

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 2020-2021

N° 176

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention DES d'Anesthésie-Réanimation

PAR

Nom et prénoms : DUPLUS Mathieu, Louis

Date et lieu de naissance : 21/04/1993, Beaune

**Étude des modifications de l'hémostase et des multimères de facteur von
Willebrand en peropératoire et postopératoire précoce de la mise en place
d'une assistance circulatoire mécanique**

Président de thèse : Monsieur COLLANGE Olivier, Professeur

Directeur de thèse : Monsieur TACQUARD Charles, Docteur



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

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

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

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

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

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

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 Plastique et Maxillo-faciale / 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
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie 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
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 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 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	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• 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 d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / 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 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	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
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
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 / ICANS	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	NRP6 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
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• 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	NRP6 CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence 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 - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
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
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 II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (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	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01	Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Haute-pierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 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	RP6 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 CS	• 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 - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	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 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 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 Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
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 RÍCCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	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 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard 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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
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 - Service de Santé Publique / 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	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 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 Pédopsychiatrie ; 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 CS	• 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 / NHC	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 / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• 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	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
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	• 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 réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP6 CS	• 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 surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

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

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 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 Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
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 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 Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
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 de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / 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
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
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 / IGBMC	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	CS	• 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)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
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 Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
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 - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
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 Hautepierre	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
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 Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	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 Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER 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 Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
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)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
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 - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	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
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
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schittigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie 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 Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	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

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)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

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 BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		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	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

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 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

Lc

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

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
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
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - 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'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

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

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

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

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

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

- Au docteur Charles Tacquard, merci de m'avoir proposé de travailler avec toi, de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagné tout au long de cette épreuve. Merci de m'avoir aidé, plus qu'activement, dans l'organisation de l'étude et dans la rédaction de ce papier. Merci pour la transmission de ton savoir médical qui, par ta rigueur, en fait son excellence. Merci d'avoir fait preuve de patience car je sais que ce n'est pas toujours simple avec moi ! Ce travail avec toi ne m'a pas seulement permis d'écrire une thèse mais a éveillé ma curiosité et mon intérêt pour la recherche, j'espère pouvoir poursuivre avec toi la suite de ce travail.
- À Monsieur le Professeur Collange, pour avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour ta pédagogie et ton envie de transmettre, même au beau milieu de la nuit en réanimation. Merci pour l'humanité et la part de sympathie que tu arrives à distribuer dans ton service. Merci de nous challenger en nous demandant de te tutoyer et de t'appeler Olivier. Je l'avoue à demi-mots mais j'avais initialement écrit mes phrases avec « vous ». Merci pour l'allégorie du tuyau d'arrosage.
- À Monsieur le Professeur Kindo qui me fait l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour votre place centrale dans la chirurgie des assistances circulatoires mécaniques strasbourgeoises. Merci pour l'originalité de votre playlist au bloc opératoire avec une coordination parfois étonnante avec les temps opératoires.
- À Madame la Docteur Grunebaum, merci de me faire l'honneur de juger de mon travail. Merci de toujours nous éclairer de votre expertise avec gentillesse et entraide lors de nos nombreuses demandes d'avis d'hémostase. Merci de votre

patience quand nous éprouvons des difficultés à retenir l'ensemble des voies de la coagulation et des conséquences cliniques de celles-ci.

- À la réanimation médicale du CHU de Dijon qui m'a fait découvrir cette magnifique spécialité par le côté obscur et m'a poussé à la choisir lors des ECNs.
- À l'équipe d'anesthésie du centre Paul Strauss. Tous les internes savent à quel point un premier stage est marquant et primordial dans notre formation et d'autant plus en anesthésie. Une équipe incroyable de bienveillance qui a su m'accueillir et me faire découvrir l'anesthésie (et oui car je n'avais jamais fait d'anesthésie avant de choisir cette spécialité). Premières voies veineuses, premières intubations, premières anesthésies, premières responsabilités, premières consultations, premières... Merci encore pour tout ça.
- À l'équipe de SMUR de Strasbourg, merci de m'avoir accompagné lors de mes premières gardes en tant que jeune interne et de l'avoir très bien fait. Merci de m'avoir transmis le goût du vite mais bien. Merci, pour l'ensemble des contacts que j'ai pu lier et des expériences que j'ai pu vivre.
- À l'équipe de réanimation médicale de Mulhouse. Premiers pas en tant qu'interne dans une réanimation. Service plébiscité par les internes grâce à vos compétences mais aussi grâce à l'ambiance générale du service qui se maintient malgré les années. Un réel bravo pour ça. Merci à vous de m'avoir laissé gérer mon premier arrêt cardio respiratoire, seul comme un grand, avec tout de même un regard discret et protecteur sur mes prescriptions. Merci de m'avoir appris que le temps personnel en dehors du monde médical était essentiel. Merci de m'avoir fait confiance pour mes premières gardes de sénior. J'en transpire encore.

- À l'équipe de pédiatrie de Haute-pierre, merci de m'avoir réappris l'anesthésie avec la gestion des bouts de choux, des bambins, des « tu es trop mignon toi », des « olala les joues à croquer » ... le monde des bisounours sous gaz hilarants.
- À l'équipe de gynécologie d'Haute-pierre et du CMCO, grâce à vous j'ai pu apprendre à poser quelques milliards (« Vous savez déjà ce que ça fait un million, Larmina ? ») de péridurales de jour comme de nuit avec les yeux ouverts ou fermés. Merci au soutien sans failles des IADE du CMCO. Une spécialité si satisfaisante mais faite pour d'autres.
- À l'équipe de réanimation polyvalente du NHC, merci de m'avoir enseigné la rigueur ! Merci pour le temps que vous prenez à former les jeunes internes et pour votre pédagogie. Merci pour votre soutien lors des différents avec d'autres collègues. Merci pour m'avoir appris à écrire un « simple » courrier avec un manuel plus épais que la Bible.
- À l'équipe d'ORL-maxillo-rachis de Haute-pierre, merci pour m'avoir fait découvrir une des parties de l'anesthésie que je préfère. Merci pour votre patience et délicatesse lors des intubations difficiles qui resteront dans ma mémoire. Merci pour les prémeds.
- À l'équipe d'orthopédie de Haute-pierre, merci pour ce petit mois passé à vos côtés à découvrir l'anesthésie loco-régionale. Bien trop court mais un certain coronavirus à entaché notre relation.
- À l'équipe d'anesthésie de cardio-vasculaire-thoracique du NHC, merci de m'avoir montré que 15 pages d'antécédents n'était qu'une routine en vasculaire. Merci pour votre transmission de connaissances dans cette chirurgie si particulière qu'est la chirurgie cardiaque. Merci, de m'avoir accompagné et mis en confiance en

chirurgie thoracique. Merci à tous pour m'avoir transmis le goût du cell saver et de la transfusion massive. Merci pour votre participation active dans la réalisation de cette thèse.

- Aux équipes de P et H réanimation à l'hôpital Edouard Herriot, merci de m'avoir accueilli chez vous comme si j'étais Lyonnais depuis toujours. Merci, de m'avoir fait faire mes premiers déchocages. Merci pour la superbe ambiance de travail. Merci pour avoir mis une chambre de garde à H alors qu'on n'a pas le temps de la voir. Merci, de m'avoir formé à utiliser la machine à laver au citrate.
- À l'équipe de réanimation chirurgicale de Hautepierre, merci pour ce dernier semestre pré-thèse avec quelques temps libre pour pouvoir la préparer. Merci de m'avoir appris à gérer les patients traumatisés crâniens et à savoir être patient vis-à-vis de leur évolution. Merci de m'avoir fait détester les mouches encore plus que les moustiques. Merci de m'avoir soutenu dans mon combat contre la cantine.
- Aux chirurgiens, merci à vous nos étroits collaborateurs. Merci de nous supporter chaque jour. Merci de répondre à nos interrogations et nous éclairer de votre avis spécialisé. Merci de nous challenger au quotidien avec le transfuseur rapide ou la compréhension de vos schémas et montages en post-opératoire.
- A l'ensemble des mes cointernes, merci de m'avoir supporté et soutenu pendant l'ensemble de mes stages. Jamais il n'y a eu de conflit, toujours il y a eu des solutions à la fois au niveau des gardes, de la répartition du travail, d'où aller boire un verre ... C'était 4 années de plaisir et ceci grandement grâce à vous. Pour beaucoup, plus que des collègues de travail vous êtes devenus des amis.
 - À Martin tout Petit, mon jumeau de stage. On a partagé beaucoup de temps ensemble mais jamais trop. De l'amour en continu et un plaisir de travailler

avec toi même s'il est arrivé qu'on nous prenne, à tort, pour des guignols.

Organiser ce pot de thèse en ta compagnie est l'accomplissement d'une belle amitié. Je suis heureux de faire partie de ta famille.

- À Nicolas Barbouche, mon N c'est le S. Grâce à toi j'ai pu voir à quel point la vie pouvait être facile quand on se posait moins de questions que toi. Le peu de temps que nous avons partagé en colocation était un vrai bonheur. Tu es une magnifique personne.
- À Astrid velverteourouge, maman princesse panda distributrice de bambous et de bonbons.
- À Antoine Stifler, fidèle compagnon du club œnologie. El diablo. Tu es le seul pilier de ce club et sans toi il ne serait rien. Mon alter ego de la tontonnerie-tonnellerie.
- Les lois (et tarifs) d'impression étant ce qu'elles sont je vais continuer de remercier mes co-internes en mots clés : Charles (le bon), Pierre M (chef des internes, la brute), Florent (le truand), Sophie (l'urgentiste réanimatrice N°1), Joris (le superviseur), Edouard (le pneumo), Les Julies (la paire), Paul (deltoïdes), Dorine (le porte-voix), Amélie (chatainggg), Pierre Jean (Jean Pierre), Gauthier (le breton), Pierre D (N°10 dans ma team), Bastien (l'email endiablé), Ludo (le rigolo), Xavier (chir donc réa), Valérie (l'urgentiste réanimatrice n°1'), Bara (cuda), Alexis (fripouille) ... Merci du fond du cœur à vous et tous ceux que je n'ai pas cité, pour les moments de stage mais aussi et surtout ceux en dehors !
- Au reste de mon gang rapproché de Strasbourgeois. Flora, Charlotte, Maxime, Théo et Léa. Vous m'avez appris tellement de choses sur la vie, les chaussettes, le sport,

la cuisine ... Merci pour les moments incroyables partagés à vos côtés. Je souhaite de tout mon cœur en vivre une multitude d'autres dans les années à venir.

- A mes amis alsaciens de sang ou d'adoption : Charlotte(s), JB, Jérémy, Mathilde, Fabien, Vincent(s), Antoine(s), Mylène, Thomas, Geoffrey, Saadé, Mathilde, Simon, Léa, Alexandre, Christophe, Laurent, David, Quentin, Fanny, Gaëlle, Sébastien, Anaïs, Florian, Charles Henry, Georgios, Sophie, Emilie, Nassim, Camille, Bryan...
- À mes amis de la faculté de Dijon,
 - Marion ma besta. Reine des abeilles, (du ski) et de la fondue.
 - Zito (pardon, Alexandre). Ton humour, jamais dans l'exagération, a bordé mon externat. Récupérer ton sac Eastpack® serait un honneur.
 - Marie et Diane, mes indiennes de cœur, reines du Tilak.
 - Juliette. Ton sourire. Ton langage. Ta bienveillance.
 - Benjamin. Bénigenou. Grâce à toi j'ai pu intégrer une bien belle équipe. Merci de m'avoir toujours secouru des griffes de l'amigo.
 - Cyrielle. Une brave femme. Un tel honneur de faire partie de ton crew.
 - Emmanuel. Manu. L'amigo. Docteur Mito. Mon confident sur l'oreiller. Chef des meutes de chiens, veux-tu me prendre dans ton équipe ?
 - Boris. Je n'aurais pu « réussir » les ECN sans toi. Tu (enfin ton physique) es l'Humour.
 - Poupoule. Un jour ta vie n'aura aucun secret pour moi (et la boulangère).
 - Louise. Loulou, un plaisir de jouer au wiz waz avec toi (encore mieux que le ski).
 - Nawar. Grand par la taille et par l'esprit. Mens pas sana in corpore de moins en moins sano.

- Nicolas F, partie trop tôt.
- À mes amis d'enfance,
 - Gilou. Tu pourrais être dans chaque catégorie (famille, fac, enfance, alsace).
Tant de grands moments vécus ensemble, tant de grands moments à vivre.
 - Pierre. Le poto le plus rigolo et avec une famille bien placée. Inséparable.
 - Thomas B. Crousti, je t'offre trois mots topinambour, guitoune, pédiluve.
Merci car tu m'offres bien plus.
 - Camille. Le camos. Inventeur du pot d'eau pour un verre d'eau.
 - Charlotte. D'ennemis à amis, un long chemin parsemé depuis la primaire.
 - Alix. Ta générosité et tes fêtes à l'infini.
 - Aux savigniens, la meute la vraie. Le Max, mon plus vieil ami. Le Perreaut et les Bourgui, un vrai déficit à smash bros, à la récupération de chromé, à la réparation d'ordinateur mais un vrai point fort en amitié. Les pich', non mais Halo ? tu es sur Savigny et tu ne connais pas les pich' (rpz la famille). Le Josh (jamais sans « le »), souplesse à la fois corporelle et dans l'humour avec un bras en titane. Le Clem, veux-tu être mon avocat ? brasser du million ?
- À ma famille :
 - Grand-mère, grand père, mamie et papi, merci à vous d'avoir été des grands parents bienveillants.
 - Maman, papa. Merci de m'avoir soutenu tout au long de mes études qui se finissent enfin (ou pas) mais aussi dans ma vie de tous les jours. Merci d'avoir fait preuve de patience même si ce n'est pas forcément le point fort de certains (papa ?). Merci à toi maman de m'avoir transmis l'ensemble de ton savoir médical et merci à toi papa de m'avoir fait découvrir le monde

hospitalier dès mon plus jeune âge (ne t'inquiète pas, que mes collègues en soient témoins, je connais toutes les cachettes de gâteaux de l'hôpital et je sais me servir discrètement). Je vous aime.

