°5 : Box plot représentant la valeur du score arrondi pré-opératoire en fonction de l'évènement syndrome vasoplégique

La performance globale du score pré-opératoire a été évaluée par courbe ROC pour prédire le risque de développer un syndrome vasoplégique au décours d'une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle.

L'aire sous la courbe (ASC) calculée statistiquement dans le score pré-opératoire est de 0,7152 (IC 95% : 0,6414 – 0,7891) (**Figure n°6**).

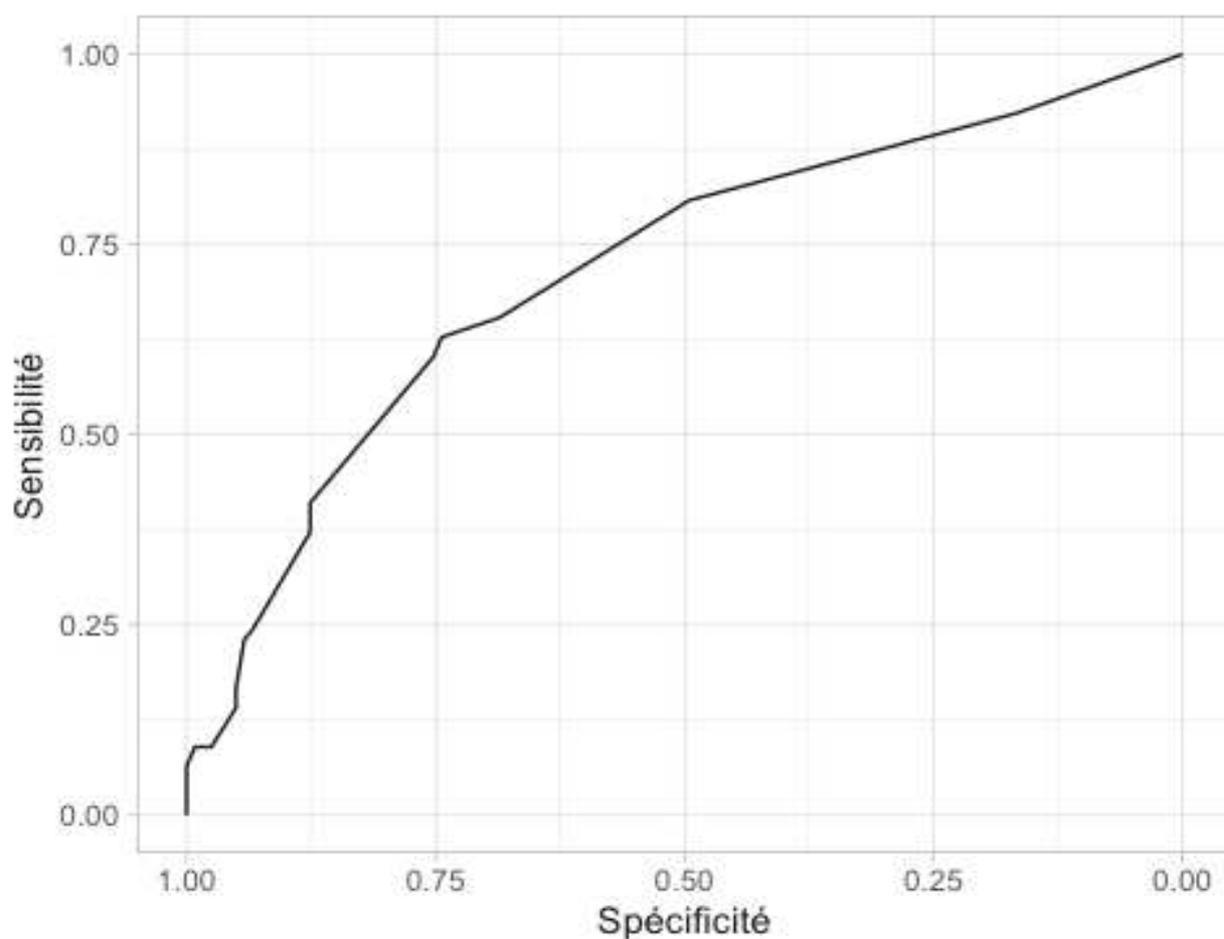


Figure n°6 : Courbe ROC du score pré-opératoire

L'analyse de seuil du score a montré un seuil d'une bonne sensibilité (>80%) pour une valeur < 3, et une bonne spécificité (>75%) tout en conservant des effectifs raisonnables dans chaque groupe pour une valeur > 6,5 (**Tableau XI**).

Tableau XI : Analyse des seuils du score pré-opératoire

Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
-Inf	1	0	0,392	NA
1	0,9231	0,1653	0,4162	0,7692
3	0,8077	0,4959	0,5081	0,8
4,5	0,6538	0,686	0,573	0,7545

5,5	0,6282	0,7438	0,6125	0,7563
6,5	0,6026	0,7521	0,6104	0,7459
7,5	0,4103	0,876	0,6809	0,6974
8,5	0,3718	0,876	0,6591	0,6839
9,5	0,2436	0,9339	0,7037	0,657
10,5	0,2308	0,9421	0,72	0,6552
11,5	0,1667	0,9504	0,6842	0,6389
12,5	0,141	0,9504	0,6471	0,6319
13,5	0,08974	0,9752	0,7	0,6243
14,5	0,08974	0,9917	0,875	0,6283
16	0,0641	1	1	0,6237
19	0,02564	1	1	0,6142
22,5	0,01282	1	1	0,6111
Inf	0	1	NA	0,608

Le choix des seuils est donc fixé statistiquement à 3 et 6,5, permettant de créer 3 groupes :

- 0-2 : risque faible (n=75, 20% d'évènements)
- 4-6 : risque modéré (n=47, 34,4% d'évènements)
- 7-37 : risque élevé (n=77, 61% d'évènements)

La somme totale des points après évaluation de chaque facteur de risque est ainsi associée à une probabilité finale de diagnostic de syndrome vasoplégique que nous classons en probabilité faible (0 - 2 points), modérée (4 - 6 points), élevée (7 – 37 points) (**Figure n°7 – Annexe n°2**).

Variable		Points
Démographique	Age \geq 65 ans	2
	Hypothyroïdie	2
	Insuffisance rénale chronique	4
	FEVG pré-opératoire < 55%	5
Chirurgicale	Mitrale	5
	Tricuspidienne	8
	Plastie valvulaire	2
	Redux	9
Probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique		Total
Faible		0 - 2
Modérée		4 - 6
Élevée		7 - 37

Figure n°7 : Score de risque pré-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique

B. Validation

La validation du score de risque prédictif de syndrome vasoplégique pré-opératoire a été réalisée sur un échantillon de 20% de la cohorte (n=50) avec une incidence décrite de 16% (n=8).

Le seuil à 3 met en évidence une sensibilité à 62,5%. Le seuil à 6,5 est associé à une spécificité de 76,2%. (*Tableau XII*).

Tableau XII : Performance du score pré-opératoire sur l'échantillon de validation

Seuil	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
3	0,625	0,381	0,161	0,842
6,5	0,625	0,762	0,333	0,914

La fréquence d'évènements observés dans chaque groupe est :

- Risque faible : 15,8 % (n=19)
- Risque modéré : 0,0 % (n=16)
- Risque élevé : 33,3% (n=15)

3. Score de risque prédictif de syndrome vasoplégique : post-opératoire

A. Construction

Les variables candidates à la construction du score prédictif de syndrome vasoplégique en post-opératoire immédiat, sont d'une part les mêmes que celles du score pré-opératoire : l'âge, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale chronique, la FEVG pré-opératoire, la chirurgie mitrale, tricuspidiennne, la plastie valvulaire, ou la chirurgie en redux.

Sa réalisation en fin de chirurgie, nous permet de compléter le modèle avec de nouvelles variables statistiquement significatives comme la durée de CEC, le volume et le nombre de cardioplégie, la posologie totale d'héparine administrée en per-opératoire, l'hématocrite à l'incision et en fin de CEC, l'administration de vasopresseur pré-CEC, la transfusion de CGR, de PFC, de CP per-opératoire et leur nombre respectif, mais également deux facteurs de risque mis en évidence qui sont la chirurgie de type urgente ou de l'endocardite.

Contrairement au modèle précédent, les variables « âge » et « FEVG » sont cette fois introduites de manière quantitatives.

La base de données comporte 214 observations complètes et permet ainsi d'effectuer la construction du score sur 171 patients (80%) et sa validation sur 43 patients (20%).

Nous disposons d'un ensemble de variables explicatives permettant de prédire l'évolution vers un syndrome vasoplégique, mais rien ne nous assure que toutes les variables interviennent dans l'explication.

Le Lasso est une méthode statistique de contraction des coefficients de la régression et permet dans ce modèle d'éliminer les variables non prédictives et donc d'éviter le surajustement. Après une première régression, cette méthode nous permet d'éliminer les variables : volume et nombre de cardioplogie, hématicrite à l'incision, administration de CGR ou PFC per-opératoire, le nombre de PFC ou de CP transfusés ainsi que la variable correspondante à la chirurgie en urgence.

Une nouvelle régression Lasso est réalisée après recherche des interactions entre toutes les variables restantes, nous permettant ainsi de sélectionner les variables pertinentes à conserver afin d'éviter là aussi un surajustement. Une régression de type Ridge est finalement appliquée afin de pénaliser le modèle.

Nous obtenons ainsi toutes les variables du modèle ainsi que toutes les interactions qui sont les produits de deux variables, chacune d'entre elles associées à leurs coefficients respectifs (*Tableau XIII-XIV*).