- Fabien, merci à toi grand frère bienveillant. Notre écart initialement grand s'est petit à petit réduit en grandissant. Merci de m'avoir autorisé à jouer à ta Game cube® chaque 30 février. Merci pour ta relecture attentive de ma thèse sans même que je te le demande (en passant, les fautes restantes sont à sa charge). Merci pour tes conseils bricoleurs. Merci de me faire confiance dans mon rôle de parrain.
- Stéphanie, merci ma grand sœur aimante et protectrice. Toujours à m'offrir des petits cadeaux et la seule à ne pas m'arnaquer quand j'échangeais mes pièces pour avoir le plus de pièces jaunes possible. Merci de m'avoir bercé trop près du mur.
- Nicolas, merci à toi d'avoir muri tard (très tard) et d'avoir toujours su jouer avec moi et ceci même si tu me piquais parfois mes amis. Merci de m'avoir appris la résistance à la bagarre comme tout bon grand frère. Merci pour tes précieux conseils en temps de canicule qui me permettront de survivre quel que soit l'avenir de notre planète.
- Emilie, merci à toi ma petite sœur. Merci de m'avoir appris la tolérance, la générosité et le partage. Je ne pensais pas que c'était si dur de ne plus être le petit dernier et de devoir partager, mais tu as su me montrer le chemin avec toute ta gentillesse malgré mes crises de jalousies. Merci de m'avoir montré que moi aussi je pouvais gagner des bagarres.

- Merci à mes beaux-frères, belles sœurs, oncles, tantes, parrain, marraine, cousins et cousines pour tous les beaux moments qu'on a pu partager ensemble.
- Merci à Noémie, Charlie, Valentin, Mila, Alice, Anna, Louise et Nolan. Mes neveux et nièces adorés. Je vous aime. Et dès que notre équipe au complet est supérieure à 1m20, on va tous à Disneyland.
- À Noémie. La meilleure colocataire que j'ai pu avoir. Merci pour ta relecture attentive. Merci d'ouvrir mon esprit. Merci de me faire rire. Merci d'être si incroyable. Merci d'aimer le camping. Merci d'avoir de la famille dans la ville de l'andouillette. Ti amo.

ABRÉVIATIONS

ACM : Assistance Circulatoire Mécanique

ADAMTS-13 : A Disintegrin And Metalloprotinease with a ThromboSpondine type 1 member 13

AVD : Assistance circulatoire Ventriculaire Droite

AVG : Assistance circulatoire Ventriculaire Gauche

BIVAD ou Bi-VAD : Dispositif d'Assistance BI-Ventriculaire

CCP : Concentré de Complexe Prothrombinique

CEC : Circulation Extra-Corporelle

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

FvW : Facteur von Willebrand

Gp : Glycoprotéine

HPM : multimères de facteur von willebrand de Haut Poids Moléculaire

IC : Insuffisance Cardiaque

INTERMACS : Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory

NFS : Numération Formule Sanguine

NYHA : New York Heart Association

PSL : Produits Sanguins Labiles

ROTEM : ThromboElastoMétrie ROTative

SvWa : Syndrome de von Willebrand acquis

TCA : Temps de Céphaline Activé

TP : Taux de Prothrombine

THPM : multimères de facteur von willebrand de Très Haut Poids Moléculaire

vWF :Ac : Activité du Facteur von Willebrand

vWF:Ag : Antigène du Facteur von Willebrand

vWF:CB : liaison au Collagène du Facteur von Willebrand

vWF :Rco : cofacteur de la Ristocétine du Facteur von Willebrand

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION	28
2. GÉNÉRALITÉS	31
2.1. Assistanes circulatoires mécaniques.....	31
2.1.1. Historique	31
2.1.2. Classifications et définitions	33
2.1.3. Epidémiologie	39
2.1.4. Les complications	40
2.2. L'hémostase	43
2.2.1. Les acteurs de l'hémostase	43
2.2.2. Altérations liées au AVG	46
2.2.3. Prise en charge actuelle	51
3. LIMITES ACTUELLES	52
4. MATÉRIELS ET MÉTHODES	55
4.1. Objectif de l'étude	55
4.1.1. Objectif principal	55
4.1.2. Objectif secondaire.....	55
4.2. Population étudiée	55
4.2.1. Critères d'inclusion	55
4.2.2. Critères d'exclusions.....	56
4.3. Information et recueil du consentement	56
4.4. Réalisation pratique.....	57
4.5. Données collectées	58
4.5.1. Numération formule sanguine	58
4.5.2. TP, TCA, fibrinogène, facteurs du complexe prothrombinique	58
4.5.3. Activité anti-Xa (héparine).....	58
4.5.4. Thromboélastométrie rotative.....	Erreur ! Signet non défini.
4.5.5. Dosage de l'antigène du facteur de Willebrand (vWF:Ag) .	Erreur ! Signet non défini.
4.5.6. Dosage de l'activité cofacteur de la ristocétine du facteur de Willebrand (vWF:Rco)	Erreur ! Signet non défini.
4.5.7. Etude de la liaison au collagène du facteur de Willebrand (vWF:CB) ...	Erreur ! Signet non défini.

4.5.8.	Etude de la distribution des multimères du facteur de Willebrand.....	59
4.5.9.	Etude globale des fonctions plaquettaires.....	Erreur ! Signet non défini.
5.	ANALYSES STATISTIQUES.....	59
6.	RÉSULTATS.....	60
6.1.	Caractéristiques de la population avant l'implantation de l'assistance longue durée 60	
6.2.	Description de la période peropératoire	61
6.3.	Évolution des patients dans les 6 premières heures postopératoires	62
6.4.	Évolution des patients entre la 6 ^{ème} et le 48 ^{ème} heure postopératoire.....	63
6.1.	Évolution des paramètres biologiques d'hémostase standard sur la période de l'étude.....	64
6.2.	Évolution des multimères de VWF au cours de la période de l'étude chez les patients implantés d'une assistance ventriculaire gauche (AVG)	65
7.	DISCUSSION	67
8.	CONCLUSION	72
9.	ANNEXES.....	73
10.	BIBLIOGRAPHIE	Erreur ! Signet non défini.

1. INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome caractérisé par un ensemble de symptômes pouvant associer dyspnée, œdèmes des membres inférieurs, turgescence jugulaire ou encore un œdème pulmonaire. Ces symptômes sont la conséquence d'une atteinte fonctionnelle ou structurelle du cœur dont la résultante est une baisse du volume éjectionnel cardiaque et/ou une hausse des pressions intracardiaques. L'étiologie principale est une atteinte ischémique myocardique entraînant une diminution de la fonction systolique et/ou diastolique du myocarde. Des atteintes valvulaires, péricardiques, endocardiques ou rythmiques peuvent également être en cause. L'IC peut être aiguë ou chronique. L'IC chronique est définie chez des patients avec un diagnostic établi d'insuffisance cardiaque avec une apparition progressive des symptômes. L'IC aiguë est l'apparition rapide de symptômes ou de signes d'IC de manière inaugurale ou par aggravation d'une IC chronique préexistante : on parle de décompensation d'IC^{1,2}. Le paroxysme de l'insuffisance cardiaque aiguë est le choc cardiogénique. Celui-ci est défini comme une hypoperfusion tissulaire avec hypoxie cellulaire, conséquence d'une dysfonction cardiaque entraînant une baisse du débit cardiaque.

Améliorer la survie et la qualité de vie des patients atteints d'IC est un but recherché depuis des décennies. Cet effort est expliqué par le fait que l'IC est une maladie pandémique touchant 26 millions de personnes dans le monde. Cette maladie conduit à plus d'un million d'hospitalisation chaque année aux États-Unis et en Europe³. En 2012, elle est responsable de la mort de 600 000 patients aux États-Unis, la plaçant comme la première cause de mortalité dans ce pays⁴. De plus, la prévalence de l'IC continue d'augmenter avec une augmentation prévisionnelle de 46% d'ici 2030 pour un coût estimé à 70 milliards de dollars

aux États-Unis⁵.

En France, la prévalence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale est de 2.3%, atteignant 15% chez les plus de 85 ans. Cette maladie présente un retentissement fonctionnel et psychologique important avec 56 % des patients qui qualifient leur état de santé comme « mauvais » ou « très mauvais »³.

Parmi les patients atteints d'IC, 10% souffrent d'une atteinte avancée classée selon la New York Heart Association (NYHA), de classe IV, malgré un traitement médical optimal (Tableau I). Ces patients développant une insuffisance cardiaque terminale présentent une perte d'autonomie, une morbi-mortalité et un coût sociétal important^{3,7}. Ce sont ces patients qui sont éligibles à une greffe cardiaque ou à un dispositif d'assistance ventriculaire.

Classe NYHA	DÉFINITION
NYHA I	Patients n'ayant pas de limitation des activités ordinaires
NYHA II	Limitation légère de l'activité, confortable au repos ou à l'activité modérée
NYHA III	Limitation marquée de l'activité, ils ne sont à l'aise qu'au repos
NYHA IV	Les symptômes surviennent même au repos. Toutes activités les rendent inconfortables.

Tableau I : Classification NYHA. *NYHA = New York Heart Association*

La greffe cardiaque est le traitement de référence chez ces patients, avec une médiane de survie approchant les 14 ans⁸. La première greffe cardiaque est réalisée à Cape Town en Afrique du Sud en 1967. Depuis, en France, 13 680 greffes cardiaques ont été réalisées dont 467 sur la seule année 2017. La principale limite reste cependant le nombre de greffons disponibles avec un nombre total de candidats à la greffe de 1,9 par greffon⁹ (Tableau II).

<i>Candidats à la greffe</i>	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<i>Malades en attente d'une greffe</i>	298	321	334	359	378	329
<i>Part des malades en CIT</i>	24 %	25 %	31 %	30 %	30 %	28 %
<i>Nouveaux inscrits dans l'année</i>	530	546	570	622	574	545
<i>Décédés dans l'année</i>	65	76	77	80	79	43
<i>Greffes</i>	397	410	423	471	477	467
<i>Candidats pour un greffon</i>	2.1	2.1	2.1	2.1	2.0	1.9

Tableau II : Devenir des candidats à une greffe cardiaque⁷. *CIT = Contre-Indication Temporaire*

Des dispositifs artificiels permettent d'assister la pompe cardiaque, les assistances circulatoires mécanique (ACM). Elles se présentent comme l'option de choix quand la transplantation cardiaque n'est pas possible, et cela malgré un coût supérieur et une survie moindre en comparaison à la transplantation cardiaque¹⁰.

Cependant la mise en place d'une ACM est grevée d'une morbi-mortalité non négligeable. L'évènement indésirable le plus fréquent est l'hémorragie qui se manifeste chez 30% des patients et est fatale dans 10% des cas¹¹. Cette complication hémorragique est expliquée par l'utilisation d'agents antiagrégants et anticoagulants mais aussi par une altération de l'hémostase directement liée au dispositif. Cette interaction dynamique et complexe entre le patient et la pompe est responsable d'une étendue d'anomalies hématologiques comme

l'hémolyse, la dégradation des protéines de haut poids moléculaire von Willebrand et d'une activation plaquettaire.

L'objectif de cette étude, nommée HEMOSVAD, est de mieux comprendre l'altération précoce de l'hémostase liée à l'implantation d'ACM.

2. GÉNÉRALITÉS

2.1. Assistances circulatoires mécaniques

2.1.1. Historique

Dans les années 1930, Carrel et Charles Lindbergh sont parvenus à maintenir en vie des organes entiers à l'aide d'une pompe à perfusion restée célèbre et surnommée par les journalistes de l'époque « le cœur de verre »¹². En 1953, le Dr John Heysham Gibbons est le premier chirurgien au monde à utiliser un dispositif mécanique externe permettant un shunt cardiopulmonaire pour réaliser une chirurgie à cœur ouvert. Cette avancée technologique est le point de départ des dispositifs mécaniques d'assistance déployés dans l'IC¹².

Cette recherche est marquée par les avancées du Dr Liotta qui implante le premier cœur artificiel partiel chez l'Homme en 1963. Ce dispositif consistait en une pompe pneumatique intrathoracique, reliant l'oreillette gauche à l'aorte thoracique descendante qui fût implantée chez un patient de 42 ans atteint d'une défaillance myocardique après remplacement valvulaire aortique. Celui-ci décéda 4 jours plus tard d'une pneumopathie et de multiples accidents vasculaires cérébraux¹³. En août 1966, le Dr DeBakey implanta une ACM chez une patiente de 37 ans qui ne pouvait être sevrée de la CEC après un double

remplacement aorto-mitral. Cette pompe pneumatique extracorporelle reliant l'oreillette gauche à l'artère axillaire est sevrée au 4^{ème} jour, c'est le premier succès d'un pont à la récupération¹⁴.

En 1967, le Pr Barnard réalise la première transplantation cardiaque chez l'Homme en Afrique du Sud. La nécessité d'ACM chez des patients mourant d'IC et candidats à la transplantation cardiaque apparaît comme une évidence et la recherche s'accélère. En 1969 est réalisée la première implantation de cœur artificiel total, le cœur artificiel de Cooley. Celui-ci permet la survie du patient pendant 32 heures et donne l'espoir de pouvoir augmenter cette survie jusqu'à une transplantation chez d'autres patients, c'est le pont vers la transplantation. Ce pont vers la transplantation sera réalisé pour la première fois en 1985 avec un dispositif Jarvik 7¹⁵.

Dans les suites, se développèrent trois générations successives d'assistance circulatoire ventriculaire gauche (AVG). La première génération, HeartMate® et Novacor®, sont des AVG pulsatiles avec un système de contrôle extracorporel de grandes dimensions, non adaptés à l'ambulatoire. La seconde génération dès 1998 avec le HeartMate 2®, le Jarvik 2000® et le MicroMed® DeBackey sont des dispositifs de petites dimensions, silencieux, implantés en intracorporel, autorisant une mobilité accrue et une qualité de vie acceptable. Actuellement, c'est la troisième génération d'AVG qui se trouve sur le marché avec le HeartMate 3® et le HeartWare®.

En parallèle, le cœur artificiel total (CAH) se développe avec comme représentants le Syncardia® (CardioWest) et le BerlinHeart® qui sont les seuls systèmes d'ACM bi-ventriculaires intégrés en pratique clinique.

2.1.2. Classifications et définitions

Pour permettre une standardisation des patients nécessitant l'implantation de dispositifs d'ACM, la classification fonctionnelle de l'interagency registry for mechanically assisted circulatory (INTERMACS) a été créée. Celle-ci va au-delà de la classification NYHA et est une avancée majeure pour la réalisation d'études et la publication de recommandations. Les différents profils INTERMACS sont :

- 1 : Patient avec une hypotension menaçante malgré une augmentation rapide des inotropes positifs, présence de signes d'hypoperfusion d'organes et augmentation des lactates et/ou acidose. "Crash and burn"
- 2 : Patient déclinant malgré les inotropes intraveineux, altération de la fonction rénale, dénutrition, non contrôle de la congestion. "Sliding on inotropes"
- 3 : Patient avec une pression artérielle, une fonctions rénale et hépatique, des symptômes et un état nutritionnel stables sous traitement inotropes intraveineux continus, mais avec des échecs répétés de sevrage se traduisant par la survenue d'hypotension ou d'altération de la fonction rénale. "Dependent stability"
- 4 : Patient qui peut être stabilisé en euvolémie, mais réhospitalisé pour poussées congestives malgré des doses élevées de diurétiques. Les symptômes sont récurrents plutôt que réfractaires. "Frequent flyer"
- 5 : Patient vivant principalement à la maison, ayant quelques activités quotidiennes, se déplaçant de pièce en pièce, dépendant avec quelques difficultés. Patient à l'aise au repos sans signe congestif, mais gardant en réalité une surcharge hydrosodée permanente sous-jacente, avec souvent une altération de la fonction rénale associée. "Housebound"

- 6 : Patient sans signe de surcharge, à l'aise au repos et dans des activités quotidiennes à la maison et des activités limitées hors de son domicile, mais dont la fatigue survient après les premières minutes d'activité significative. "Walking wounded"
- 7 : Patient sans décompensation récente ni rétention hydrosodée, sans gêne fonctionnelle au repos ni dans les efforts légers.

Ces différents profils vont être plus ou moins associés à la mise en place de certains dispositifs d'ACM (Tableau III).

INTERMACS	NYHA	Dispositifs	Pourcentage d'ACM
1	IV	ECMO, Impella, ACM	15 %
2	IV	ACM, ECMO	37 %
3	IV	ACM	29 %
4	IV ambulatoire	ACM	14%
5	IV ambulatoire	ACM	5%
6	III	ACM en discussion	
7	III	ACM en discussion	

Tableau III : Pourcentage de mise en place d'ACM en fonction du profil Intermacs⁷. ACM = Assistance Circulatoire Mécanique, ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation, INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory, AVG = Assistance monoVentriculaire Gauche, NYHA = New York Heart Association.

Les ACM peuvent être classées et définies de différentes façons. La première que nous pouvons exposer est une classification en fonction de l'indication.

Les ACM peuvent être indiquées en tant que pont vers la récupération. Le dispositif permettra de maintenir une perfusion d'organe efficace dans le cadre d'un choc cardiogénique pour lequel il existe un potentiel de récupération rapide.

Ces dispositifs peuvent aussi être utilisés comme pont vers la transplantation. Si un patient nécessite une transplantation cardiaque, qu'il échappe aux thérapeutiques médicamenteuses, alors les ACM pourront permettre de temporiser l'obtention d'un greffon pour réaliser la transplantation dans un second temps.

L'ACM peut être une thérapeutique finale en soit. Celle-ci permettra d'accompagner les patients non éligibles à une transplantation cardiaque pour permettre de normaliser l'hémodynamique, d'améliorer les dysfonctions d'organes secondaires, d'améliorer la tolérance à l'exercice et de permettre aux patients de retourner à domicile avec une qualité de vie raisonnable.

Enfin ces ACM peuvent servir de pont vers un autre pont. Cet algorithme de prise en charge permet d'évaluer la récupération initiale de la pathologie et ainsi de pouvoir choisir entre un dispositif de longue durée ou un autre type de pont (vers la transplantation, vers la récupération).

Une autre façon de classer les ACM est en fonction de la durée d'implantation. Il existe des ACM temporaires :

- L'extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) veino-artérielle. Elle dispose d'un intérêt dans les chocs cardiogéniques, tout particulièrement ceux avec un potentiel de récupération rapide suspecté, dans le cadre d'un arrêt cardiaque réfractaire ou pour la réalisation d'une circulation régionale normothermique sur prélèvements multi-organes.

- L'Impella® est une assistance monoaxiale pouvant être installée de manière percutanée. Elle est initialement utilisée dans les pontages aorto-coronariens sans circulation extra-corporelle mais progressivement abandonnée devant l'absence d'intérêt. Elle est maintenant utilisée dans le choc cardiogénique pour réaliser un pont vers la récupération, vers la transplantation ou vers un pont. L'Impella® peut aussi être utilisée en tant que décharge du ventricule droit en association avec une AVG dans un système d'assistance de type bi-ventriculaire².

Dans le cadre de cette étude nous nous focaliserons sur les ACM de longue durée. Ces dispositifs ont comme principale indication d'être un pont vers la transplantation ou d'être une thérapeutique finale. Les AVG représentent 90% des ACM implantées.

Les recommandations européennes 2021² stipulent que les patients éligibles à l'implantation d'AVG sont des patients chez qui des symptômes d'IC persistent malgré un traitement médical optimal sans IC droite sévère ou insuffisance tricuspide sévère. Ces patients doivent avoir avec un environnement psychosocial stable. Ils doivent être exempts de contre-indications majeures telles que la contre-indication à une anticoagulation au long cours, la présence d'une infection, une insuffisance rénale terminale ou la mise en évidence d'arythmies ventriculaires. Leur atteinte cardiaque doit être marquée par au moins l'un des éléments suivants :

- Une fraction d'éjection du ventricule gauche inférieur à 25% avec une incapacité à l'exercice physique ou un pic de VO₂ < 12 ml/kg/min ou < 50% des valeurs prédictibles.
- Plus de 3 hospitalisations pour décompensation cardiaque sans cause évidente retrouvée.

- Une dépendance aux médicaments inotropes intra veineux ou à une ACM temporaire.
- Une dégradation progressive de la fonction d'autres organes (insuffisance rénale ou hépatique, hypertension pulmonaire de type 2, cachexie) secondaire à l'IC.

Les AVG de première génération disposent d'une technologie à flux pulsatile. Elles ont un mécanisme d'action reproduisant le cycle cardiaque. Elles disposent comme principaux inconvénients d'être de grandes dimensions et donc inaccessibles aux enfants et femmes de petite taille. L'implantation nécessite une plus grande incision et il existe un risque plus important de saignements et d'infections. Ces dispositifs pneumatiques sont équipés d'un câble percutané de grand diamètre augmentant là aussi le risque d'infections. De plus ils ont une durabilité et fiabilité limitée. Les principaux représentants sont le HeartMate XVE® et le Novacor®.

L'étude REMATCH¹⁶ a permis le développement et la mise en circulation des AVG de deuxième génération et plus particulièrement du HeartMate II®.

Les dispositifs de seconde génération, HeartMate II® et Jarvik 2000®, ont un flux continu axial. Ce changement de dispositif a permis une amélioration de la survie à 2 ans passant de 24% avec le HeartMate I® à 58% avec le HeartMate II®¹⁶. Cette étude a notamment contribué à l'approbation du HeartMate II® par la Food and Drug Administration ainsi qu'à l'obsolescence du HeartMate I® en parallèle.

La troisième génération d'AVG est basée sur la technologie d'un flux continu centrifuge, c'est-à-dire un flux venant du ventricule qui est perpendiculaire au flux dans le dispositif. Ces dispositifs sont plus petits et disposent d'un mécanisme mixte magnétique et hydrodynamique permettant une réduction des forces de cisaillement et donc une

augmentation de la durée de vie du dispositif¹⁷. Cette génération est représentée par le HeartWare® et le HeartMate III®. L'étude ENDURANCE¹⁸ a comparé le HeartMate II® avec le HeartWare® en 2009 lors du lancement de ce dispositif. Celle-ci n'a pas permis de mettre en évidence de différences en termes de mortalité mais a montré que les HeartWare apparaissaient comme plus durables mais avec un risque d'accident vasculaire cérébral plus important. Cependant, l'étude MOMENTUM¹⁹ publiée en mars 2019, comparant HeartMate III® et II®, a permis de conclure lors de son analyse finale que la dernière génération de pompe à lévitation magnétique centrifuge diminue de manière significative le nombre d'accidents vasculaires cérébraux entraînant des séquelles (score de Rankin supérieur à 3) associé de manière composite au nombre d'interventions pour dysfonction du dispositif. La survie avec ces nouveaux dispositifs est comparable à la survie après greffe cardiaque lors de la première année d'implantation, même si par la suite la transplantation cardiaque a de meilleurs résultats quelle que soit l'indication initiale²⁰.

Le second type d'assistance de longue durée sont les ACM suppléants les 2 ventricules. Ces assistances peuvent être un cœur artificiel total comme le Syncardia®, ou alors être un dispositif d'assistance bi-ventriculaire (BIVAD). Il en existe 2 types : soit un dispositif unique comme le Berlin Heart® soit une AVG associée à un dispositif d'assistance ventriculaire droite (AVD) que l'on peut différencier par l'appellation Bi-VAD dans la littérature. Ils sont majoritairement utilisés comme pont à la transplantation (83%)²¹. Dans le cas des Bi-VAD, l'AVD peut être mise en place de manière contemporaine à l'AVG ou dans un second temps. En effet, approximativement 10 % des patients avec une AVG vont présenter une défaillance cardiaque droite et nécessiter une assistance droite²²⁻²⁴. Les patients sous ACM bi-ventriculaires, en comparaison des patients sous AVG, sont plus graves en préopératoire avec 93% des patients avec un profil INTERMACS 1 ou 2 contre 73% pour les patients qui

auront une AVG²⁵. Ces patients ont une plus haute prévalence de dysfonctions d'organes préopératoire avec une prévalence plus élevée de dialyse, de ventilation mécanique et de défaillance hémodynamique (index cardiaque et pression artérielle systolique inférieurs, résistances pulmonaire supérieures) en préopératoire. Les patients sous BIVAD ont un taux de complications postopératoires majeur et une survie (86% vs 56%) nettement inférieure par rapport aux patients sous AVG²⁵. Un registre multicentrique a comparé le Berlin heart® aux Bi-VAD et au Syncardia® et n'a pas trouvé de différences en termes de survie²⁶. De plus, comme le pont vers la transplantation est la destination de la majorité de ces dispositifs, il est important de noter qu'il n'a pas été retrouvé de différence significative de survie à 1 an après transplantation²⁶. Cette tendance est confirmée par le 8^{ème} rapport annuel INTERMACS qui suggère une absence de différence de survie à 1 an²⁷. Le Syncardia® sera privilégié dans les cas d'anomalie pariétale majeure ou de rupture cardiaque. Pour simplifier la suite de la présentation, nous regrouperons sous le terme BIVAD l'ensemble de ces dispositifs.

2.1.3. Epidémiologie

Aux États-Unis, l'INTERMACS est un rapport annuel récapitulant les résultats des patients de plus de 19 ans pour lesquels une ACM a été implantée depuis 2006. Cette base de données montre qu'il existe de nombreux changements significatifs d'utilisation des ACM autant au niveau du dispositif en lui-même que de ses indications au fur à mesure de leurs évolutions ainsi que de l'évolution d'attribution des greffons.

Le profil des patients a changé entre 2014 et 2018 avec une augmentation du nombre de dispositifs d'ACM temporaires préimplantatoires (34.8 % vs 29.3 %) et une augmentation

de la fréquence des profils INTERMACS 1 (17.3 % vs 14.3 %). En 2014, 70% des AVG implantées étaient des dispositifs de seconde génération alors qu'en 2019 les AVG de seconde génération ne représentaient que 2.1% des implantations. Les indications ont, elles aussi, changé avec un taux passant de 46,6% de thérapeutique finale en 2014 à 70,2% en 2019²⁰. Cette modification d'indication peut notamment s'expliquer par la mise en place en 2017 d'un nouveau système d'allocation des greffes cardiaques aux États-Unis²⁸.

2.1.4. Les complications

Les types de complications et leur prévalence sont variables en fonction du type d'ACM mise en place. Elles représentent une importante limitation dans le champ des dispositifs d'assistance et méritent d'être mieux comprises pour être mieux traitées. L'évolution technologique et de prise en charge permet une diminution de ces complications. À 3 mois le taux de ré-hospitalisation avec une AVG de seconde génération est significativement supérieur à celui des dispositifs centrifuges²⁰.

Les saignements sont la complication la plus fréquente des AVG et sont responsables de 12% de la mortalité chez les patients implantés²⁹ Ils sont dus au développement d'un syndrome de von Willebrand acquis (SvWa), à une dysfonction plaquettaire, au développement de malformations artérioveineuses avec néoangiogénèse (29 % des patients³⁰) et au traitement anticoagulant et anti-agrégant. La localisation préférentielle des saignements est gastrointestinale. Les saignements gastrointestinaux se manifestent chez 23 % des patients³⁰. Les conséquences hémodynamiques d'un saignement significatif peuvent être fatales en raison de la dépendance des ACM à la précharge cardiaque. Il existe aussi des conséquences sur le risque infectieux, l'insuffisance respiratoire liée à la

transfusion et l'augmentation de l'état pro-inflammatoire. La prise en charge consiste en l'arrêt des traitements anticoagulants voire la mise en place d'antidotes avec un risque important de thrombose. Les pompes à flux centrifuges ont significativement moins d'hémorragies digestives que les pompes à flux axial (5.26 vs 7.09 à 3 mois, $p < 0.001$)³¹.

La défaillance cardiaque droite lors de la mise en place d'une AVG est un problème courant avec une incidence variable selon la définition retenue pouvant être retrouvée chez environ 35 % des patients³². Il est difficile mais primordial d'évaluer et d'anticiper l'apparition d'une défaillance cardiaque droite qui augmente grandement la mortalité avant et après transplantation. Les patients souffrant d'une défaillance cardiaque droite chronique non réversée par une décongestion pulmonaire doivent être considérés comme à haut risque. Les AVG devraient diminuer la pression diastolique du ventricule gauche et par voie de conséquence la postcharge du ventricule droit. Cependant, associé à l'augmentation de la précharge du ventricule droit après chirurgie, on peut retrouver un décalage septal significatif vers la gauche affectant négativement la fonction cardiaque droite. L'altération de la fraction d'éjection du ventricule droit peut également être due à des troubles rythmiques ou à une inadéquation de la volémie.