Tableau XIII : Variables et coefficients du score post-opératoire

Variables	Coefficients
Age (ans)	0,00098
Hypothyroïdie	-0,17
Insuffisance rénale chronique	0,38
FEVG pré-opératoire (%)	-0,0057
Chirurgie mitrale	0,24
Chirurgie tricuspидienne	0,21
Plastie valvulaire	0,066
Chirurgie redux	0,48
Chirurgie endocardite	1,1
Vasopresseur pré-CEC	0,25
Durée de CEC (min)	0,0014
Posologie héparine per-opératoire (UI)	1.8e-05
Hématocrite en fin de CEC (%)	-0,025
Transfusion CP per-opératoire	0,14
Nombre de CGR transfusé en per-opératoire	-0,045

Tableau XIV : Interactions de variables et coefficients du score post-opératoire

Interactions de variables	Coefficients
FEVG pré-opératoire x Hématocrite	-0,00026
Hypothyroïdie x Chirurgie mitrale	0,63
Hypothyroïdie x Plastie valvulaire	0,52
Hypothyroïdie x Vasopresseur pré-CEC	0,54
Insuffisance rénale chronique x Vasopresseur pré-CEC	2
Chirurgie mitrale x Chirurgie redux	1,4
Chirurgie mitrale x Posologie héparine per-opératoire	1.2e-05
Chirurgie mitrale x Nombre de CGR transfusé en per-opératoire	0,52
Plastie valvulaire x Durée de CEC	0,003
Age x Posologie héparine per-opératoire	2.3e-07

Chirurgie redux x Durée de CEC	0,004
Chirurgie redux x Posologie héparine per-opératoire	2e-05
Durée de CEC x Posologie héparine per-opératoire	5.4e-08
Posologie héparine per-opératoire x Vasopresseur pré-CEC	9.1e-06
Vasopresseur pré-CEC x Transfusion CP per-opératoire	1.1e-05

La saisie des données de chaque variable du score nous permet d'obtenir un score calculé. La formule statistique du modèle permettant alors, de calculer la probabilité « p » de développer un syndrome vasoplégique en post-opératoire est :

$$p = \frac{e^{score}}{1 + e^{score}}$$

Le score de risque prédictif de la survenue d'un syndrome vasoplégique, réalisable en post-opératoire immédiat de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle, est modélisé sous la forme d'un calculateur (*Figure n°8 – Annexe n°3*), où chaque variable peut être renseignée, qu'elle soit quantitative ou binaire, et où la probabilité prédite de survenue de l'évènement est automatiquement calculée.

Variable		Points
Démographique	Age (ans)	
	Hypothyroïdie ¹	
	Insuffisance rénale chronique ¹	
	FEVG pré-opératoire (%)	
Chirurgicale	Chirurgie mitrale ¹	
	Chirurgie tricuspidienn ¹	
	Plastie valvulaire ¹	
	Chirurgie redux ¹	
	Chirurgie endocardite ¹	
	Vasopresseur pré-CEC ¹	
	Durée de CEC (min)	
	Posologie héparine per-opératoire (UI)	
	Hématocrite en fin de CEC (%)	
	Transfusion CP per-opératoire ¹	
	Nombre de CGR transfusé en per-opératoire (n)	
	Probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique	

Figure n°8 : Score de risque post-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique

La performance globale du score post-opératoire a été évaluée par courbe ROC pour prédire le risque de développer un syndrome vasoplégique.

L'aire sous la courbe calculée statistiquement dans le score post-opératoire est de 0,8483 (IC 95% 0,7811 – 0,9154) (**Figure n°9**).

¹ Variables binaires

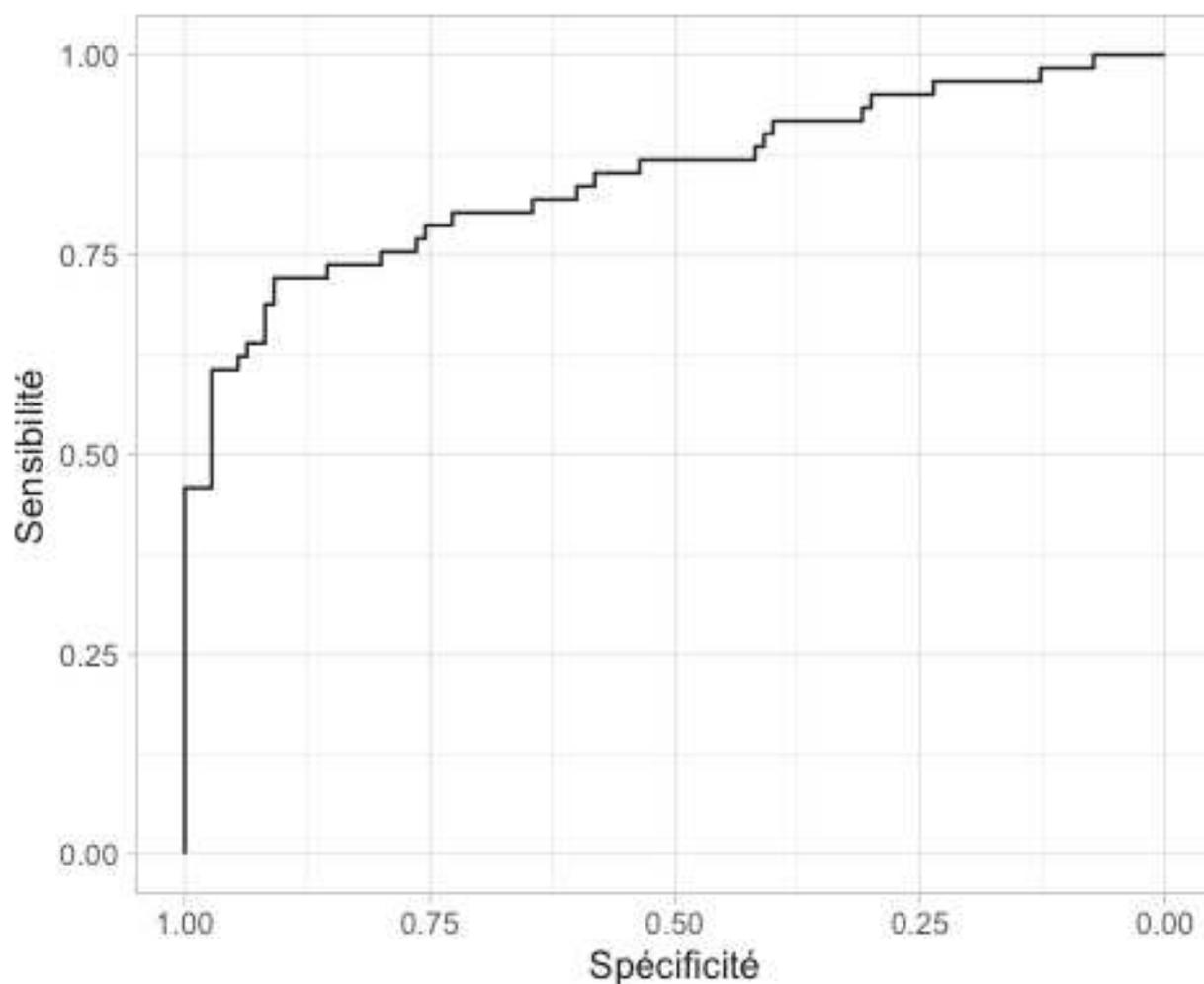


Figure n°9 : Courbe ROC du score post-opératoire

Le seuil de probabilité pour l'analyse des performances du score a été statistiquement fixé à 0,5. L'analyse de ce seuil a montré un seuil d'une sensibilité à 0,639 et une très bonne spécificité à 0,918. Les Valeurs Prédictives Positives et Négatives (VPP, VPN) sont comparables, respectivement à 0,813 et 0,821. La probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique est bien corrélée à la probabilité prédite par le score prédictif post-opératoire (**Figure n°10**).

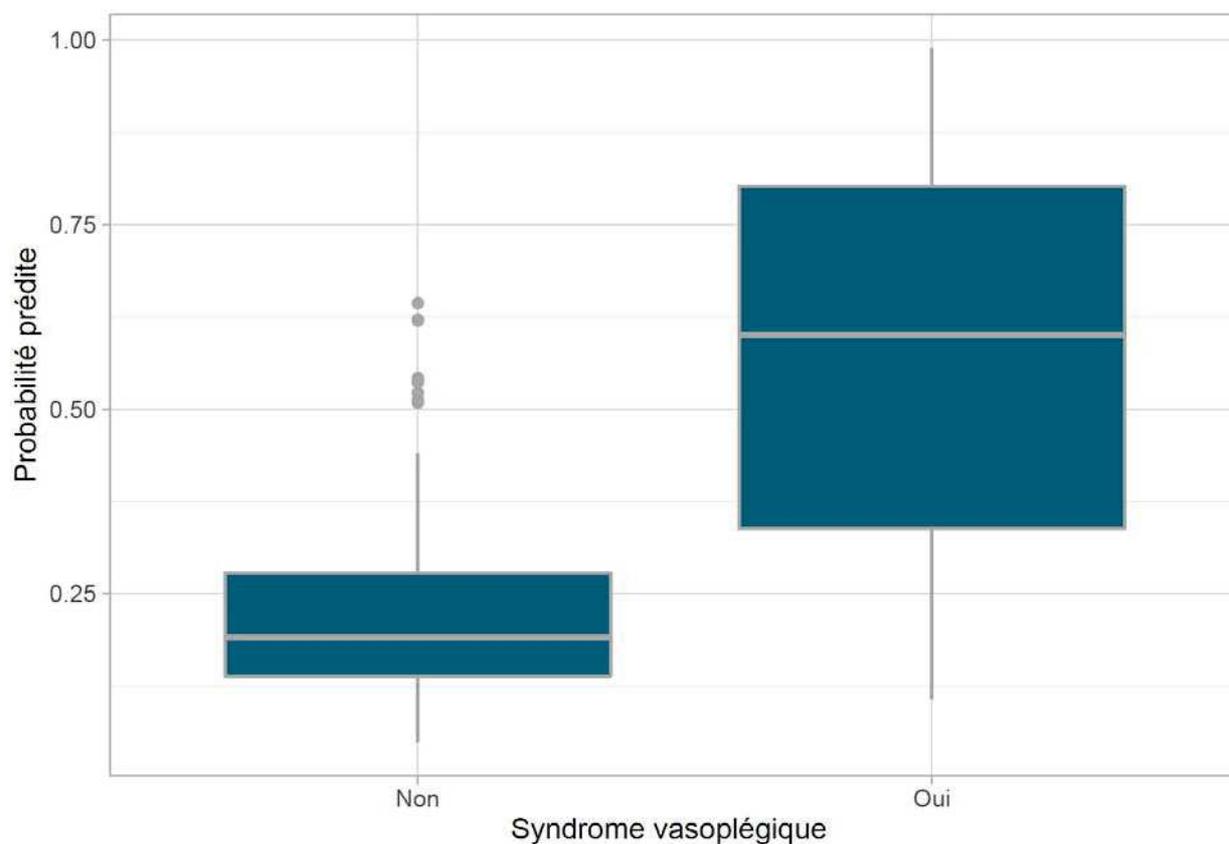


Figure n°10 : Box plot représentant la probabilité prédite de syndrome vasoplégique par le score post-opératoire en fonction de l'évènement syndrome vasoplégique

B. Validation

La validation du score de risque prédictif de syndrome vasoplégique post-opératoire a été réalisée sur un échantillon de 20% des observations complètes (n=43) avec une incidence décrite de 30% (n=13). L'analyse de la répartition de l'échantillon, et de la performance du score post-opératoire après sa réalisation met en évidence une sensibilité à 0,38 et une spécificité à 0,80 (*Tableau XV-XVI*).