La complication infectieuse est retrouvée chez 30 % des patients à 3 ans²⁷ et augmente avec la durée d'utilisation de l'ACM³³. C'est la deuxième cause de décès chez les patients survivant plus de 6 mois après implantation. Ces infections sont à 87% d'origine bactérienne et la partie restante étant essentiellement due à une surinfection fongique³⁴. L'infection la plus fréquente est l'infection percutanée, qui doit faire penser à une infection plus profonde au niveau de la loge d'implantation du dispositif. La présentation clinique est non spécifique et les examens complémentaires tels que l'imagerie et les prélèvements

bactériologiques doivent être systématiquement réalisés pour permettre la mise en place d'un traitement adéquat. L'infection est l'une des raisons retardant la réalisation d'une transplantation cardiaque.

Les événements neurologiques (accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique) sont la complication la plus mortelle. Elle est responsable de 18% des décès des patients implantés³⁵. Elle survient chez 10% des cas à 1 an et 25% des cas à 4 ans²⁷. Ils sont principalement dus à des phénomènes emboliques. Compte tenu de la présence d'une anticoagulation systémique, la transformation hémorragique est fréquente.

L'arythmie ventriculaire a tendance à être retrouvée rapidement après l'implantation et a 10 fois plus de chance d'être mise en évidence dans les 10 premiers mois. La tolérance est variable selon les patients mais elle peut être associée à des effets indésirables significatifs incluant une augmentation de la mortalité. Les deux causes principales sont un effet de succion sur le ventricule droit ou la malposition de la canule ventriculaire. La prise en charge consiste au traitement de la cause et l'introduction de traitements antiarythmiques.

L'insuffisance aortique est fréquente et sa prévalence augmente avec la durée d'implantation de l'AVG. Cette situation crée une régurgitation au niveau du ventricule droit à l'origine d'un cercle vicieux diminuant l'efficacité de l'assistance. La thérapeutique préconisée est chirurgicale avec la réalisation d'un remplacement valvulaire aortique.

La complication thrombotique est l'une des complications les plus délétères avec le développement d'un thrombus dans l'un des composants du dispositif d'assistance. Il existe différents facteurs de risques à la formation de thromboses qui sont la non compliance ou l'inadéquation du traitement anticoagulant, la fibrillation atriale, un état d'hypercoagulabilité, l'infection ou encore la position de l'ACM³⁶. Les symptômes sont la

mise en évidence de signes d'IC, d'évènements emboliques, une hémolyse et une augmentation de la consommation énergétique de la pompe. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique et un ajustement de l'anticoagulation.

Dans le cadre de cette thèse, notre attention se focalisera sur les complications liées aux troubles de l'hémostase.

2.2. L'hémostase

2.2.1. Les acteurs de l'hémostase

L'hémostase est un processus complexe faisant appel à des éléments cellulaires (cellules endothéliales et cellules circulantes : plaquettes, monocytes mais aussi neutrophiles et hématies), des protéines et des conditions de flux. La fonction la plus connue de l'hémostase est de mettre en jeu des interactions cellulaires et moléculaires pour mettre fin à un saignement en cas de brèche vasculaire puis d'assurer la réparation et la reperméabilisation du vaisseau lésé pour assurer la fluidité du sang dans les vaisseaux. À côté de cette fonction, l'hémostase est également impliquée dans la lutte contre les agents pathogènes et dans la cicatrisation. Tout déséquilibre, quelle qu'en soit l'origine, va aboutir à une augmentation du risque thrombotique ou du risque hémorragique.

Classiquement l'hémostase peut être décrite en séparant 3 phases : l'hémostase primaire, la coagulation et la fibrinolyse.

L'hémostase primaire est déclenchée à la suite d'un dommage endothélial responsable de l'exposition du sous endothélium, riche en facteur tissulaire et collagène. Ce dernier va secondairement entraîner une activation plaquettaire. En effet, le collagène ainsi exposé

va permettre la liaison du FvW avec les plaquettes par l'intermédiaire du récepteur Gp1b α . Les premières plaquettes vont alors s'arrêter, se fixer, s'activer de manière auto et paracrine puis modifier la conformation du récepteur GpIIb/IIIa. Ce récepteur est le lieu de fixation du fibrinogène. La résultante est la formation d'un thrombus plaquettaire. Ce thrombus est fragile et nécessite d'être consolidé par la voie de la coagulation.

Le FvW est une large glycoprotéine multimérique (2813 acides aminés) sécrétée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes³⁷. Il est indispensable à l'adhésion des plaquettes au niveau des lésions vasculaires notamment en présence de forces de cisaillement importantes. Chaque sous-unité du FvW dispose de domaines A1 pouvant se lier aux récepteurs plaquettaires (Gp Ib-IX-V) et de domaines A3 contenant le site de liaison pour le collagène endothélial³⁸. Le FvW est aussi un transporteur du facteur VIII. L'endothélium lésé crée une sécrétion locale enrichie de FvW, s'ajoutant au FvW circulant au niveau sanguin, qui va interagir avec les plaquettes activées et initier la formation d'un thrombus. Le FvW existe en tailles variables qui gouvernent sa capacité hémostatique. Du fait de cette structure particulière, l'activité du FvW n'est pas simplement liée au taux d'antigène du facteur de Willebrand (vWF:Ag) mais aussi à la taille de ses multimères. La réduction de sa taille est responsable d'une réduction de son action³⁹ par perte du nombre de sites de liaison. C'est par ce biais qu'une métalloprotéinase (a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondine type 1 member 13 ou ADAMTS-13), sécrétée par les cellules endothéliales, permet un rétrocontrôle de l'activité procoagulante du FvW. Lors de la liaison du FvW avec le collagène, celui-ci va se dérouler et exposer son domaine A2. L'ADAMTS-13 clive alors le domaine A2 du FvW pour former de plus petits multimères et diminuer son activité³⁶.

La coagulation a pour finalité la conversion du fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui constitue l'armature du caillot. Cette conversion est la conséquence d'une cascade de réactions enzymatiques à laquelle participent plusieurs protéines plasmatiques appelées facteurs de la coagulation. Elle est schématiquement divisée en trois voies qui communiquent entre elles.

La voie extrinsèque de la coagulation correspond d'une part à l'exposition de la matrice de collagène sous-endothélial favorisant l'adhésion des plaquettes et d'autre part à l'expression massive de facteur tissulaire et de phospholipides anioniques. On décrit une perte du glycocalyx et donc de l'antithrombine liée qui va aboutir à une activation de la génération de thrombine.

La voie contact ou intrinsèque de la coagulation est activée dès que le sang entre en contact avec une surface artificielle non endothélialisée ce qui active l'inflammation et le système de coagulation menant à un état prothrombotique. Le facteur XII, le facteur XI, le Kininogène de haut poids moléculaire et la prékallikréine sont activés. Le facteur XII se lie à la surface et est converti en facteur XII activé qui clive la prékallikréine pour libérer la kallikréine. La Kallikréine clive à son tour le Kininogène de haut poids moléculaire pour libérer la bradykinine. Cette cascade va activer une réponse immunitaire par l'activation du complément et une réponse inflammatoire par le système des Kallikréines. L'ensemble de cette réaction permet également l'activation de la voie intrinsèque de la coagulation.

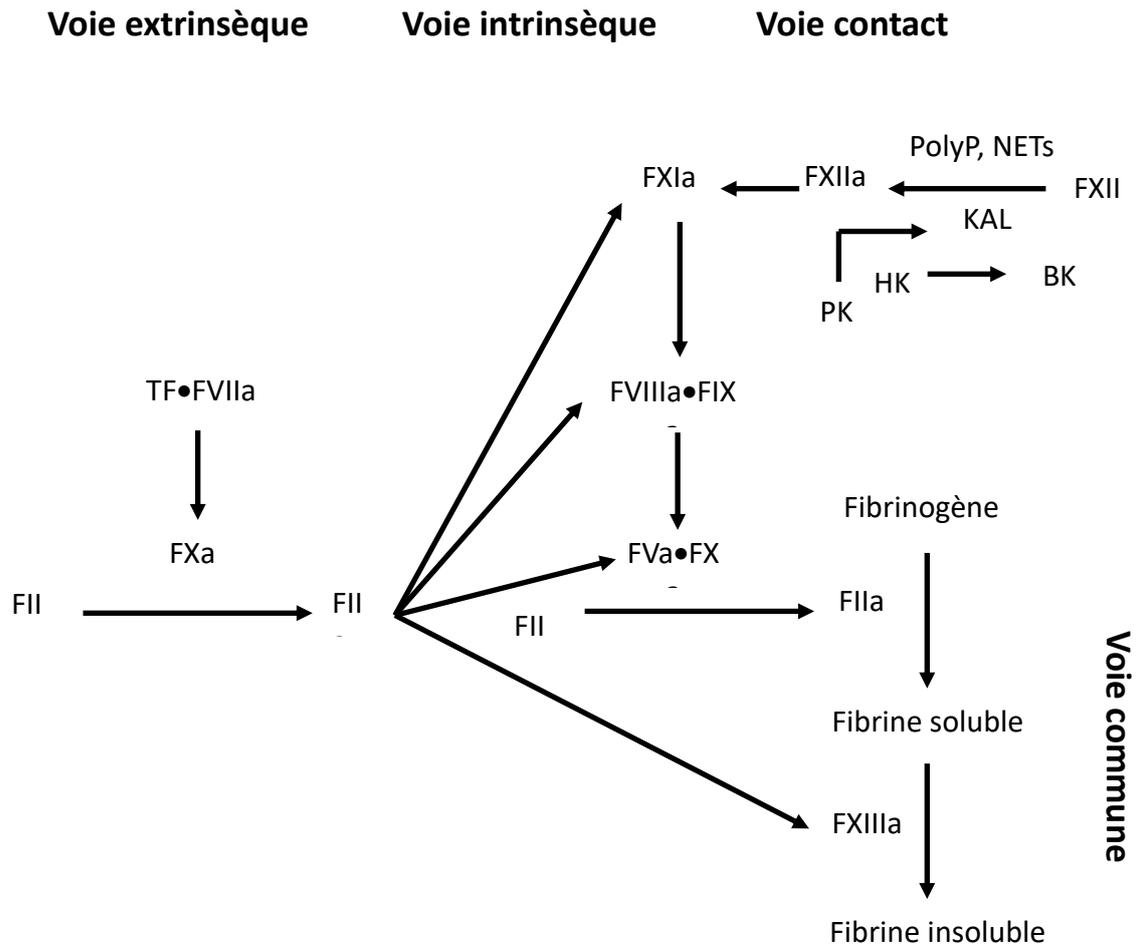


Figure 1 : Les voies de la coagulation. BK = BradyKinine, F = Facteur, HK = Kallicroéine de Haut poids, KAL = KALicroéine, NETs = voie de la NETose, PK = PréKallicroéine, PolyP = Polypeptides, TF = Facteur Tissulaire.

2.2.2. Altérations liées aux assistances circulatoires mécaniques

La balance entre le risque hémorragique et thrombotique est un défi complexe d'actualité. Comme vu précédemment, ces complications sont une source majeure de morbi-mortalité et d'altération de la qualité de vie des patients suppléés par une ACM. Les risques thrombotique et hémorragique sont l'une des raisons expliquant que l'on ne peut actuellement recommander l'implantation d'une ACM aux patients souffrant d'une

insuffisance cardiaque moins sévère^{38,40}. C'est pourquoi une approche permettant de comprendre et de traiter ces complications est primordiale.

Les ACM ont un effet pro-thrombotique. Il existe un phénomène complexe lié à l'interface entre le sang et le dispositif d'ACM. Cette anomalie de l'hémocompatibilité est mise en évidence à chaque fois qu'un dispositif intravasculaire artificiel est introduit. L'interface des ACM va être en contact avec l'ensemble du pool sanguin et entraîner un changement de la physiologie hématologique normale nécessitant une adaptation biologique. La mise en place du dispositif est responsable d'une abrasion de l'endothélium vasculaire qui va être à l'origine d'une exposition de la matrice de collagène sous-endothélial favorisant l'adhésion des plaquettes et l'expression de facteurs tissulaires qui vont aboutir à une activation de la coagulation comme décrite précédemment (Figure 2). De plus, la littérature rapporte que l'hémoglobine libre augmente l'adhésion plaquettaire, la formation de micro-thrombi et est un inhibiteur de l'interaction entre l'ADAMTS-13 et le FvW⁴¹. Il s'agit d'un fait marquant étant donné que l'hémolyse est fréquente dans le cadre des ACM et est associée aux complications thrombotiques^{42,43}.