Tableau XV : Répartition sur l'échantillon de validation du score post-opératoire

	Syndrome vasoplégique (-)	Syndrome vasoplégique (+)
Probabilité < 0,5	24	8
Probabilité > 0,5	6	5

Tableau XVI : Performance du score post-opératoire sur l'échantillon de validation

Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
0,38	0,80	0,45	0,75

V. DISCUSSION

1. Facteurs de risque

La recherche des facteurs de risque de syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle a fait l'objet de nombreuses études (*Annexe 4*) (4).

Les principaux facteurs de risque indépendants de syndrome vasoplégique qui ont été mis en évidence sont l'administration pré-opératoire de bêtabloquants et d'IEC, l'utilisation d'héparine avant la chirurgie, une FEVG < 35%, les antécédents de dysthyroïdie, une diminution de la pression artérielle moyenne avant départ sous CEC et le type de procédure chirurgicale (2,6,6,19–22).

D'autres facteurs de risque ont également été retrouvés :

- L'EuroScore (4,6)
- La durée de CEC (4,6,19,22)
- La durée de clampage aortique (22)
- La température per et post-CEC (6,19)
- L'hématocrite pré et post-CEC (4,6)
- Le volume de cardioplégie (19)
- L'administration pré-CEC de vasopresseur (6)
- Le traitement post-CEC par Cordarone ou inhibiteur de la phosphodiesterase de type III (7)
- L'insuffisance rénale pré-opératoire (22,23)

Nos protocoles locaux font qu'aucun de nos patients n'a bénéficié de l'administration de bêtabloquants ou d'IEC le jour de la chirurgie programmée. Les patients opérés en urgence n'étaient pas traités par bêtabloquants ou IEC. Nous ne mettons donc pas en évidence ces facteurs de risque indépendants de syndrome vasoplégique pourtant retrouvés dans la littérature.

L'effet vasodilatateur des inhibiteurs de l'enzyme de conversion est bien connu par inhibition du système rénine-angiotensine, avec un rôle important dans les modifications du tonus vasculaire au cours de la période post-opératoire. Si les recommandations de prise en charge nous incitent à suspendre ce traitement 24h avant la chirurgie (24), les résultats des études scientifiques concernant l'administration du traitement par bêtabloquants ou IEC en pré-opératoire divergent.

Pour certaines d'entre elles leur administration majorent l'incidence et la sévérité du syndrome vasoplégique (7) alors que pour d'autres le traitement par bêtabloquants aurait un effet protecteur (23), et l'administration pré-opératoire d'IEC ne serait pas associée à une augmentation de l'incidence du syndrome vasoplégique ou de la mortalité précoce (22).

Plusieurs études mettent en évidence que l'hypertension artérielle serait un facteur protecteur au développement d'une vasoplégie post-opératoire (6). Cela pourrait s'expliquer par le tonus vasomoteur plus élevé chez ces patients.

Parmi les comorbidités de nos patients, nous retrouvons comme facteur de risque de syndrome vasoplégique, l'hypothyroïdie ($p=0,02$). Patarroyo M et al. ont déjà mis en évidence cette variable, en 2012, dans une étude traitant des facteurs de risque pré-opératoire de syndrome vasoplégique chez les patients traités par transplantation cardiaque orthotopique. Après relecture des résultats de dosage de la fonction thyroïdienne dans les 3 mois précédant la transplantation, ils ont démontré que les patients atteints de vasoplégie présentaient plus d'hypothyroïdie, définie par une hormone thyroïdienne augmentée et une T4 diminuée, par rapport aux patients qui n'ont pas développé de vasoplégie (odds ratio [OR] 2.7, 95% CI 1.0 to 7.0, $p=0.04$) (20).

Notre étude semble confirmer l'impact de l'hypothyroïdie dans le développement d'un syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque hors greffe (critère d'exclusion dans notre étude), bien que le faible effectif et le résultat à la limite de la significativité incitent à la prudence.

La physiopathologie de l'impact de l'hypothyroïdie dans la genèse de cette complication post-opératoire reste cependant encore inconnue.

L'insuffisance rénale chronique pré-opératoire ressort également comme facteur de risque dans notre étude ($p=0,01$). Il a déjà été montré qu'un taux sérique de créatinine pré-opératoire plus élevé est un facteur de risque indépendant de syndrome vasoplégique (25).

Il s'avère que les patients présentant une insuffisance rénale chronique ont un taux plus élevé de cytokine pro-inflammatoire associé à des dysfonctions endothéliales. C'est probablement

l'association de cette inflammation chronique combinée à l'inflammation déclenchée par la CEC qui majore le risque de développer un syndrome vasoplégique (26).

Les mécanismes de cause à effet entre un niveau de créatinine pré-opératoire plus élevé et le développement d'un syndrome vasoplégique méritent d'être davantage explorés.

Dans notre étude, le traitement pré-opératoire par héparine ne semble pas être un facteur de risque, pourtant connu, de syndrome vasoplégique. L'anticoagulation par héparine intraveineuse est introduite en pré-opératoire chez les patients souffrants d'angor instable ou d'infarctus du myocarde récent. Ces situations sont souvent responsables d'une réponse inflammatoire marquée qui combinée à la circulation extra-corporelle conduiraient à une diminution du tonus vasculaire et de sa réactivité. Le faible effectif de 14 patients traités par héparine en pré-opératoire reste un frein à la validité de nos résultats. La posologie d'héparine au cours de la CEC semble être un facteur majorant l'incidence du syndrome vasoplégique ($p=0,1741$).

La protamine est utilisée après sevrage de la CEC pour antagoniser l'héparine. Celle-ci a pour effet secondaire une vasodilatation systémique qui pourrait contribuer à la genèse du syndrome vasoplégique (27).

Nous avons observé que l'hypothyroïdie et l'insuffisance rénale chronique sont des facteurs de risque de syndrome vasoplégique, et il est donc cohérent que le traitement chronique par substitution en hormone thyroïdienne ($p=0,01$) et par diurétique de l'anse ($p<0,001$) soit d'une incidence plus élevée chez les patients présentant un syndrome vasoplégique.

En ce qui concerne le type de procédure, nous mettons en évidence que les chirurgies valvulaires mitrales ($p<0,001$), tricuspidiennes ($p=0,01$), de l'endocardite ($p=0,04$), ou la chirurgie

en redux ($p=0,04$) semblent associées à une majoration de la fréquence du syndrome vasoplégique. Prondzinsky R et al. ont mis en évidence qu'un antécédent de chirurgie cardiaque doublait le risque de vasoplégie en post-opératoire (28). Nous ne mettons pas en évidence la chirurgie combinée comme un facteur de risque.

Il a été démontré que la chirurgie valvulaire et le traitement de l'insuffisance cardiaque terminale, de type greffe cardiaque ou assistance ventriculaire, majorent le risque de syndrome vasoplégique par rapport à la chirurgie de pontage (20). La chirurgie vasculaire aortique quant à elle semblerait diminuer ce risque car l'hypothermie serait protectrice. Il est également mis en évidence une incidence plus basse après chirurgie à cœur battant que sous CEC (20).

Notre travail confirme les données de la littérature, en effet un allongement de la durée de CEC ($p<0,001$), du clampage aortique ($p<0,001$) et de ce fait de la durée d'anesthésie ($p<0,01$), semblent être des facteurs de risque de syndrome vasoplégique.

En effet, physiopathologiquement, l'augmentation de la durée de CEC majore la production de médiateurs inflammatoires inducteurs de vasoplégie. Les procédures de pontages aorto-coronariens sont généralement associées à des durées de CEC, de clampage aortique plus courtes et des températures centrales plus élevées que les patients subissant une chirurgie valvulaire ou une procédure combinée. D'une manière concomitante, les patients ayant déjà subi une chirurgie cardiaque bénéficient de procédures allongées par difficultés d'accès au cœur, avec des durées de CEC et de clampage aortique étendues. Fait intéressant, une étude récente de Prondzinsky R et al. a mise en évidence que la procédure chirurgicale est un activateur plus puissant de la réponse pro-inflammatoire que ne l'est la circulation extra-corporelle (28).

Dans notre étude, la FEVG pré-opératoire n'est pas retrouvée comme un facteur de risque indépendant de syndrome vasoplégique ($p=0,06429$). La littérature met en évidence que

l'association entre FEVG abaissée et CEC prolongée augmente la fréquence de dépendance à un traitement vasopresseur en post-opératoire de 74% (23). En outre, l'utilisation péri-opératoire d'inodilatateurs comme le Levosimendan pourrait être la cause d'une diminution de la FEVG dans le syndrome vasoplégique, par une majoration de la diminution des résistances vasculaires périphériques et conséquemment de la pré-charge cardiaque (23).