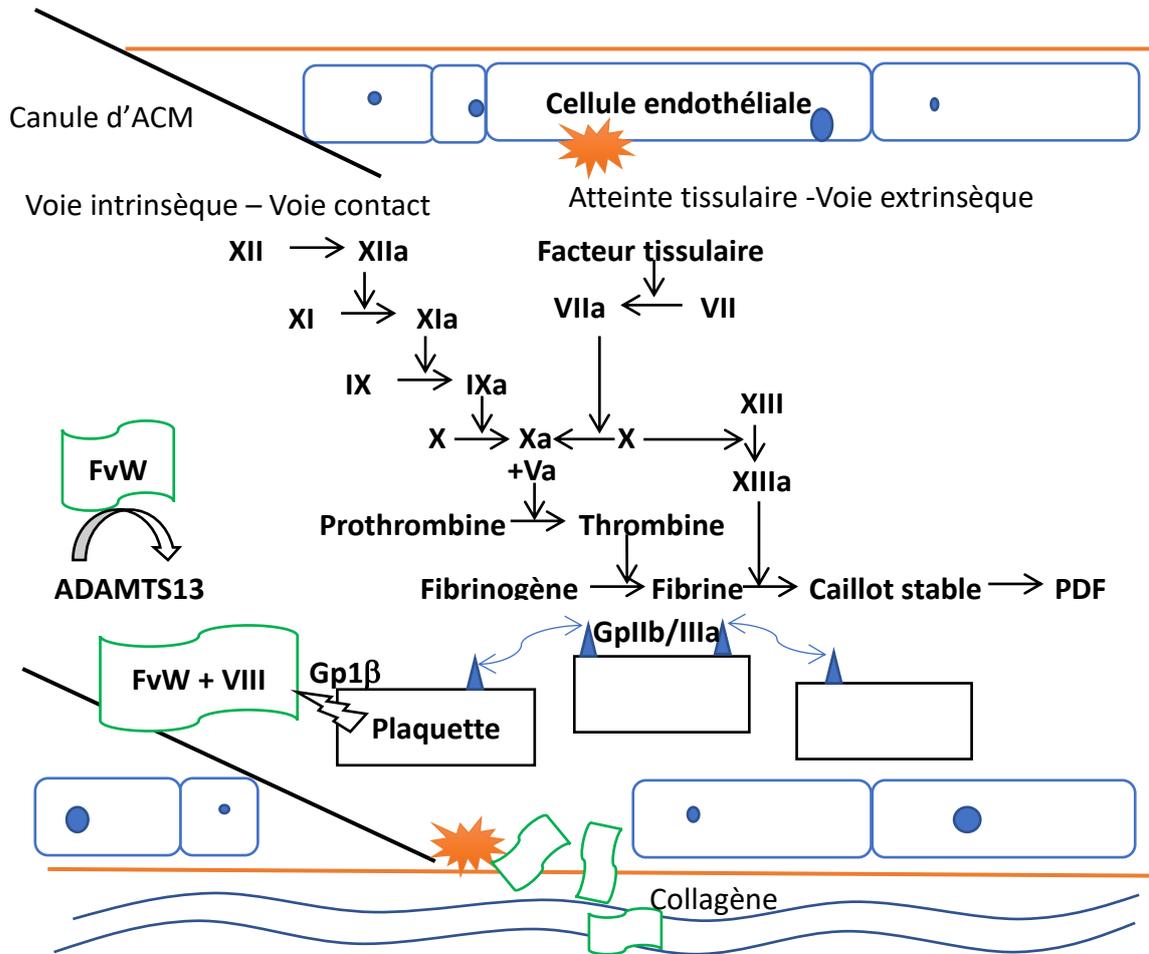


Figure II : Activation de la coagulation chez le patient sous ACM. ACM = Assistance Circulatoire Mécanique, ADAMTS13 = A Disintegrin And Metalloprotease with a Thrombospondin type 1 member 13, FvW = Facteur von Willebrand, GP = GlycoProtéine, PDF = Produits de Dégradation de la Fibrine. Adapté d'un schéma du Dr Delabranche.

Comme nous l'avons vu, la complication la plus fréquente est cependant de nature hémorragique. En effet, en parallèle de cet état pro-thrombotique, différents éléments sont responsables d'une altération des mécanismes de coagulation. Les causes retenues sont notamment une thrombocytopénie, une insuffisance rénale et hépatique, des forces de cisaillement, un flux continu directement dû à l'ACM entraînant des coagulopathies acquises avec un SvWa et une altération de la fonction plaquettaire à la fois au niveau du

dispositif mais aussi de manière systémique^{40,44}, aux traitements anticoagulants et antiagrégants ainsi qu'à la technique chirurgicale^{17,45,46}.

Comme cité précédemment, le facteur von Willebrand (FvW) est une large protéine dont l'activité dépend de sa configuration tri-dimensionnelle. Le transit à travers une ACM à flux continu est responsable de forces de cisaillement importantes qui dénaturent la conformation du FvW entraînant le passage d'une forme glomérulaire à une forme allongée^{47,48}. Les multimères de FvW ainsi déformés sont plus sensibles au clivage par l'ADAMTS-13 en exposant leurs domaines A2, qui réduira sa taille et son activité³⁸. Une physiopathologie semblable a été décrite chez les patients avec une sténose aortique, le syndrome de Heyde⁴⁹. L'analyse du plasma retrouve une diminution du taux de multimères de FvW de haut poids moléculaire⁵⁰⁻⁵², une diminution de son activité liée à l'agglutination des plaquettes (cofacteur de la ristocétine du facteur de Willebrand (vWF:Rco) et à sa liaison avec le collagène (vWF:CB)^{50,52}. Cette atteinte est observée précocement chez les patients équipés d'une ACM⁵³. Un étude de 2011 montre une atteinte chez tous les patients entre le premier et le troisième jour après l'implantation du dispositif⁵¹. A l'heure actuelle, seule une étude in vivo a observé l'apparition de cette anomalie dès le peropératoire⁵⁴. En effet, elle met en évidence une baisse significative du vWF:Ag et du rapport vWF:Ag/vWF :Ac dès la 6^{ème} heure après implantation du dispositif. Un contrôle à 2 mois post implantation montre une baisse significativement plus importante qu'à la 6^{ème} heure. Le ratio vWF:Ag/vWF :Ac ici utilisé est corrélé avec la perte des multimères de facteur von Willebrand de Très Haut Poids Moléculaire (THPM) et donc à la mise en évidence d'un SvWa. En effet, les ratios vWF:CB/vWF :Ag, vWF:Ag/vWF :Ac et vWF :Rco/vWF :Ag mais surtout la taille des multimères du FvW semblent être les plus représentatifs de l'intensité du SvWa⁵⁵⁻⁵⁷. Ce SvWa est résolutif lors du retrait de l'ACM⁵⁸.

Outre le SvWa, la dysfonction plaquettaire peut entraîner une anomalie de l'hémostase primaire et donc un risque hémorragique. Les forces de cisaillement sont responsables de deux effets majeurs au niveau plaquettaire. Celles-ci entraînent une activation plaquettaire mais aussi un clivage des récepteurs plaquettaires dont le récepteur GpIb α et le GpIV. Les conséquences sont deux effets totalement opposés. D'une part, l'activation plaquettaire peut être responsable d'un surrisque thrombotique par augmentation de l'adhésion au fibrinogène. D'autre part, la perte des récepteurs plaquettaires diminue leur capacité d'adhésion au collagène et au FvW ce qui peut entraîner une dysfonction de leur capacité hémostatique et une augmentation du risque hémorragique⁵⁹⁻⁶². La perte des récepteurs plaquettaires est corrélée à la durée d'exposition aux forces de cisaillement⁶³.

Le site le plus fréquent (5 à 40%) de saignement à distance de l'implantation de ces dispositifs est le tractus gastro-intestinal⁶⁴⁻⁶⁶. Les patients sous ACM à flux continu développent des malformations artérioveineuses résultantes d'une angiodysplasie gastro-intestinale dans 31% des cas⁶⁷. Une des causes à l'origine de ces malformations est le facteur de croissance endothélial qui est augmenté à la suite de la mise en place d'une ACM. En effet, le passage à un flux continu pourrait résulter d'une hypoperfusion et d'une hypoxie locale du tractus gastro-intestinal qui stimulerait la sécrétion de facteur pro-angiogénique⁶⁵. De plus, le FvW est considéré comme un inhibiteur de l'angiogenèse et la diminution de son activité et du nombre de THPM du fait du clivage par l'ADAMTS13 pourrait être une autre explication à la mise en évidence de malformations artérioveineuses⁶⁸. Cette association est là aussi initialement décrite dans le syndrome de Heyde⁶⁹.

2.2.3. Prise en charge actuelle

La prise en charge préopératoire est similaire à celle réalisée dans le cadre de chirurgies cardiaques sur le plan anesthésique. L'attention est portée sur l'adaptation des thérapeutiques en cours dont les traitements antiagrégants et anticoagulants. Ces pratiques peuvent être variables d'une équipe à une autre. En dehors de l'urgence, il est décidé d'éviter une bi-antiagrégation plaquettaire et de privilégier une monothérapie par aspirine si nécessaire. De même, les anticoagulants oraux devraient être modifiés pour des anti-vitamines K ou de l'héparine. Dans le contexte de l'urgence, certaines équipes réversent les traitements anti-vitamine K.

En post opératoire, la gestion des anticoagulants et antiagrégants est primordiale. En postopératoire immédiat, l'anticoagulation par héparine non fractionnée (HNF) est la référence. Elle est monitorée par le temps de céphaline activé (TCA) ou le dosage de l'activité l'anti-Xa. À distance, chaque dispositif dispose de sa propre recommandation⁷⁰ en termes d'anticoagulation et d'objectif d'INR pour balancer le risque d'accident thromboembolique. Cependant, il existe des variations institutionnelles. Les anticoagulants oraux directs ne sont pas recommandés à l'heure actuelle pour l'anticoagulation de ces patients⁷¹.

La gestion peropératoire semble être l'aspect le plus important pour la prévention du saignement à la phase initiale de l'implantation :

- La voie d'abord chirurgicale a elle aussi son importance. L'abord par thoracotomie montre en effet une diminution des saignements vis-à-vis de l'abord par sternotomie^{72,73}. De même, la mise en place du dispositif d'ACM et de ses canules se révèle d'une importance capitale étant donné que des veines et artères

péricardiques ainsi que les points d'anastomoses peuvent donner lieu à des saignements significatifs.

- Dans tous les cas, une hémostase chirurgicale de précision doit être complétée par l'hémostase biologique avec l'apport de plasma frais congelé, fibrinogène, plaquettes ou tout autre facteur de la coagulation déficient. L'apport de concentrés de facteur VIII/FvW serait limité par la rapide dégradation du FvW⁷⁴. La première classe qui a pu montrer une diminution du saignement sont les agents anti fibrinolytiques⁷⁵ dont le principal représentant est l'acide tranexamique.
- Un autre aspect majeur de la gestion hémostatique de cette chirurgie est l'anticoagulation par héparine et sa réversion par protamine qui doivent être maîtrisées et mesurées tout au long de la chirurgie. La société de chirurgie thoracique américaine recommande un temps de coagulation activée au-dessus de 480 secondes lors de la CEC⁷⁶.

3. LIMITES ACTUELLES

L'implantation d'AVG ou de BiVAD est source de complications hémorragiques péri-opératoires pouvant nécessiter des transfusions massives de produits sanguins labiles (PSL) souvent associées à des médicaments substitutifs onéreux (CCP, FVIIa) et des reprises chirurgicales postopératoires précoces. Ces chirurgies se compliquent fréquemment de défaillances d'organes (syndrome de détresse respiratoire aigu, insuffisance rénale aiguë et hépatique) à l'origine d'une morbi-mortalité importante et entraînant un allongement de la durée moyenne de séjour en réanimation. Environ 20 à 30 % des patients requièrent une reprise chirurgicale précoce après l'implantation d'une ACM du fait d'une complication

hémorragique⁷⁷. La maîtrise des troubles de l'hémostase paraît donc primordiale pour réaliser une prise en charge optimale des patients et améliorer leur devenir. Une correction inadaptée est source de complications et de surcoûts. Par exemple, plusieurs études ont montré qu'un traitement par facteur VII activé dans le cas d'accidents hémorragiques non contrôlés augmente indépendamment le risque d'évènements thromboemboliques⁷⁸. Une analyse multivariée portant sur 35 essais comparant la prise de facteur VIIa contre placebo à montrer que parmi 4468 sujets, la prise de facteur VIIa augmentait significativement le risque d'évènements thromboemboliques (5.5% vs. 3.2%, P=0.003)⁷⁹.

Même si la physiopathologie du SvWa commence à être comprise, des interrogations demeurent sur son lien avec le risque hémorragique et son délai d'installation. La diminution des multimères a été observée chez pratiquement tous les patients mais seulement une petite proportion de ces patients présente des hémorragies. Il est possible que le SvWa constitue une condition de base qui requière un évènement additionnel pour entraîner une conséquence hémorragique. Les études montrent que le ratio vWF:CB/vWF :Ag en faveur d'un SvWa est diminué dès les premières 24h. Cependant, l'analyse des études enregistrées sur ClinicalTrials.gov ne permet de retrouver qu'une seule étude⁵⁴ explorant l'impact des ACM sur le développement d'un SvWa dès le peropératoire. Il existe un manque évident de données scientifiques concernant la mise en évidence précoce, dès le peropératoire, d'un SvWa et de son lien avec le surrisque hémorragique.

La physiopathologie est particulièrement complexe car les forces de cisaillement sont à la fois responsables d'une activation plaquettaire pro-thrombotique, d'une perte des récepteurs plaquettaire et d'une dégradation du FvW de haut poids moléculaire pro-hémorragique.

Cette thèse se base sur l'hypothèse que les anomalies du FvW apparaissent précocement lors de la mise en route des assistances ventriculaires et seraient responsables de troubles de l'hémostase à l'origine de saignements péri-opératoires et postopératoires précoces. Nous travaillerons sur une population de patients majeurs, opérés d'une chirurgie programmée ou urgente d'implantation d'AVG ou BiVAD. Nous nous attendons à observer une atteinte précoce, dès deux heures après la mise en route du dispositif, des multimères de haut poids moléculaire. De plus, nous étudions les cinétiques de l'hémoglobine, des plaquettes, de l'activité anti Xa et du fibrinogène dans les 48h qui encadrent la pose d'une ACM et nous espérons observer une corrélation entre ces anomalies biologiques et le saignement clinique.

A noter, que l'étude HEMOSVAD est encore en cours de réalisation. L'ensemble des résultats n'est pour le moment pas disponible. Notre recherche s'étendra également à l'étude de la dysfonction plaquettaire précoce avec un shedding des glycoprotéines de surface et des anomalies de l'activation plaquettaire. Nous chercherons une corrélation entre ces différents résultats et les anomalies observées sur la biologie standard et la thromboélastométrie rotative (ROTEM). Enfin, nous espérons observer une corrélation entre ces anomalies biologiques et le saignement clinique. Nous attendons une différence en termes d'anomalies biologiques entre les dispositifs à flux continu (HeartWare®, Heartmate III®) et les assistances pulsatiles (BerlinHeart®, Syncardia®) du fait d'une différence de fonctionnement.

Les bénéfices escomptés de notre étude sont une meilleure connaissance des troubles de l'hémostase péri-opératoires lors de ce type de chirurgie qui permettra une optimisation

des traitements hémostatiques, de réduire les besoins en produits sanguins labiles et la morbidité liée à ce type de chirurgie.