Nous ne mettons pas en évidence de différence significative de pression artérielle moyenne à l'incision, au départ sous CEC, après sevrage de la CEC ou en fin d'intervention. Nous ne retrouvons pas les résultats de Levin et al. qui avaient constaté que les patients qui présentaient une diminution de la pression artérielle moyenne après le début de la CEC étaient plus susceptibles de devenir vasoplégiques (23,0% vs 16,9%; [OR], 1,26; 95% [IC], 1,12-1,43; $P < 0,001$) (6).

En ce qui concerne les critères démographiques, contrairement à Sun et al. nous ne mettons pas en évidence l'âge ($p=0,07$) et l'IMC ($p=0,2641$) comme facteurs de risque de syndrome vasoplégique (19). L'âge, le sexe, le protocole anesthésique et la FEVG ne sont pas retrouvés dans d'autres études comme facteurs de risque de syndrome vasoplégique (21).

L'étude de l'EuroScore comme facteur de risque n'était pas contributive en raison de nombreuses données manquantes.

Nos résultats ne mettent pas en évidence la température per-CEC comme facteur de risque de syndrome vasoplégique, tout comme l'ont retrouvé d'autres publications (6,19). Les températures relevées à l'incision, au départ sous CEC, après sevrage de la CEC et à la fin de l'intervention n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes.

L'hématocrite à l'incision et en fin de CEC sont statistiquement inférieures chez les patients présentant un syndrome vasoplégique ($p < 0,01$). Levin et al. ont montré que la diminution de l'hématocrite pré-CEC par remplissage vasculaire libéral, et post-CEC par hémodilution sur le priming et la transfusion de produits sanguins non globulaires sont des facteurs de risque de syndrome vasoplégique au décours d'une chirurgie cardiaque (6).

Le type de cardioplégie, son nombre ou la solution cardioplégique administrée ne semblent pas avoir d'incidence quant au développement d'un syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous CEC. Nous mettons cependant en évidence que le volume de cardioplégie semble être un facteur de risque de syndrome vasoplégique ($p < 0,01$), il reste néanmoins corrélé à la durée de CEC (19).

Levin et al. ont démontré que la sévérité et la durée de la diminution de la valeur de la pression artérielle moyenne immédiatement après le début de la CEC peuvent être utilisés comme des facteurs prédictifs des patients qui développeront une vasoplégie dans la période immédiate qui suit le sevrage de la CEC (6). Une administration précoce de vasopresseur avant départ en CEC serait un facteur de risque de développer un syndrome vasoplégique post-opératoire (6).

Dans notre étude, nous mettons en évidence que les traitements per-CEC ($p < 0,001$) et post-CEC ($p < 0,001$) par vasopresseur ($p = 0,01$) ou inotrope ($p < 0,001$) sont associés à une augmentation de l'incidence du syndrome vasoplégique.

La fréquence des transfusions de plasmas frais congelés ($p = 0,01$) et de concentrés plaquettaires ($p = 0,01$) étaient augmentées chez les patients présentant un syndrome vasoplégique, augmentée à la limite de la significativité concernant les concentrés globulaires rouges ($p = 0,05$). Le nombre de poches transfusées en per-opératoire n'était pas statistiquement différente. Dayan et

al. ont mis en évidence que la transfusion sanguine per-opératoire, notamment de concentrés globulaires rouges et de plaquettes est un facteur de risque de syndrome vasoplégique (23).

La transfusion de Produits Sanguins Labiles (PSL) est à l'origine de réactions de type inflammatoires pour la plupart d'entre elles, sans mise en évidence d'un conflit antigène/anticorps. En effet, les leucocytes résiduels, le fer libéré par les globules rouges dans les concentrés érythrocytaires mais aussi les lésions de préparation et de stockage des produits sanguins labiles peuvent se révéler pro-inflammatoires (29). La transfusion plaquettaire reste néanmoins la principale source de manifestations inflammatoires ou allergique en lien avec la physiologie propre des plaquettes, qui leur permettent de sécréter de grandes quantités de médiateurs inflammatoires y compris en dehors de toute stimulation (29).

2. Score de risque prédictif de syndrome vasoplégique

A. Construction

L'établissement des scores de risques prédictifs de syndrome vasoplégique nous a permis de prendre en compte les facteurs démographiques, anesthésiques et chirurgicaux per-opératoires, et de les combiner pour estimer la probabilité globale de développer un syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. L'établissement de tels scores est au cœur de la médecine moderne. En effet, ils permettent dans une optique diagnostique, de s'affranchir de toute omission de variables et de tout raccourci lié à l'expérience clinique.

Notre cohorte de 250 patients nous a contraints à modifier la méthodologie statistique employée pour la construction des scores par rapport à celle prévue dans l'étude multicentrique ISYVACC. En effet, l'approche par réseaux neuronaux artificiels est difficilement applicable aux

cohortes réduites. Notre méthodologie statistique a été construite dans l'objectif d'être la plus performante possible dans l'étude de notre population.

Le développement d'un score a nécessité dans un premier temps l'établissement d'une liste de tous les facteurs de risque associés au syndrome vasoplégique. Cette liste incluait dans notre étude les données démographiques pré-opératoires, ainsi que les données anesthésiques et chirurgicales per-opératoires.

Nous avons veillé à ne pas introduire les variables fortement liées à l'établissement du diagnostic final comme l'administration de norépinéphrine au cours de la circulation extra-corporelle ou après sevrage qui perturberaient alors le modèle en minorant l'impact des autres facteurs de risque. Nous pouvons également noter qu'aucune de nos variables n'est dynamique, en effet il aurait été pertinent d'introduire des variables qui évoluent dans le temps et permettraient d'améliorer les performances de nos scores.

L'analyse statistique, selon un modèle prédictif et non descriptif, nous a permis de déterminer quelles sont les variables significativement associées au diagnostic de syndrome vasoplégique, la force de chaque association, ainsi que les variables qui peuvent être omises de la liste des facteurs de risque. L'objectif a été d'analyser la contribution de chacune de ces variables au diagnostic en présence des autres et non de les interpréter isolément.

Il nous a semblé pertinent de construire deux types de scores :

- Un score prédictif clinique pré-opératoire, aisé et rapide d'utilisation au cours de la consultation d'anesthésie, où chaque variable, si elle est présente chez le patient, est pondérée proportionnellement à son importance et dont la somme totale du score après évaluation de chaque facteur de risque est associée à une probabilité finale de

diagnostic de syndrome vasoplégique avec une gradation en risque faible, modéré ou élevé.

- Un score prédictif per-opératoire, sous une forme d'équation algébrique, où cette dernière permet de calculer la probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique compte tenu des coefficients représentatifs de chaque variable réelle et des interactions de chacun des facteurs de risque retenus dans le modèle. La puissance statistique de ce type de score est majorée par la pondération réelle des variables et améliorée par le nombre de facteur étudié ou encore par sa proximité temporelle avec l'évènement recherché. Son calcul, plus complexe, est grandement facilité par l'emploi d'un calculateur ou d'une application smartphone.

Nous avons décidé de construire les scores avec pour objectif que leur utilisation systématique n'entraîne pas une perte de temps, mais qu'elle apporte une probabilité diagnostique meilleure que celle fournie par l'estimation empirique d'un probable syndrome vasoplégique post-opératoire.

En ce qui concerne :

- Le score prédictif pré-opératoire : le nombre de variable a été optimisé, tout comme le calcul du score. L'objectif étant de rapidement estimer une probabilité de développer un syndrome vasoplégique au décours de la consultation d'anesthésie et d'optimiser la prise en charge per-opératoire. Le score a été conçu dans une optique de stratifier le risque en trois classes : faible, modéré, élevé. Chaque classe a été associée après analyse statistique à une probabilité estimée dans le modèle d'entraînement de développer un syndrome vasoplégique au décours de la chirurgie,

respectivement < 20% pour le risque faible, 20 à 60% dans le risque modéré et > 60% pour le risque élevé.

Ces probabilités estimées, ainsi que les performances calculées du score pré-opératoire nous incitent à penser que le modèle gagnerait en lisibilité et en pertinence avec une stratification en deux classes seulement : risque faible ou risque élevé. En effet, la classe correspondante au risque modéré n'apporte que peu d'intérêt dans l'estimation d'une probabilité de développer un syndrome vasoplégique. La prise en charge des patients ayant pour probabilité modérée la survenue d'un syndrome vasoplégique est non décrite ou définie actuellement.

La méthodologie de construction du score pré-opératoire, dans un objectif de praticité d'emploi lors de la consultation d'anesthésie, nous a conduits à limiter le nombre de variables d'intérêts. Le manque de variable conduit inéluctablement à un manque de variabilité dans les résultats du score et induit un manque de performance.

- Le score prédictif post-opératoire : son application doit se faire idéalement après recueil de toutes les données correspondantes aux variables. Il peut donc être calculé dès le sevrage de la circulation extra-corporelle et son apport diagnostique pourra ainsi bénéficier à la prise en charge du patient avant son transfert en réanimation. Son calcul est cependant plus complexe mais la multiplication des variables permet de majorer ses performances.

Le seuil a été fixé statistiquement à 0,5 (Indice de Youden = 0,56). L'analyse des performances met en évidence une très bonne spécificité à 0,918. De ce fait l'emploi de ce score se fera dans l'optique de mettre en évidence les patients qui ne présenteront probablement pas de syndrome vasoplégique. En effet, certains

facteurs de risque comme l'administration de norépinéphrine au cours de la CEC ($p < 0,001$) ou après son sevrage ($p < 0,001$) sont des variables qui évoqueront fortement l'évolution vers un syndrome vasoplégique en post-opératoire sans nécessité de s'astreindre à calculer ce score. La prise en charge de ces patients sera de toute façon optimisée étant donné l'instabilité hémodynamique déjà présente.

B. Evaluation

Nos scores de risques prédictifs sont effectivement associés à la variable d'intérêt. En effet le risque de développer un syndrome vasoplégique s'élève progressivement à mesure que le score augmente.

Nous avons eu recours à la courbe ROC pour résumer la performance globale du score prédictif. Pour rappel, la courbe ROC permet la mise en relation, pour chacune des valeurs seuils possibles d'un score pouvant définir un résultat « positif », la proportion de résultats positifs chez les malades (sensibilité, en ordonnée), avec la proportion de résultats positifs chez les non-malades (spécificité, en abscisse).

Plus la courbe se rapproche du coin supérieur gauche du graphique, plus la valeur discriminante du score est élevée. A l'inverse, la courbe d'un score de risque sans valeur prédictive suivrait la diagonale allant de l'origine au coin supérieur droit.

L'étude de l'aire sous la courbe ROC permet de résumer la valeur globale du score ; elle vaut 1 pour un test parfait et 0,5 pour un test sans capacité de discrimination. Concrètement, l'aire sous la courbe reflète la probabilité qu'un malade pris au hasard ait un score plus élevé qu'un sujet sain, lui aussi pris au hasard de développer l'évènement attendu.

La performance globale des scores pré-opératoires et post-opératoires ont été évaluées et mettent respectivement en évidence, une aire sous la courbe de 0,7152 (IC 95% 0,7811 – 0,9154) et de 0,8483 (IC 95% : 0,6414 – 0,7891), catégorisant ces scores comme ayant un intérêt diagnostique moyennement informatif ($0,7 \leq \text{ASC} \leq 0,9$) (30).

C. Validation

Nous avons fait le choix d'entreprendre une validation interne à chacun de nos scores prédictifs. Plusieurs méthodes statistiques sont applicables pour éviter que le modèle ne soit excessivement influencé par l'échantillon de patients qui a servi à sa construction. L'approche la plus commune consiste à diviser l'échantillon de patients en deux groupes, de créer le score sur le premier groupe et de le valider à l'aide du deuxième.

La méthodologie retenue, a été celle de construire les scores sur un échantillon aléatoire de 80% de patients de notre cohorte, et de les valider sur les 20% restants.

Lors de l'étape de validation du score de risque prédictif pré-opératoire, seulement 16% des patients ($n=8$) sur les 50 de l'échantillon ont présenté l'évènement comparativement aux 39% retrouvés sur l'échantillon de construction. L'échantillon de validation est assurément trop petit et déséquilibré, en effet aucun évènement n'a été mis en évidence dans le groupe intermédiaire correspondant à une probabilité modérée.

Finalement ces résultats sont en accord avec les fréquences observées dans le set d'entraînement étant donné que la différence de risque est beaucoup plus importante entre le risque faible et modéré qu'entre le risque modéré et élevé.

En ce qui concerne le score post-opératoire, nous observons des similitudes avec le score pré-opératoire. En effet, nous obtenons une très bonne spécificité (92%) mais une mauvaise sensibilité (64%). Ce qui signifie que l'algorithme classe bien les patients qui ne présenteront pas de syndrome vasoplégique. Globalement, le score ne permet pas de prédire précisément quels patients présenteront l'évènement, mais il nous permet de discerner quels sont les patients à risque.

Il semble pertinent que tout score de risque prédictif bénéficie également d'une validation externe. En effet l'association observée entre nos facteurs de risque et le diagnostic de syndrome vasoplégique ne pourrait être qu'un aléa statistique local ou dépendre des particularités propres du groupe de patients à partir duquel le score a été dérivé et de ce fait, être non retrouvé dans un groupe de patients différent.

D'autre part, les cliniciens qui appliqueront le score en situation réelle pourraient l'appliquer avec moins de rigueur ou d'une manière plus incomplète, ne serait-ce que par la complexité et/ou la chronophagie liées à son utilisation, et ainsi fausser sa valeur prédictive réelle.

Il restera également à prouver l'impact de l'utilisation du score de risque prédictif de syndrome vasoplégique sur le comportement des praticiens, ainsi que sur une éventuelle amélioration de la prise en charge des patients par l'étude de marqueurs cliniques et économiques.

C'est avant tout en pratique clinique courante que nos scores diagnostiques sont appelés à être utilisés. Ces scores peuvent être appliqués rapidement en consultation d'anesthésie ou à la fin d'une chirurgie. Il faut toutefois leur éviter une application mécanique et irréfléchie. En effet, l'analyse statistique permettant leurs développements nous a imposé d'écarter des caractéristiques cliniques effectivement liées à un diagnostic de syndrome vasoplégique. Nous sommes conscients que nos scores secondent le jugement du praticien mais ne permettent pas de le remplacer.

3. Forces de l'étude

Notre étude s'est attachée à recueillir des données démographiques et péri-opératoires de 250 patients pris en charge pour chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle soit 1/5^{ème} des patients pris en charge par an pour cette pathologie à Strasbourg. Elle rassemble une population homogène puisque tous les patients inclus étaient pris en charge au bloc opératoire puis transférés en réanimation en post-opératoire immédiat de chirurgie cardiaque.

Aucune étude n'avait encore évalué de manière prospective ces données, a fortiori dans le cadre des pratiques actuelles chirurgicales et d'anesthésie-réanimation.

4. Limites de l'étude

Malgré 250 inclusions, notre effectif reste insuffisant pour conclure et généraliser les résultats de notre travail. Aucun calcul du nombre de sujet nécessaire n'a été effectué localement, nous avons inclus le nombre de patient demandé dans chaque centre dans le cadre du protocole multicentrique ISYVACC.

Néanmoins, cet échantillon de taille modeste est supérieur à ceux des études monocentriques similaires (22,25). Améliorer la significativité des résultats dans le cadre du syndrome vasoplégique nécessite bien évidemment des effectifs de grande envergure ou encore la réalisation d'une méta analyse comme celle publiée en 2019 par Dayan et al. qui comptait un effectif de 30 035 patients dont 1 524 ayant présenté un syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (23).

Notre étude est de type monocentrique, les résultats ne s'appliquent donc qu'à la cohorte Strasbourgeoise. En effet les spécificités locales de prise en charge chirurgicale, ou encore réanimatoire, ne nous permettent pas de généraliser nos résultats. La prise en charge de l'état de choc n'a pas été standardisée dans le cadre de notre étude. Néanmoins, la protocolisation de la prise en charge des complications post-opératoires en réanimation et leurs fréquences limitent le risque d'erreur de diagnostic et d'hétérogénéité thérapeutique.

Les limites de ce travail sont également liées à la présence de données manquantes dans l'analyse des dossiers patients, notamment sur certains paramètres valorisables et mis en évidence dans d'autres études comme l'EuroScore.

L'hétérogénéité des définitions du syndrome vasoplégique dans les différentes publications, mais également les différents seuils de sévérité non différenciés, représentent des limitations dans chacune des études. Il s'agit la plupart du temps d'une définition purement clinique en l'absence de consensus établi à ce jour.

Dans cette étude, le diagnostic a été posé face à une hypotension artérielle persistante malgré optimisation de la volémie, du débit cardiaque, et traitée par plus de 4 h de norépinéphrine à l'admission en réanimation.

Cette définition est celle la plus communément utilisée dans les études sur ce sujet (4,5,22,31). La durée d'exposition de norépinéphrine fixée à plus de 4 heures en post-opératoire permet d'exclure les patients bénéficiant d'un traitement par norépinéphrine de courte durée pour une étiologie autre : comme la sédation excessive, l'hypovolémie post-opératoire en cours de traitement ou dans l'attente d'un monitoring hémodynamique complémentaire. Pour les patients inclus, elle persistait sur une durée moyenne de 29 heures avec une posologie moyenne de 0,18µg/kg/min (*Annexe 5*).

Des définitions plus anciennes du syndrome vasoplégique reposent sur la mesure du débit cardiaque par un cathéter artériel pulmonaire et un calcul des résistances vasculaires.

Sun et al. ont en effet défini ce syndrome en utilisant les critères suivants : une pression artérielle moyenne ≤ 70 mmHg, des résistances vasculaires systémiques indexées ≤ 1400 dynes-s-m².cm⁻⁵, un index cardiaque $\geq 2,5$ l.min⁻¹.m⁻² et une pression veineuse centrale ≥ 10 mmHg. Néanmoins cette définition n'est toujours pas consensuelle, elle ne correspond pas à la pratique clinique courante et nécessite un monitoring hémodynamique invasif ou non invasif par échographie cardiaque transthoracique de manière répétée pour en suivre l'évolution.

Une autre difficulté à définir cette population est de ne pas inclure des patients présentant un syndrome cardiogénique associé au syndrome vasoplégique, d'autant plus que la plupart des inotropes ont un effet vasodilatateur. L'absence de significativité de nos résultats concernant la posologie ($p=0,1505$) et la durée d'administration ($p=0,07737$) de dobutamine après admission de nos patients en réanimation nous conforte quant à cet absence d'erreur de diagnostic et de biais dans notre population (*Annexe 5*).

Il est à noter que la vasoplégie n'est pas la seule cause d'hypotension post-opératoire. Son diagnostic différentiel comprend de nombreux éléments. En effet, l'hypovolémie, la dysfonction ventriculaire gauche et/ou droite, l'ischémie myocardique aiguë, l'arythmie, l'état septique, les complications chirurgicales de type tamponnade, pneumothorax sous tension, drains obstrués, occlusion de pontage, cardioplégie inadéquate, dysfonction de valve, résection ventriculaire majeure sont tous des éléments à rechercher avant de conclure à un syndrome vasoplégique post-opératoire.

5. Validité externe

De nombreuses études ont déjà étudié l'incidence du syndrome vasoplégique après chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle. L'incidence de 34,4% (n=86) de syndrome vasoplégique retrouvée dans cette cohorte Strasbourgeoise de 250 patients correspond aux résultats mis en évidence dans les précédentes publications (1,2).

L'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale chronique, le type de procédure chirurgicale, la durée de circulation extra-corporelle, le volume de cardioplégie, la diminution de l'hématocrite à l'incision et en fin de CEC, et l'incidence de la transfusion de culots globulaires rouges, que nous avons mis en évidence comme facteurs de risque de syndrome vasoplégique sont déjà connus dans la littérature (6,19,20,23,25,28).