4. MATÉRIELS ET MÉTHODES

4.1. Objectif de l'étude

4.1.1. Objectif principal

L'objectif principal est d'étudier les modifications précoces de la distribution des multimères de FvW dans les 48h qui encadrent la pose d'une assistance circulatoire ventriculaire gauche ou bi-ventriculaire (type Heartware[®], Heartmate III[®], BerlinHeart[®], Syncardia[®]).

4.1.2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire est d'étudier l'évolution des paramètres standards de l'hémostase. Nous étudierons les cinétiques de l'hémoglobine, des plaquettes, de l'activité anti Xa et du fibrinogène dans les 48h qui encadrent la pose d'une ACM.

4.2. Population étudiée

4.2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions que nous avons choisis pour cette étude sont des patients majeurs, ayant exprimé leur non-opposition à la recherche ou ayant signé un formulaire de consentement en cas de création de collection et/ou d'analyses génétiques qui bénéficient

de l'implantation d'une AVG (HeartMate III®, HeartWare®) ou BIVAD (BerlinHeart®, Syncardia ®) en chirurgie programmée ou urgente entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2021.

4.2.2. Critères d'exclusion

Les patients exclus de notre étude sont les sujets sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle ainsi que les patients avec une anémie préopératoire inférieure à 7 g/dl.

4.3. Information et recueil du consentement

Les patients sont recrutés lors de la consultation d'anesthésie précédant l'implantation de l'assistance. L'équipe d'anesthésie en chirurgie cardiaque est informée de l'implantation d'une assistance par le chirurgien cardiaque référent. Les patients sont informés par un investigateur de l'étude soit lors de la consultation d'anesthésie, soit lors de la visite pré-anesthésique. Leur consentement est recueilli lors de la visite pré-anesthésique. L'information des patients comprend un exposé détaillé sur la problématique de l'étude et sur la nécessité de prélever des tubes de sang supplémentaires lors des prises de sang itératives réalisées de manière systématique pour ce type de chirurgie. La date à laquelle le sujet a accepté de participer à la recherche est notée dans son dossier médical, de même que la date éventuelle d'opposition à sa participation, le cas échéant.

4.4. Réalisation pratique

Une fois le patient inclus dans l'étude, cinq visites de suivi seront nécessaires, correspondant aux différents temps de prélèvements sanguins réalisés de manière systématique en pratique courante :

- après l'induction de l'anesthésie
- juste avant le démarrage de l'assistance
- Deux heures après la mise en route de l'assistance
- Six heures après la mise en route de l'assistance
- 48 heures après la mise en route de l'assistance

Après l'induction de l'anesthésie, un cathéter artériel est mis en place de manière systématique pour monitorer la pression artérielle et réaliser des prélèvements sanguins itératifs. Ce cathéter reste en place plusieurs jours après l'implantation de l'assistance. Une analyse de la gazométrie sanguine artérielle, numération formule sanguine (NFS), taux de prothrombine (TP), TCA, fibrinogène, FVIII, ROTEM sont réalisés de manière systématique (soin courant) à ce temps-là afin de disposer d'une valeur de base. Des tubes de sang supplémentaires sont prélevés pour réaliser les analyses suivantes : étude du FvW et étude plaquettaire. Les paramètres cliniques et les traitements administrés sont systématiquement recueillis et enregistrés dans le dossier d'anesthésie.

La durée de participation de chaque sujet à l'étude est donc de 48h.

4.5. Données collectées

4.5.1. Numération formule sanguine

Elle est réalisée sur sang total, sur l'automate XN 2000 (Sysmex). Elle permet de recueillir les paramètres suivants : numération des leucocytes, globules rouges, plaquettes, hémoglobine et formule leucocytaire.

4.5.2. TCA, fibrinogène

Ils sont réalisés sur plasma par méthode chromométrique sur automate STA-R Evolution (Stago). Le TCA est un temps de coagulation permettant d'explorer dans son ensemble la voie intrinsèque de la coagulation. Le fibrinogène est le facteur terminal de la cascade de la coagulation. Précurseur de la fibrine, il est directement impliqué dans la génération du caillot.

4.5.3. Activité anti-Xa (héparine)

Elle est réalisée sur plasma, par méthode chromogénique sur automate STA-R Evolution (Stago). Elle permet de mesurer l'activité réelle de l'héparine circulante chez le patient (en UI/mL). Elle est basée sur l'activité cofacteur de l'héparine sur l'antithrombine. En effet, l'activité mesurée dépend non seulement de la concentration d'héparine circulante, mais également de l'activité de l'antithrombine du patient, cette dernière étant l'élément indispensable à l'activité anticoagulante de l'héparine.

4.5.4. Etude de la distribution des multimères du facteur de Willebrand

Elle est réalisée sur plasma, par électrophorèse en gel. Le FvW circule dans le plasma sous formes de multimères de poids moléculaires différents (faible, intermédiaire, haut). Ce test permet d'évaluer la distribution de ces différents poids par rapport à un témoin, et permet notamment de détecter chez le patient une éventuelle perte des multimères de haut poids moléculaire.

5. ANALYSES STATISTIQUES

Les variables qualitatives sont données en nombres et pourcentages et les variables quantitatives en médiane (écart interquartiles). Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel Prism 9 (Graphpad, San Diego, USA). Compte tenu du faible effectif des patients, seuls des tests non-paramétriques ont été utilisés (Man-Whitney et Kruskal Wallis) pour les analyses statistiques. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, il n'y a pas eu de calcul *a priori* du nombre de sujets nécessaire.

6. RÉSULTATS

6.1. Caractéristiques de la population avant l'implantation de l'assistance longue durée

Quatorze patients ont été inclus dans l'étude HEMOSVAD entre le 21/06/2019 et le 18/01/2021. Leurs caractéristiques démographiques sont décrites dans le **Tableau IV**. Quatre patients (28%) étaient sous assistance circulatoire de courte durée (ECMO et/ou Impella®) avant l'intervention chirurgicale. Tous les patients étaient anticoagulés de manière curative et huit (57%) étaient traités par un antiagrégant plaquettaire en préopératoire. Les assistances étaient implantées dans un contexte d'urgence dans sept (50%) des cas.

VARIABLES	COHORTE HEMOSTVAD (N = 14)
Données démographiques	
Age, (année)	64,5 [55,7 – 70,5]
Sexe (H/F)	12/2 (86/14)
IMC, (kg/m ²)	26,5 [21,9-29,9]
Profil INTERMACS	
1	4 (28%)
2	3 (21%)
3	2 (14%)
4	5 (36%)
Assistance circulatoire préopératoire	
ECMO	1 (7%)
Impella®	1 (7%)
ECMO + Impella®	2 (14%)
Traitements préopératoires	
Aspirine	6 (43%)
Aspirine + ticagrelor	1 (7%)
Clopidogrel	1 (7%)
Héparine non fractionnée	9 (64%)
Héparine de bas poids moléculaire	1 (7%)
AVK	3 (21%)
Anticoagulants oraux directs	3 (21%)
Transfusion préopératoire	
Patients ayant été transfusés en préopératoire	3 (21%)
Volume de CGR (mL)	1490 [874-1554]
Volume de PFC (mL)	1114 [557-1290]
Volume de CP (mL)	1000 [500-1250]
Patients ayant reçu du CCP	3 (21%)
Patients ayant reçu du fibrinogène	1 (7%)

Tableau IV : Caractéristiques des patients avant l'intervention chirurgicale visant à mettre en place l'assistance circulatoire longue durée. *Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [écart interquartile].* IMC : Index de Masse Corporelle ; ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ; AVK : traitement anti-vitamine K ; CGR : concentré de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé ; CP : concentré plaquettaire ; CCP : concentré de complexes prothrombiniques.

6.2. Description de la période peropératoire

Onze (79%) patients ont été implantés avec un Heartware® dont un a nécessité la mise en place d'une assistance par Impella® de manière transitoire en postopératoire. Trois (21%) patients ont été implantés avec une assistance biventriculaire (deux Syncardia® et un Berlinheart®). Les données relatives au peropératoire sont décrites dans le **Tableau V**.

VARIABLES	COHORTE HEMOSTVAD (N = 14)
Caractéristiques de la CEC peropératoire	
Chirurgie réalisée sous CEC	12 (86%)
Chirurgie réalisée sous ECMO	2 (14%)
Durée de CEC (min)	72 [45-132]
Durée de clampage aortique (min)	3,5 [0-22]
Durée opératoire (min)	324 [270-383]
Remplissage vasculaire peropératoire	
Cristalloïdes (mL)	956 [425–1533]
Colloïdes (mL)	500 [0-1000]
Traitement par noradrénaline	
	12 (86%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,23 [0,11-0,81]
Traitement par adrénaline	
	7 (50%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,09 [0,07-0,28]
Traitement par dobutamine	
	9 (64%)
Dose maximale (µg/kg/min)	5,6 [4,0-6,0]
Traitement par milrinone	
	6 (43%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,19 [0,10-0,22]
Patients transfusés en peropératoire	
	14 (100%)
Volume de CGR (mL)	534 [298-799]
Volume de PFC (mL)	549 [129-779]
Volume de CP (mL)	277 [184-374]
Transfusion autologue (CellSaver®)(mL)	607 [49-798]
Dose d'héparine peropératoire (UI/kg)	
	462 [391-545]
Ratio protamine/héparine	1,0 [0,9-1,3]
Acide tranexamique (mg/kg)	45 [36-73]
CCP (UI/kg)	24 [14-37]
Fibrinogène (g)	1,8 [1,5-3,0]

Tableau V : Description de la prise en charge peropératoire. *Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [écart interquartile]. CEC : circulation extracorporelle ; ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation ; CGR : concentré de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé ; CP : concentré plaquettaire ; CCP : concentré de complexes prothombiniques.*

6.3. Évolution des patients dans les six premières heures postopératoires

Aucun patient n'a nécessité de reprise chirurgicale dans les six premières heures postopératoires. Deux (14%) patients ont nécessité une transfusion sanguine au cours de cette période. Une épuration extrarénale a été débutée chez un (7%) patient.

VARIABLES	COHORTE HEMOSTVAD (N = 14)
Saignements H0-H6 (ml)	250 [175-298]
Remplissage vasculaire H0-H6	
Cristalloïdes (mL)	156 [93-428]
Colloïdes (mL)	0 [0-400]
Traitement par noradrénaline	12 (86%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,2 [0,1-1]
Traitement par adrénaline	5 (36%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,1 [0,1-0,1]
Traitement par dobutamine	7 (50%)
Dose maximale (µg/kg/min)	4,5 [3,8-5,1]
Traitement par milrinone	6 (43%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,1 [0,1-0,2]
Patients transfusés entre H0 et H6	2 (14%)
Volume de CGR (mL)	931 [751-1110]
Volume de PFC (mL)	1400 [1400-1400]
Volume de CP (mL)	391 [391-391]

Tableau VI : Description de la cohorte dans les 6 heures suivant le démarrage de l'assistance circulatoire mécanique. *Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [écart interquartile]. CGR : concentré de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé ; CP : concentré plaquettaire.*

6.4. Évolution des patients entre la 6^{ème} et la 48^{ème} heure postopératoire

Sur cette période, un seul patient a nécessité deux reprises chirurgicales en raison d'un saignement non-contrôlé à l'origine d'un choc hémorragique. Cinq (36%) patients ont été placés sous épuration extrarénale au cours de cette période.

VARIABLES	COHORTE HEMOSTVAD (N = 14)
Saignements H6-H48 (ml)	1245 (995-1350)
Remplissage vasculaire H6-H48	
Cristalloïdes (mL)	1700 [1390-1750]
Colloïdes (mL)	635 [250-1000]
Traitement par noradrénaline	11 (78%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,6 [0,1-0,8]
Traitement par adrénaline	3 (21%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,1 [0,1-0,1]
Traitement par dobutamine	5 (36%)
Dose maximale (µg/kg/min)	5,5 [4-6,6]
Traitement par milrinone	4 (28%)
Dose maximale (µg/kg/min)	0,1 [0,1-0,2]
Patients transfusés entre H6 et H48	4 (28%)
Volume de CGR (mL)	540 [279-809]
Volume de PFC (mL)	578 [577-704]
Volume de CP (mL)	325[325-325]
Epuration extra-rénale	5 (36%)

Tableau VII : Description de la cohorte dans les 48 heures suivant le démarrage de l'assistance circulatoire mécanique. *Les résultats sont exprimés en n (%) ou médiane [écart interquartile]. CGR : concentré de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé ; CP : concentré plaquettaire*

6.1. Évolution des paramètres biologiques d'hémostase standard sur la période de l'étude

L'évolution des paramètres biologiques standards au cours de la période d'étude sont décrits dans la **Figure III**. La majeure partie des patients était anémique au cours de la période d'étude et la plupart d'entre eux était thrombopénique. La période V2 est marquée par une activité anti-Xa élevée en raison d'un bolus d'HNF au cours de la CEC. Le fibrinogène était au-dessus des valeurs normales tout au long de la période de l'étude.