Certains facteurs de risque ne sont cependant pas retrouvés comme la FEVG < 35%, la température per-CEC, la variation de pression artérielle moyenne après le début de CEC (6,19,23). L'explication pourrait être celle de l'hétérogénéité de la population incluse dans chaque étude et du nombre de patients inclus. En effet notre protocole excluait les patients pris en charge chirurgicalement pour greffe cardiaque, pose d'assistance cardiaque, ou ceux bénéficiant d'une Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle pré-opératoire.

Les deux principaux facteurs de risque non mis en évidence dans cette étude, alors que connus, sont la prise de bêtabloquants pré-opératoire ou l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion en pré-opératoire (6,21,22). Il s'agit ici d'un protocole local de non-administration qui ne nous permet pas de conclure sur ce point, d'autant plus que par aléa statistique, nos patients pris en charge en urgence n'en possédaient pas dans leur traitement habituel.

6. Perspectives

Ce travail de thèse se base sur les résultats de l'analyse des données de la cohorte Strasbourgeoise de l'étude ISYVACC. Les résultats mis en évidence concernant le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire nous incitent fortement, d'une part à attendre les résultats de la cohorte multicentrique mais également à poursuivre les inclusions locales.

L'augmentation des effectifs de notre population nous permettrait d'améliorer la significativité de nos scores de risques prédictifs de syndrome vasoplégique mais également d'en confirmer leurs validités. L'étude ISYVACC prévoit secondairement un recueil multicentrique de 500 patients supplémentaires qui aura pour objectif, après sa création, une validation externe d'un score de risque prédictif.

N'oublions pas que le syndrome vasoplégique est associé à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire (1,2,8). L'analyse des complications en réanimation au décours d'un syndrome vasoplégique dans cette même cohorte est principalement marquée, premièrement par une augmentation de la durée de ventilation mécanique (5 vs 8h, $p < 0,001$) potentiellement responsable d'une majoration de l'incidence des pneumopathies infectieuses (27,9% vs 8,5%, $p < 0,001$) et secondairement par une augmentation de la fréquence des insuffisances rénales aiguës post-opératoires (44,2 vs 22,6%, $p < 0,001$). Par sa morbidité, le syndrome vasoplégique était responsable d'un allongement de la durée de séjour en réanimation ($7 \pm 17,8$ vs $2,4 \pm 1,6$ j, $p < 0,001$) mais également de la durée d'hospitalisation totale ($14,6 \pm 19,6$ vs $8,6 \pm 5,7$ j, $p < 0,001$). Nous avons également mis en évidence une augmentation de la mortalité à la limite de la significativité dans le groupe syndrome vasoplégique ($p = 0,049$), les résultats doivent cependant être confirmés par les données des autres centres (*Annexe 6*).

Il nous semble donc pertinent de réévaluer ces résultats sur une nouvelle cohorte permettant d'étudier l'impact de nos scores de risques prédictifs de syndrome vasoplégique sur la morbi-mortalité.

Ces scores ont pour objectif l'identification des patients à risque et la mise en place d'une stratégie préventive. Il est donc nécessaire de développer des protocoles de prise en charge, basés sur la stratification du risque de développer un syndrome vasoplégique post-opératoire, afin d'améliorer le pronostic de ces patients par le perfectionnement de la prise en charge chirurgicale, anesthésique et réanimatoire.

En dehors des chirurgies à cœur battant, il existe divers moyens techniques chirurgicaux de réduire l'incidence du syndrome inflammatoire déclenché par la CEC et la chirurgie, néanmoins sans s'y soustraire complètement :

- Les aspirations chirurgicales sont la principale source de stimulation du SIRS. Une diminution de leur fréquence et de leur volume, ou encore la filtration par le système CellSaver™, permet de diminuer les perturbations induites par ce phénomène (32).
- La restriction de la taille des circuits par miniaturisation ou suppression du réservoir de cardiologie, ainsi que l'amélioration de leur biocompatibilité, permettent de minimiser le contact du sang avec l'air ou des surfaces étrangères, et diminuent ainsi la libération de médiateurs inflammatoires (33,34).
- L'hémofiltration per-opératoire, permet de réduire l'excédent liquidien secondaire à la CEC et d'évacuer les protéines inflammatoires hydrosolubles. Elle serait également en faveur d'une réduction de l'œdème interstitiel post-opératoire, des

besoins transfusionnels et de la sévérité du syndrome inflammatoire de réponse systémique (35).

- La normothermie ou l'hypothermie modérée per-CEC permet de diminuer l'incidence des anomalies de la coagulation et la réaction inflammatoire déclenchée par le réchauffement (36).

Il a été démontré que ces améliorations ont un impact sur les complications post-opératoires chez les patients à haut risque chirurgical, mais peu d'influence pour des chirurgies standards chez des patients à faible risque. En dehors du contrôle de la température per-CEC, le rapport bénéfice/coût n'incite pour l'instant pas à l'utilisation routinière de ces améliorations techniques.

Sur le plan de la prise en charge anesthésique, plusieurs pistes d'amélioration sont à explorer :

- L'administration d'aprotinine qui est un inhibiteur non spécifique de nombreuses protéases et qui bloque directement la plasmine, elle permettrait d'inhiber la production de complément, de TNF et de kallikréine responsable en partie du syndrome inflammatoire (37).
- Les statines ont un effet anti-inflammatoire et diminuent la mortalité après pontages aorto-coronariens (38).
- Le bleu de méthylène est pour l'instant réservé aux situations d'hypotension réfractaire, cependant son effet anti-NO possède un effet anti-inflammatoire (39).
- Le maintien d'une stabilité hémodynamique : l'hypoperfusion tissulaire active la libération de cytokines et d'endotoxines, en particulier dans le tube digestif (40).
- Les halogénés et le pré-conditionnement ont la propriété de diminuer l'impact des lésions ischémiques sur la cellule myocardique (41).

Enfin, l'étude des facteurs de risque de syndrome vasoplégique en post-opératoire de chirurgie cardiaque sous CEC a été réalisée dans notre étude après prise en charge péri-opératoire selon un protocole de réhabilitation rapide après chirurgie cardiaque. L'une de ses spécificités est l'administration d'un bolus de 0,1 mg/kg de dexaméthasone après l'induction.

Les corticostéroïdes freinent l'adhésion leucocytaire et réduisent la production de complément et de cytokines résultant d'une atténuation de la réaction inflammatoire et d'une diminution des marqueurs inflammatoires après CEC. Leurs impacts cliniques demeurent cependant incertains.

Diverses revues et méta-analyses ont synthétisé les résultats acquis jusqu'ici. Il semblerait que leur administration permet une amélioration de la stabilité hémodynamique en post-opératoire avec une réduction de l'utilisation de vasopresseur, une diminution de la température post-CEC, mais également plusieurs impacts bénéfiques sur les complications post-opératoire, tels une réduction de l'incidence de fibrillation atriale, un raccourcissement de la durée de ventilation mécanique, une atténuation des complications respiratoires, une diminution du temps de séjour en réanimation et hospitalier sans augmentation du taux d'infection et sans modifier la mortalité, avec pour effets secondaires une majoration des épisodes d'hyperglycémie et de celui des hémorragies digestives (42–45).

Néanmoins les résultats hétérogènes de la littérature récente incitent à la prudence quant à leurs utilisations systématiques ou non protocolisées et la validation de l'impact bénéfique des corticoïdes dans le syndrome vasoplégique est encore en cours de validation.

VI. CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de rechercher les facteurs de risque de syndrome vasoplégique, mais aussi de développer un score prédictif de risque de développer ce syndrome. Aucune étude n'avait évalué de manière prospective ces données, a fortiori dans le cadre des pratiques actuelles chirurgicales et d'anesthésie-réanimation.

L'incidence de syndrome vasoplégique après une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle retrouvée dans cette cohorte Strasbourgeoise de 250 patients correspond aux résultats mis en évidence dans de précédentes études (1,2).

Notre étude a montré que les principaux facteurs de risque de syndrome vasoplégique dans la cohorte Strasbourgeoise étaient les antécédents d'hypothyroïdie (18,6% vs 8,5%, $p=0,02$), d'insuffisance rénale chronique (10,5% vs 2%, $p=0,01$), la chirurgie valvulaire mitrale (29,1% vs 12,8%, $p<0,001$) ou tricuspидienne (7% vs 0,6%, $p=0,01$), les antécédents de chirurgie cardiaque (5,8% vs 1,2%, $p=0,04$) et la durée de circulation extra-corporelle (132min vs 108min, $p<0,001$).

Certains facteurs de risque, comme l'administration pré-opératoire de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, une FEVG $< 35\%$, l'EuroScore, l'utilisation d'héparine avant la chirurgie, la température per et post-CEC ou encore l'hématocrite pré et post-CEC, ne sont pas mis en évidence dans notre travail. Cet état de fait s'explique probablement par l'impact des spécificités locales de prise en charge anesthésiques ou chirurgicales, mais également par un manque de puissance statistique de l'étude d'une cohorte monocentrique.

Nous avons créé un score de risque prédictif de la survenue d'un syndrome vasoplégique pré-opératoire, rapidement réalisable lors de la consultation d'anesthésie permettant de stratifier le risque, où chacune des variables du modèle a été pondérée proportionnellement à son importance.

La performance globale de ce score évaluée par courbe ROC était de 0,7152 (IC 95% : 0,6414 – 0,7891). L'analyse de seuils a montré une sensibilité > 80% pour un risque faible, et une spécificité > 75% dans le cadre d'un risque élevé. Sa validation, dont l'interprétation est à nuancer étant donné qu'aucun évènement n'a été mis en évidence dans le groupe intermédiaire correspondant à une probabilité modérée, met en évidence une sensibilité > 60% pour un risque faible, et une spécificité > 75% pour le risque élevé.

Nous avons également créé un score de risque prédictif, cette fois post-opératoire immédiat, permettant d'estimer une probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique. La puissance statistique de ce second score est majorée par la pondération réelle de chaque variable et améliorée par le nombre de facteur étudié ou encore par sa proximité temporelle avec l'évènement recherché. Son calcul, plus complexe, est grandement facilité par l'emploi d'un calculateur ou d'une application smartphone.

La performance globale de ce score évaluée par courbe ROC était de 0,8483 (IC 95% 0,7811 – 0,9154). L'analyse de seuil de probabilité à 0,5 a montré une sensibilité > 60% et une spécificité > 90%. Sa validation statistique confirme une bonne spécificité > 80%, permettant l'emploi de ce score dans une optique de mise en évidence des patients qui ne présenteront probablement pas de syndrome vasoplégique, et de ce fait de discerner quels sont les patients à risque.

Les scores de risques prédictifs que nous avons construits sont des outils d'aide au diagnostic permettant d'estimer la probabilité de développer un syndrome vasoplégique pour un

patient donné, en utilisant de manière sélective la contribution des données démographiques, anesthésiques et chirurgicales pré et per-opératoires. Leurs développements, leurs validations et la mesure de leurs impacts se doivent de répondre à des standards méthodologiques élevés qui nous seront permis par les résultats de l'étude multicentrique ISYVACC, princeps de ce travail, dont l'effectif total devrait atteindre 3000 patients. La compilation des données multicentriques permettra dans un premier temps de préciser nos résultats avec une meilleure significativité, d'apporter de nouvelles données, mais également dans un second temps d'évaluer et de valider un score de risque prédictif de syndrome vasoplégique.

En gardant en mémoire qu'il persiste des limites induisant une marge d'incertitude quant à la précisions de nos scores, liées notamment à la définition et la physiologie du syndrome vasoplégique, nous conservons pour objectif que leurs utilisations entraineront un bénéfice dans la prise en charge de nos patients. En effet, malgré l'amélioration des pratiques chirurgicales, anesthésiques et réanimatoires, le syndrome vasoplégique reste un élément déterminant dans la morbi-mortalité post-opératoire de chirurgie cardiaque. De ce fait, il était indispensable de développer et d'utiliser un score prédictif du syndrome vasoplégique.

Le service de chirurgie cardiaque du Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg fait partie des centres de transplantation cardiaque et d'implantation d'assistance cardiaque, il serait intéressant de compléter ce travail en s'intéressant à cette population qui n'a pas été incluse. L'incidence du syndrome vasoplégique en post-opératoire de ce type de chirurgie est augmentée et ses complications sont sources de morbi-mortalité surajoutée (2,46). Ce syndrome survient également au décours d'une chirurgie à cœur battant, mais trois fois plus rarement (19). Il est nécessaire de persévérer dans l'étude de ce syndrome dont la physiopathologie, la définition et le traitement ne sont pas encore parfaitement définis.

En conclusion, ces scores, par l'identification des patients à risque et la mise en place d'une stratégie préventive agressive, permettront d'améliorer la prise en charge de nos patients et de réduire l'impact médico-économique majeur de cette complication.

VU

Strasbourg, le 15/09/2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Paul-Michel MERTES



VU et approuvé
Strasbourg, le 17 SEP. 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maieutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



Complications :

AVC/AIT Tble confusionnel/DTS

ACFA TV/FV PM Ins cardiaque gauche Ins cardiaque droite
 HTAP ECSL/ECMO BCPIA OAP Ischémie coronarienne

Intubation prolongée Détresse respiratoire aiguë (VNI/optiflow)
 Réintubation ALI SDRA Embolie pulmonaire

IRA (durée jours/pic) : EER

SIRS Sepsis Etat de choc septique
 Pneumopathie Infection site opératoire Bactériémie Infection urinaire

Cathéter

Germe(s) :

Transfusion en dérivés sanguin (nb): CGR : PFC : Plaquettes :

Choc hémorragique

Ischémie mésentérique/colite ischémique Iléus paralytique Hémorragie digestive

Décès, date :

Durée de séjour en réanimation (jours) :

Durée de séjour à l'hôpital (jours) :

Remarques :

Annexe n°2 : Score de risque pré-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique

Variable		Points
Démographique	Age \geq 65 ans	2
	Hypothyroïdie	2
	Insuffisance rénale chronique	4
	FEVG pré-opératoire < 55%	5
Chirurgicale	Mitrale	5
	Tricuspidienne	8
	Plastie valvulaire	2
	Redux	9
Probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique		Total
Faible		0 - 2
Modérée		4 - 6
Élevée		7 - 37

Annexe n°3 : Score de risque post-opératoire prédictif de syndrome vasoplégique

Variable		Points
Démographique	Age (ans)	
	Hypothyroïdie ²	
	Insuffisance rénale chronique ¹	
	FEVG pré-opératoire (%)	
Chirurgicale	Chirurgie mitrale ¹	
	Chirurgie tricuspидienne ¹	
	Plastie valvulaire ¹	
	Chirurgie redux ¹	
	Chirurgie endocardite ¹	
	Vasopresseur pré-CEC ¹	
	Durée de CEC (min)	
	Posologie héparine per-opératoire (UI)	
	Hématocrite en fin de CEC (%)	
	Transfusion CP per-opératoire ¹	
	Nombre de CGR transfusé en per-opératoire (n)	
	Probabilité de survenue d'un syndrome vasoplégique	

² Variables binaires

Annexe n°4 : Résumé des caractéristiques des études cliniques portant sur l'incidence et les facteurs de risque du syndrome vasoplégique (4)

Study	No. patients	Types of surgery	Incidence of VS (%)	Risk factors	OR	95% CI	P
Byrne et al	147	OHT	19	Preoperative use of intravenous heparin	2.8	1.0–7.4	0.039
Levin et al	2823	CABG	20.4	Body surface area	7	0.98–50	0.052
				Decline in mean arterial pressure	1.26	1.12–1.43	0.001
				Procedure type ^a	1.38	1.30–1.46	0.001
				Length of CPB	1.15	1.11–1.19	0.001
Kortekaas et al	40	Mitral valve surgery	37	Heart failure treatment	1.31	1.03–1.67	0.028
				Other	1.37	1.04–1.80	0.026
				Preop B blocker or ACIE			
Kerbaul et al	35	Aortic valve replacement	20	Pre-existing endothelial cell activation reflected by higher baseline			
				(1). von Willebrand factor propeptide	NR	NR	0.0001
Nee et al	86	CABG	19.8	(2). sP-selectin level			0.006
				Endogenous adenosine release	NR	NR	0.001
Sun et al	629	CABG	11.7	Adenosine levels	NR	NR	<0.05
				IMA levels			<0.05
				Preoperative EF <35%	3.59	1.54–8.35	0.001
Patarroyo et al	311	OHT	11	On pump (vs. off-pump CABG)	2.33	0.94–5.78	0.07
				Aortic aneurysm or dissection, myxoma resection surgery	1.10	1.02–1.19	0.01
Colson et al	64	CABG	15.6	History of thyroid disease	2.7	1.0–7.0	0.04
				VAD before transplant	2.8	1.07–7.4	0.03
Carrel et al	800	CABG and/or valve surgery	21.9	High copeptin plasma concentration	NR	0.78–0.94	0.001
				Low AVP concentrations			0.01
Kao et al	47	OHT	24.5	Temperature, duration of CPB, total, reduced left ventricular function and preoperative treatment with (ACE) inhibitors	NR	NR	NR
				Elevated preoperative recipient serum creatinine level	NR	NR	0.02
Mekontso-Dessap et al	108	Isolated CABG	33	Body height	NR	NR	0.01
				Preoperative intravenous heparin	2.78	1.22–6.37	0.01
				ACE inhibitors	2.26	1.01–5.49	0.04

ACE, angiotensin-converting enzyme; ACP, adenosine plasma concentration; CABG, coronary artery bypass grafting; IMA, ischemia-modified albumin; OHT, orthotopic heart transplant; OR, odds ratio; VAD, ventricular assist device.

^a Procedure types: valve vs. CABG-1.5 (1.16–1.99) 0.002; aortic graft/repair vs. CABG-0.48 (0.29–0.78) 0.003; heart failure treatment vs. CABG-2.04 (1.07–3.90) 0.031; reoperation vs. CABG-0.48 (0.18–1.27) 0.138; other vs. CABG-1.37 (0.95–1.98) 0.026.

Annexe n°5 : Traitement catécholaminergique en réanimation

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
CATECHOLAMINES		22 (13,41)	86 (100)	<0,001
NOREPINEPHRINE	Durée (h)	2,3 ± 0,9	29,5 ± 23,4	<0,001
	Posologie max (µg/kg/min)	0,15 ± 0,35	0,18 ± 0,16	<0,01
DOBUTAMINE	Durée (h)	38,9 ± 49,6	48,4 ± 30,4	0,07737
	Posologie max (µg/kg/min)	4,9 ± 2,13	6,33 ± 2,56	(ns) 0,1505 (ns)
EPINEPHRINE	Durée (h)	0,1 ± 0	37,6 ± 39,1	x
	Posologie max (µg/kg/min)	*	0,23 ± 0,13	x
MILRINONE	Durée (h)	26 ± 0	15 ± 1,4	x
	Posologie max (µg/kg/min)	0,3 ± 0	0,3 ± 0,28	x