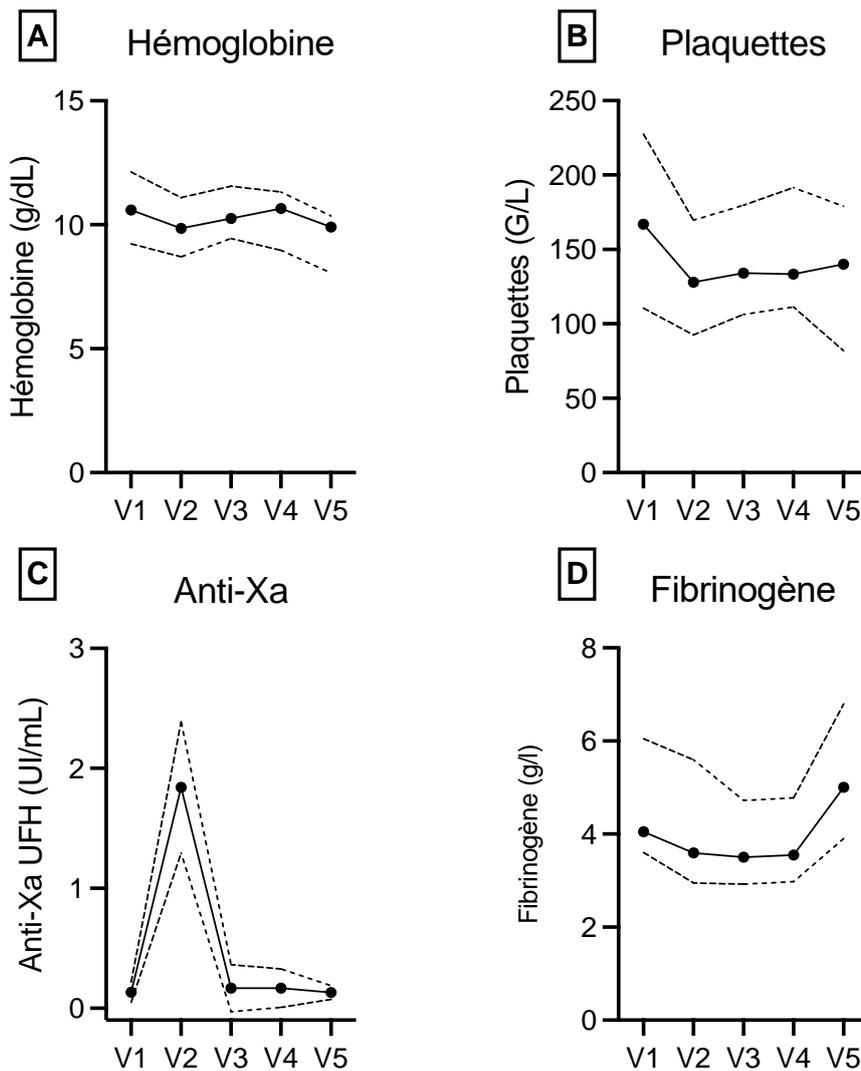


Figure III : Évolution des paramètres biologiques d'hémostase standards au cours de la période de l'étude : hémoglobinémie (A), numération plaquettaire (B), activité anti-Xa HNF (C) et fibrinogénémie (D). Les résultats sont exprimés en médiane (écart interquartile) (A, B, D) ou moyenne (déviatoin standard) (C). V1 : induction de l'anesthésie, V2 : juste avant le démarrage de l'assistance (CEC en cours), V3 : 2 h après le démarrage de l'assistance (CEC finie), V4 : 6 h après le démarrage de l'assistance (en réa), V5 : 48 h après le démarrage.

6.2. Évolution des multimères de VWF au cours de la période de l'étude chez les patients implantés d'une assistance ventriculaire gauche (AVG)

Les patients ayant été placés sous assistance circulatoire transitoire (ECMO ou Impella®) avant l'implantation de l'ACM avaient un ratio patient/témoin en multimères de facteur

von Willebrand de Très Haut Poids Moléculaire (THPM) significativement plus bas que les patients n'ayant pas eu d'assistance préopératoire (0,4 [0-0,7] vs. 1,1 [1,0-1,2], $p=0,035$).

La **Figure 4** montre l'évolution du profil des multimères de vWF chez les patients implantés d'une AVG (sans assistance préopératoire) en fonction du temps.

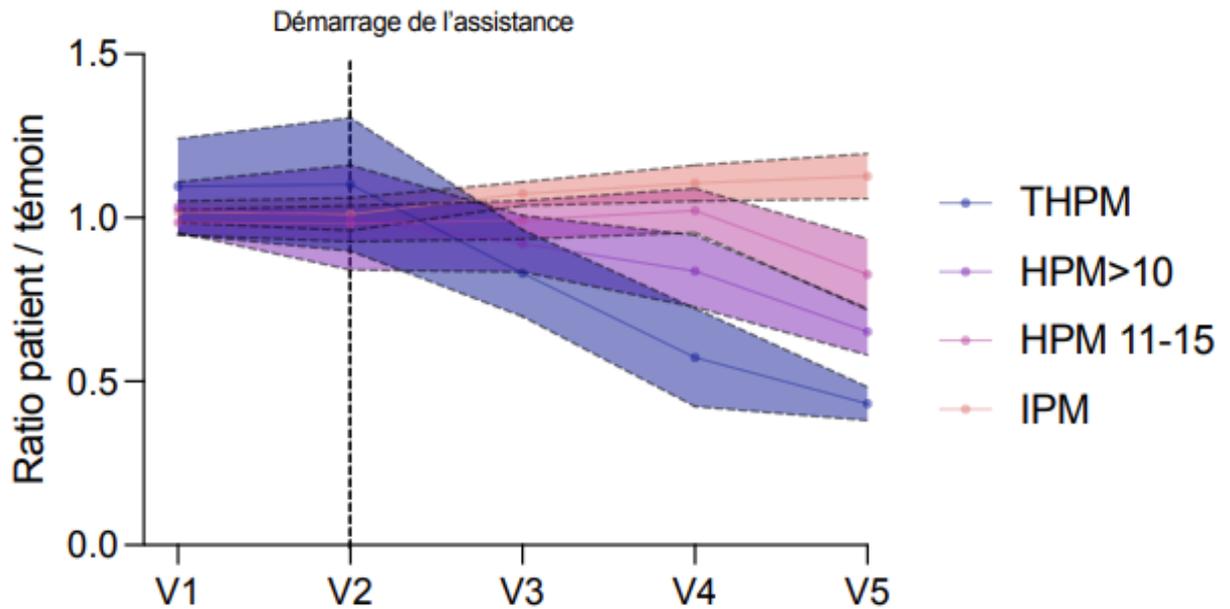


Figure IV : Évolution des multimères de facteur von Willebrand en fonction du temps chez les patients implantés d'une assistance ventriculaire gauche, sans assistance préopératoire. V1 : induction de l'anesthésie, V2 : juste avant le démarrage de l'assistance (CEC en cours), V3 : 2 h après le démarrage de l'assistance (CEC finie), V4 : 6 h après le démarrage de l'assistance (en réa), V5 : 48 h après le démarrage. CEC : Circulation extracorporelle, THPM : très haut poids moléculaire ; HPM : haut poids moléculaire ; IPM : poids moléculaire intermédiaire.

Les THPM diminuaient de manière significative dès la 6^{ème} heure postopératoire ($p<0,01$,

Figure V[A]) à l'inverse des multimères de poids moléculaire intermédiaires qui augmentaient de manière significative 48 heures après le démarrage de l'assistance ($p<0,05$, **Figure V [B]**).

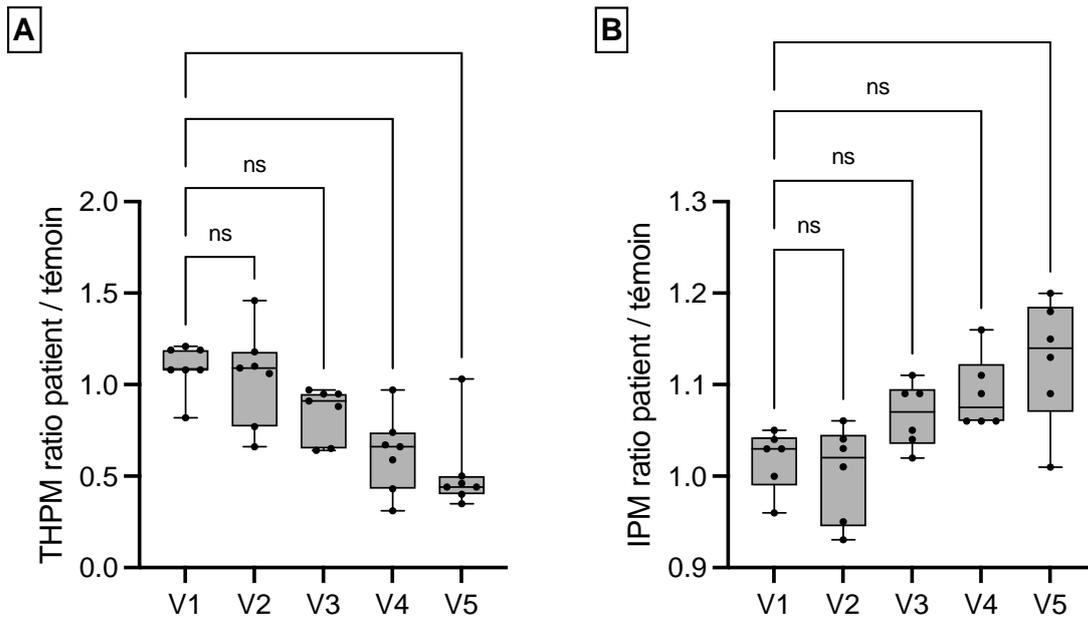


Figure V : Évolution des multimères de facteur von Willebrand de très haut poids moléculaire (THPM)(A) et de poids moléculaire intermédiaire (IPM)(B) en fonction du temps. V1 : induction de l'anesthésie, V2 : juste avant le démarrage de l'assistance (CEC en cours), V3 : 2 h après le démarrage de l'assistance (CEC finie), V4 : 6 h après le démarrage de l'assistance (en réa), V5 : 48 h après le démarrage. CEC : Circulation extracorporelle, THPM : très haut poids moléculaire ; HPM : haut poids moléculaire ; IPM : poids moléculaire intermédiaire. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

7. DISCUSSION

Notre étude a, pour le moment, permis d'inclure un total de 14 patients éligibles à la mise en place d'une ACM. En préopératoire, les patients présentaient une atteinte sévère de leur qualité de vie et de leur pronostic vital. Notre population est hétérogène en termes de sévérité avec un panel de patients s'étendant d'une relative stabilité de leur IC (INTERMACS 4) aux patients avec un pronostic vital engagé à très court terme. Quatre (28%) de ces patients ont nécessité une assistance circulatoire préopératoire. L'opération chirurgicale est marquée par la nécessité de transfusion ainsi qu'un soutien par catécholamines chez l'ensemble des patients. On remarque que la période postopératoire précoce (< 48h) est grevée d'une transfusion chez quatre (28%) des patients et l'utilisation

de catécholamines chez 12 (86%) des sujets. Cette lourde chirurgie est responsable d'un retentissement multi-organes avec nécessité d'introduction d'une épuration extra-rénale chez cinq (36%) malades. L'étude des multimères de FvW a permis de mettre en évidence une baisse significative des THPM significativement plus basse chez les patients placés sous assistance circulatoire transitoire en préopératoire. Cette étude a montré que la dégradation des THPM était précoce dès la 6^{ème} heure postopératoire.

Lorsque nous comparons nos résultats à la littérature, nous retrouvons une cohorte légèrement différente avec un profil INTERMACS 2 habituellement majoritaire suivi du profil 3^{4,20,80}. Cette différence pouvant être expliquée par le faible nombre de patients inclus dans notre cohorte. Cependant, avec l'amélioration constantes des ACM et la diminution de leur morbidité¹⁹, il est actuellement légitime de se demander si la mise en place précoce d'une ACM pourrait apporter un bénéfice supérieur à une prise en charge médicamenteuse seule. Cette hypothèse est actuellement en cours d'exploration avec l'étude Early-VAD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02387112). A la différence du registre américain de la société de chirurgie thoracique²⁰ qui retrouve 16,9% de leurs patients appareillés d'un ballon de contre pulsion aortique, notre étude est marquée par l'absence de ce dispositif. Ce constat peut être mis en parallèle avec les recommandations européenne de 2016⁷ qui stipulent que ce système n'est pas recommandé en routine dans les chocs cardiogéniques (grade III B) même si son utilisation pourrait changer avec les recommandations de 2021² qui précisent que les chocs cardiogéniques non secondaires à un infarctus du myocarde pourraient bénéficier d'un ballon de contre pulsion intra-aortique. De même, notre taux d'assistance circulatoire de courte durée (ECMO et/ou Impella®) était légèrement inférieur à ce même registre (37,1%). Cette différence peut

s'expliquer par l'hétérogénéité de la sévérité des patients de notre cohorte, le faible nombre de patients ne permettant pas de comparer le devenir de ces groupes.

Le peropératoire est marqué par un temps de CEC inférieur à ce qui est décrit par l'équipe de Feldmann⁵⁴ avec une médiane entre 104 et 118 minutes selon les dispositifs. Cette différence peut s'expliquer par le fait que ces études étaient monocentriques et donc que la technique et l'expérience chirurgicale locale étaient déterminantes. A Strasbourg, du fait de la réduction de la taille des ACM et de l'expertise chirurgicale locale nous utilisons un abord par thoracotomie gauche et mini-sternotomie. Cette différence peut aussi s'expliquer par la prédominance de patients INTERMACS 4 qui ont une durée médiane de CEC de 44 mins contre 100 mins pour l'ensemble des autres profils.

Les complications hémorragiques per et postopératoire sont les complications les plus fréquentes chez les patients porteurs d'une ACM avec une incidence de 29,5%³⁵. Notre étude retrouve aussi un taux de saignement élevé avec un volume de saignement médian entre H6 et H48 de 1245 ml qui correspond au début de la baisse des THPM. Cependant, du fait d'un manque de puissance, aucune corrélation significative n'a pu être prouvée. En effet, notre étude est la seule qui montre qu'il existe une diminution significative des THPM suivant la mise en place d'une ACM dès la 6^{ème} heure après l'initiation d'un tel dispositif. En conséquence, la perte des THPM diminue l'affinité entre le FvW et ses sites de liaisons (Gp1b, collagène) ce qui pourrait contribuer à une diminution des capacités hémostatiques des patients. Ces résultats sont cohérents avec la littérature existante^{38,51,81}. L'étude des flux à l'intérieur des différentes ACM actuellement sur le marché suppose que leurs différences pourraient être à l'origine de forces de cisaillement variables responsables d'une dégradation des THPM plus ou moins importante⁸²⁻⁸⁴. L'étude HEMOSVAD va dans

ce sens en montrant que les patients placés sous assistance circulatoire transitoire (ECMO ou Impella®) avant l'implantation de l'ACM avaient un ratio patient/témoin en THPM significativement plus bas que les patients n'ayant pas eu d'assistance préopératoire.