Annexe n°6 : Complications post-opératoires et durée de séjour en réanimation

		SYNDROME VASOPLEGIQUE (-) N = 164	SYNDROME VASOPLEGIQUE (+) N = 86	p
AVC/AIT		3 (1,8)	3 (3,5)	0,42 (ns)
TROUBLES CONFUSIONNELS		3 (1,8)	9 (10,5)	<0,001
ACFA		22 (13,4)	19 (22,1)	0,10 (ns)
TV/FV		2 (1,2)	2 (2,3)	0,61 (ns)
PACE MAKER		16 (9,8)	16 (18,6)	0,05
ICG		3 (1,8)	15 (17,4)	<0,001
ICD		1 (0,6)	5 (5,8)	0,02
ECMO		1 (0,6)	2 (2,3)	0,27 (ns)
ISCHEMIE CORONARIENNE		0 (0)	0 (0)	x
OAP		8 (4,9)	4 (4,6)	1,00 (ns)
DETRESSE RESPIRATOIRE AIGUE		19 (11,6)	21 (24,4)	0,01
EMBOLIE PULMONAIRE		0 (0)	1 (1,2)	0,34 (ns)
SDRA		0 (0)	1 (1,2)	0,34 (ns)
REINTUBATION		1 (0,6)	5 (5,8)	0,02
INTUBATION PROLONGEE		3 (1,8)	15 (17,4)	<0,001
DUREE INTUBATION MOYENNE	(h)	6,3 ± 5,3	23,7 ± 50,2	<0,001
DUREE INTUBATION MEDIANE	(h)	5 [Q1=4 ; Q3=7]	8 [Q1=5 ; Q3=18,75]	<0,001
IRA		37 (22,6)	38 (44,2)	<0,001
EER		1 (0,6)	7 (8,1)	<0,001
SEPSIS		14 (8,5)	28 (32,6)	<0,001
ETAT DE CHOC SEPTIQUE		0 (0)	2 (2,3)	0,12 (ns)
PNEUMOPATHIE		14 (8,5)	24 (27,9)	<0,001
INFECTION DE CATHETER		0 (0)	0 (0)	x
INFECTION DU SITE OPERATOIRE		0 (0)	2 (2,3)	0,12 (ns)
INFECTION URINAIRE		0 (0)	1 (1,2)	0,34 (ns)
BACTERIEMIE		0 (0)	2 (2,3)	0,12 (ns)
ISCHEMIE MESENTERIQUE OU COLITE ISCHEMIQUE		1 (0,6)	2 (2,3)	0,27 (ns)
HEMORRAGIE DIGESTIVE		0 (0)	3 (3,5)	0,04
CHOC HEMORRAGIQUE		9 (5,5)	6 (7)	0,64 (ns)
TRANSFUSION PSL		25 (15,2)	28 (32,6)	<0,001
TRANSFUSION CGR		23 (14)	25 (29,1)	<0,001
TRANSFUSION PFC	Nombre	2,5 ± 2,1	5,6 ± 7,3	0,1484 (ns)
TRANSFUSION CP	Nombre	18 (11)	11 (12,8)	0,79 (ns)
TRANSFUSION CP	Nombre	2,7 ± 3,3	2,7 ± 1,4	0,21 (ns)
TRANSFUSION CP	Nombre	15 (9,2)	15 (17,4)	0,06 (ns)
DUREE SEJOUR EN REANIMATION	(j)	1,9 ± 2,6	2 ± 1,3	0,3227 (ns)
DUREE SEJOUR EN REANIMATION	(j)	2,4 ± 1,6	7 ± 17,8	<0,001
DUREE DE SEJOUR POST REANIMATION	(j)	6,3 ± 5,6	7,9 ± 8,2	0,078 (ns)
DUREE DE SEJOUR A L'HOPITAL	(j)	8,6 ± 5,7	14,6 ± 19,6	< 0,001
DECES		2 (1,2)	5 (5,8)	0,049
Durée séjour moyenne	(j)	27 ± 22,6	49,6 ± 64,4	1 (ns)
Durée séjour médiane	(j)	27 [Q1=19 ; Q3=35]	20 [Q1=10 ; Q3=49]	1 (ns)

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, et al. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 1998;116(6):973-80.
2. Byrne JG, Leacche M, Paul S, Mihaljevic T, Rawn JD, Shernan SK, et al. Risk factors and outcomes for « vasoplegia syndrome » following cardiac transplantation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* mars 2004;25(3):327-32.
3. Mongero LB, Beck JR, éditeurs. *On Bypass: Advanced Perfusion Techniques* [Internet]. Humana Press; 2008 [cité 3 sept 2020]. (Current Cardiac Surgery). Disponible sur: <https://www.springer.com/gp/book/9781588296368>
4. Omar S, Zedan A, Nugent K. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment. *Am J Med Sci.* janv 2015;349(1):80-8.
5. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia During Cardiac Surgery: Current Concepts and Management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2010;22(2):140-4.
6. Levin MA, Lin H-M, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation.* 27 oct 2009;120(17):1664-71.
7. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg.* févr 2007;83(2):715-23.
8. Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* juin 2015;29(2):113-23.
9. Landry DW, Oliver JA. The Pathogenesis of Vasodilatory Shock. Epstein FH, éditeur. *N Engl J Med.* 23 août 2001;345(8):588-95.
10. Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock*: *Crit Care Med.* mars 2002;30(3):497-500.
11. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* mai 2000;405(6785):458-62.
12. Shaefi S, Mittel A, Klick J, Evans A, Ivascu NS, Gutsche J, et al. Vasoplegia After Cardiovascular Procedures—Pathophysiology and Targeted Therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* avr 2018;32(2):1013-22.
13. Hennein HA. Inflammation After Cardiopulmonary Bypass: Therapy for the Postpump Syndrome. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* sept 2001;5(3):236-55.
14. Elahi MM, Yui M, Matata BM. Significance of Oxidants and Inflammatory Mediators in Blood of Patients Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* juin 2008;22(3):455-67.
15. Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, et al. Humoral Immune Response During Coronary Artery Bypass Grafting : A Comparison of Limited Approach, « Off-Pump » Technique, and Conventional Cardiopulmonary Bypass. *Circulation.* 7 nov 2000;102(Supplement 3):III-95-III-100.
16. Ercan A, Karal IH, Gurbuz O, Kumtepe G, Onder T, Saba D. A comparison of off-pump and on-pump coronary bypass surgery in patients with low EuroSCORE. *J Cardiothorac Surg.* déc 2014;9(1):105.

17. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol.* févr 2015;32(2):88-105.
18. Guinot P-G, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* mai 2017;43(5):643-51.
19. Sun X, Zhang L, Hill PC, Lowery R, Lee AT, Molyneaux RE, et al. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* oct 2008;34(4):820-5.
20. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WHW, et al. Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant.* mars 2012;31(3):282-7.
21. Carrel T, Englberger L, Mohacsi P, Neidhart P, Schmidli J. Low Systemic Vascular Resistance After Cardiopulmonary Bypass: Incidence, Etiology, and Clinical Importance. *J Card Surg.* sept 2000;15(5):347-53.
22. Mekontso-Dessap A, Houël R, Soustelle C, Kirsch M, Thébert D, Loisanse DY. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* mai 2001;71(5):1428-32.
23. Dayan V, Cal R, Giangrossi F. Risk factors for vasoplegia after cardiac surgery: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 01 2019;28(6):838-44.
24. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology.* janv 2017;126(1):16-27.
25. Kao C-H, Lin C-Y, Lu C-W, Tsai Y-T, Lee C-Y, Lin Y-C, et al. Vasoplegia Syndrome is Not Associated with Higher Mortality Rate after Heart Transplant. *Acta Cardiol Sin.* :8.
26. Bolton CH, Downs LG, Victory JGG, Dwight JF, Tomson CRV, Mackness MI, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant.* 1 juin 2001;16(6):1189-97.
27. Del Duca D, Sheth SS, Clarke AE, Lachapelle KJ, Ergina PL. Use of Methylene Blue for Catecholamine-Refractory Vasoplegia from Protamine and Aprotinin. *Ann Thorac Surg.* févr 2009;87(2):640-2.
28. Prondzinsky R, Knüpfer A, Loppnow H, Redling F, Lehmann DW, Stabenow I, et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 2005;129(4):760-6.
29. Garraud O, Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Pozzetto B, Muller J-Y. Transfusion sanguine et inflammation. *Transfus Clin Biol.* mai 2013;20(2):231-8.
30. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. La courbe ROC (receiver operating characteristic) : principes et principales applications en biologie clinique. *Ann Biol Clin.* 2005;63:10.
31. Chemmalakuzhy J, Costanzo MR, Meyer P, Piccione W, Kao W, Winkel E, et al. Hypotension, acidosis, and vasodilatation syndrome post-heart transplant: prognostic variables and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* oct 2001;20(10):1075-83.

32. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The Efficacy of an Intraoperative Cell Saver During Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Trials: *Anesth Analg.* août 2009;109(2):320-30.
33. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Monaco F, Crivellari M, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* mai 2010;139(5):1162-9.
34. Svenmarker S, Häggmark S, Jansson E, Lindholm R, Appelblad M, Sandström E, et al. Use of Heparin-bonded Circuits in Cardiopulmonary Bypass Improves Clinical Outcome. *Scand Cardiovasc J.* janv 2002;36(4):241-6.
35. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified Ultrafiltration Reduces Morbidity After Adult Cardiac Operations: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 18 sept 2001;104(suppl 1):I-253-I-259.
36. Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Masai T, Ichikawa H, Matsuda H. Effect of Cardiopulmonary Bypass Under Tepid Temperature on Inflammatory Reactions. *Ann Thorac Surg.* juill 1997;64(1):124-8.
37. Warltier DC, Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology.* juill 2002;97(1):215-52.
38. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery. *N Engl J Med.* 5 mai 2016;374(18):1744-53.
39. Lavigne D. Vasopressin and Methylene Blue: Alternate Therapies in Vasodilatory Shock. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* sept 2010;14(3):186-9.
40. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Joseph P, Blanc P, Chiari P, et al. Complications digestives sévères après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. *Can J Anesth Can Anesth.* févr 1999;46(2):114-21.
41. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, Wendt D, Gedik N, Pasa S, et al. Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet.* août 2013;382(9892):597-604.
42. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, et al. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 7 nov 2012;308(17):1761-7.
43. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, et al. Corticosteroids for the Prevention of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 11 avr 2007;297(14):1562.
44. Murphy GS, Whitlock RP, Gutsche JT, Augoustides JGT. Steroids for Adult Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass: Update on Dose and Key Randomized Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* oct 2013;27(5):1053-9.
45. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H. Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilation after warm heart surgery. *Circulation.* 1 nov 1995;92(9 Suppl):II347-353.
46. de Waal EEC, van Zaane B, van der Schoot MM, Huisman A, Ramjankhan F, van Klei WA, et al. Vasoplegia after implantation of a continuous flow left ventricular assist device: incidence, outcomes and predictors. *BMC Anesthesiol.* 08 2018;18(1):185.

Université

de Strasbourg



**Faculté
de médecine**

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Nom : **ALBRECHT**

Prénom : **Joris**

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.

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

Signature originale :

A Strasbourg, le 22 Octobre 2020

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Albrecht', written over a horizontal line.