Les limites de notre étude sont liées à sa méthodologie. Nous avons réalisé une étude observationnelle, monocentrique avec une faible cohorte (N = 14). Notre étude manque de puissance pour montrer qu'une diminution même précoce des THPM est responsable d'une augmentation des hémorragies ou du besoin transfusionnel. Il est possible que la baisse des THPM constitue une condition initiale nécessitant des éléments supplémentaires tels que la détérioration des fonctions plaquettaires par clivage de leurs récepteurs membranaires pour être significativement reliée à une augmentation du risque hémorragique. La poursuite de l'étude HEMOSVAD avec le monitoring d'autres paramètres tels que la fonction plaquettaire et le ROTEM devraient aussi permettre de nous donner plus d'informations quant à la compréhension des troubles de l'hémostase induits par les ACM.

De larges études multicentriques semblent nécessaires pour poursuivre nos investigations et permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie et donc une meilleure prise en charge thérapeutique. Par exemple, l'étude SweVAD⁸⁵, qui est en cours d'investigation, a pour but de mieux définir la place des ACM dans l'arsenal thérapeutique contre l'IC en comparant l'utilisation de l'HeartMate 3® à un traitement médical seul chez les patients éligibles à une transplantation cardiaque. Dans cette même optique, l'étude de l'hémostase chez les patients porteurs d'ACM par l'intermédiaire de la thromboélastographie ou thromboélastométrie sont des pistes en cours de réflexion⁸⁶. Il pourrait être intéressant, au vu de nos résultats, de réaliser une étude comparative placebo

contre perfusion de FvW en péri-opératoire de l'introduction d'une ACM pour observer le retentissement sur le besoin transfusionnel et le volume de saignement. Au vu de l'évolution démographique de l'IC et de la pénurie de greffon à laquelle nous devons faire face, une meilleure prise en charge péri-opératoire des ACM semble indispensable au futur et à la survie de ces patients. Cette meilleure prise en charge est une clé pour améliorer la qualité de vie des patients et le rapport coût-efficacité d'une telle technique⁸⁷.

8. CONCLUSION

Notre étude confirme l'existence d'une dégradation précoce des multimères de haut poids moléculaire, en particulier les multimères de très haut poids moléculaire chez les patients implantés d'une assistance circulatoire mécanique monoventriculaire gauche. Cette altération est visible dès la 6^{ème} heure suivant le démarrage de l'assistance. L'existence d'un assistance circulatoire transitoire préopératoire de type ECMO ou Impella® est associée à une dégradation précoce des multimères de très haut poids moléculaire, dès l'installation au bloc opératoire.

Ces anomalies pourraient contribuer de manière significative aux troubles de l'hémostase observés dans la période postopératoire précoce et doivent être prises en compte. Un apport ciblé de concentrés de facteur von Willebrand pourrait s'avérer utile en cas de saignements postopératoires précoces mais son efficacité ne serait que très transitoire. Le développement de nouveaux types d'assistances circulatoires mécaniques, visant à réduire les contraintes de cisaillement pour limiter le clivage des multimères de haut poids moléculaire, pourrait être intéressant pour limiter ce phénomène.

Vu
Strasbourg, le 2 septembre 2021
Le président du jury de thèse
Professeur Olivier COLLANGE



Vu et approuvé
Strasbourg, le 07 SEP 2021
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



9. BIBLIOGRAPHIE

1. CNEC - Collège National des Enseignants de Cardiologie | Société Française de Cardiologie. <https://www.sfcardio.fr/cnec-college-national-des-enseignants-de-cardiologie>.
2. McDonagh, T. A. *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Ambrosy, A. P. *et al.* The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* **63**, 1123–1133 (2014).
4. Stewart, G. C. & Givertz, M. M. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: patients and technology in evolution. *Circulation* **125**, 1304–1315 (2012).
5. Benjamin, E. J. *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* **135**, e146–e603 (2017).
6. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/9-10/2014_9-10_3.html.
7. Ponikowski, P. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **69**, 1167 (2016).
8. Lund, L. H. *et al.* The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J. Heart Lung Transplant.* **33**, 996–1008 (2014).
9. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France de l'agence de biomédecine, 2017.pdf.
10. Aissaoui, N. *et al.* Management of end-stage heart failure patients with or without ventricular assist device: an observational comparison of clinical and economic outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* **53**, 170–177 (2018).
11. Kreuziger, L. M. B., Kim, B. & Wieselthaler, G. M. Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **13**, 946–955 (2015).
12. Fabiani, J.-N. Une histoire du cœur artificiel : du cœur de verre d'Alexis Carrel au CARMAT d'Alain Carpentier. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* **205**, 65–71 (2021).

13. Liotta, D. *et al.* Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery: Prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation. *The American Journal of Cardiology* **12**, 399–405 (1963).
14. DeBakey, M. E. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am. J. Cardiol.* **27**, 3–11 (1971).
15. Copeland, J. G. *et al.* The total artificial heart as a bridge to transplantation. A report of two cases. *JAMA* **256**, 2991–2995 (1986).
16. Rose, E. A. *et al.* Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* **345**, 1435–1443 (2001).
17. Eisen, H. J. Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications. *Korean Circ J* **49**, 568–585 (2019).
18. Slaughter, M. S. *et al.* Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2241–2251 (2009).
19. Mehra, M. R. *et al.* A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1618–1627 (2019).
20. Teuteberg, J. J. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2019 Annual Report: The Changing Landscape of Devices and Indications. *Ann. Thorac. Surg.* **109**, 649–660 (2020).
21. Shah, P. *et al.* Multicenter experience with durable biventricular assist devices. *J. Heart Lung Transplant.* **37**, 1093–1101 (2018).
22. Kormos, R. L. *et al.* Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **139**, 1316–1324 (2010).
23. Kang, G., Ha, R. & Banerjee, D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J. Heart Lung Transplant.* **35**, 67–73 (2016).
24. Takeda, K. *et al.* Outcome of unplanned right ventricular assist device support for severe right heart failure after implantable left ventricular assist device insertion. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **33**, 141–148 (2014).
25. Survival after biventricular assist device implantation: An analysis of the Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support database - The Journal of Heart and Lung Transplantation. [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(11\)00941-7/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(11)00941-7/fulltext).
26. Kirsch, M. *et al.* Survival after biventricular mechanical circulatory support: does the type of device matter? *J. Heart Lung Transplant.* **31**, 501–508 (2012).
27. Kirklin, J. K. *et al.* Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J. Heart Lung Transplant.* **36**, 1080–1086 (2017).

28. Adult heart allocation - OPTN.
<https://optn.transplant.hrsa.gov/learn/professional-education/adult-heart-allocation>.
29. Kirklin, J. K. *et al.* Third INTERMACS Annual Report: The evolution of destination therapy in the United States. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **30**, 115–123 (2011).
30. Kim, J. H., Brophy, D. F. & Shah, K. B. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device-Related Gastrointestinal Bleeding. *Cardiol Clin* **36**, 519–529 (2018).
31. Kormos, R. L. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons Intermacs database annual report: Evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *J. Heart Lung Transplant.* **38**, 114–126 (2019).
32. Bellavia, D. *et al.* Prediction of right ventricular failure after ventricular assist device implant: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Heart Fail.* **19**, 926–946 (2017).
33. Adzic, A., Patel, S. R. & Maybaum, S. Impact of Adverse Events on Ventricular Assist Device Outcomes. *Curr Heart Fail Rep* **10**, 89–100 (2013).
34. Holman, W. L. *et al.* INTERMACS: Interval Analysis of Registry Data. *Journal of the American College of Surgeons* **208**, 755–761 (2009).
35. Kirklin, J. K. *et al.* Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J. Heart Lung Transplant.* **34**, 1495–1504 (2015).
36. Goldstein, D. J. *et al.* Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **32**, 667–670 (2013).
37. Sadler, J. E. Biochemistry and genetics of von willebrand factor. *Annu. Rev. Biochem.* **67**, 395–424 (1998).
38. Nascimbene, A., Neelamegham, S., Frazier, O. H., Moake, J. L. & Dong, J.-F. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood* **127**, 3133–3141 (2016).
39. Ohmori, K. *et al.* Electron microscopy of human factor VIII/Von Willebrand glycoprotein: effect of reducing reagents on structure and function. *J. Cell Biol.* **95**, 632–640 (1982).
40. Muslem, R., Caliskan, K. & Leebeek, F. W. G. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices. *J. Thromb. Haemost.* **16**, 429–440 (2018).
41. Zhou, Z. *et al.* Haemoglobin blocks von Willebrand factor proteolysis by ADAMTS-13: a mechanism associated with sickle cell disease. *Thromb. Haemost.* **101**, 1070–1077 (2009).
42. Katz, J. N. *et al.* A multicenter analysis of clinical hemolysis in patients supported with durable, long-term left ventricular assist device therapy. *J. Heart Lung Transplant.* **34**, 701–709 (2015).

43. Bartoli, C. R., Ghotra, A. S., Pachika, A. R., Birks, E. J. & McCants, K. C. Hematologic markers better predict left ventricular assist device thrombosis than echocardiographic or pump parameters. *Thorac Cardiovasc Surg* **62**, 414–418 (2014).
44. Benk, C. *et al.* Three-dimensional flow characteristics in ventricular assist devices: Impact of valve design and operating conditions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* **142**, 1019–1026 (2011).
45. Hilal, T., Mudd, J. & DeLoughery, T. G. Hemostatic complications associated with ventricular assist devices. *Res Pract Thromb Haemost* **3**, 589–598 (2019).
46. Emani, S. Complications of Durable Left Ventricular Assist Device Therapy. *Crit Care Clin* **34**, 465–477 (2018).
47. Baldauf, C. *et al.* Shear-induced unfolding activates von Willebrand factor A2 domain for proteolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **7**, 2096–2105 (2009).
48. Siedlecki, C. A. *et al.* Shear-Dependent Changes in the Three-Dimensional Structure of Human von Willebrand Factor. *Blood* **88**, 2939–2950 (1996).
49. Loscalzo, J. From clinical observation to mechanism--Heyde's syndrome. *N. Engl. J. Med.* **367**, 1954–1956 (2012).
50. Crow, S. *et al.* Comparative analysis of von Willebrand factor profiles in pulsatile and continuous left ventricular assist device recipients. *ASAIO J.* **56**, 441–445 (2010).
51. Heilmann, C. *et al.* Acquired Von Willebrand syndrome is an early-onset problem in ventricular assist device patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **40**, 1328–1333; discussion 1233 (2011).
52. Meyer, A. L. *et al.* Acquired von Willebrand syndrome in patients with a centrifugal or axial continuous flow left ventricular assist device. *JACC Heart Fail* **2**, 141–145 (2014).
53. Goda, M. *et al.* Time course of acquired von Willebrand disease associated with two types of continuous-flow left ventricular assist devices: HeartMate II and CircuLite Synergy Pocket Micro-pump. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **32**, 539–545 (2013).
54. Feldmann, C. *et al.* Perioperative onset of acquired von Willebrand syndrome: Comparison between HVAD, HeartMate II and on-pump coronary bypass surgery. *PLoS ONE* **12**, e0171029 (2017).
55. Tiede, A. *et al.* Diagnostic workup of patients with acquired von Willebrand syndrome: a retrospective single-centre cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* **6**, 569–576 (2008).
56. Federici, A. B., Budde, U., Castaman, G., Rand, J. H. & Tiede, A. Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Patients with Acquired von Willebrand Syndrome: A 2013 Update. *Semin Thromb Hemost* **39**, 191–201 (2013).

57. Egger, C., Maas, J., Hufen, T., Schmitz-Rode, T. & Steinseifer, U. Establishing a method for in vitro investigation of mechanical parameters causing acquired von Willebrand syndrome in ventricular assist devices. *Artificial Organs* **37**, 833–839 (2013).
58. Davis, M. E. *et al.* Immediate recovery of acquired von Willebrand syndrome after left ventricular assist device explantation: implications for heart transplantation. *ASAIO J.* **61**, e1-4 (2015).
59. Chen, Z. *et al.* Device-Induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding. *Artif Organs* **43**, 745–755 (2019).
60. Hu, J. *et al.* PLATELET GLYCOPROTEIN Iba (GPIba) ECTODOMAIN SHEDDING AND NON-SURGICAL BLEEDING IN HEART FAILURE PATIENTS SUPPORTED BY CONTINUOUS FLOW LEFT VENTRICULAR ASSIST DEVICES (CF-LVADs). *J Heart Lung Transplant* **33**, 71–79 (2014).
61. Arthur, J. F., Dunkley, S. & Andrews, R. K. Platelet glycoprotein VI-related clinical defects. *British Journal of Haematology* **139**, 363–372 (2007).
62. Nieswandt, B. *et al.* Long-Term Antithrombotic Protection by in Vivo Depletion of Platelet Glycoprotein VI in Mice. *J Exp Med* **193**, 459–470 (2001).
63. Zengsheng, C. *et al.* High Shear Induces Platelet Dysfunction Leading to Enhanced Thrombotic Propensity and Diminished Hemostatic Capacity. *Platelets* **30**, 112–119 (2019).
64. French, J. B. *et al.* Gastrointestinal Bleeding in Patients with Ventricular Assist Devices Is Highest Immediately After Implantation. *ASAIO Journal* **59**, 480–485 (2013).
65. Stulak, J. M. *et al.* Gastrointestinal bleeding and subsequent risk of thromboembolic events during support with a left ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **33**, 60–64 (2014).
66. Harvey, L., Holley, C. T. & John, R. Gastrointestinal bleed after left ventricular assist device implantation: incidence, management, and prevention. *Ann Cardiothorac Surg* **3**, 475–479 (2014).
67. Demirozu, Z. T. *et al.* Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **30**, 849–853 (2011).
68. Kataria, R. & Jorde, U. P. Gastrointestinal Bleeding During Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Support: State of the Field. *Cardiol Rev* **27**, 8–13 (2019).
69. Vincentelli, A. *et al.* Acquired von Willebrand Syndrome in Aortic Stenosis. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022831>
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022831> (2009) doi:10.1056/NEJMoa022831.
70. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100047S090D.pdf.

71. Kirklin, J. K. *et al.* American Association for Thoracic Surgery/International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines on selected topics in mechanical circulatory support. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **159**, 865–896 (2020).
72. Gregoric, I. D. *et al.* A less invasive approach to axial flow pump insertion. *J. Heart Lung Transplant.* **27**, 423–426 (2008).
73. Anyanwu, A. C. Technique for less invasive implantation of Heartmate II left ventricular assist device without median sternotomy. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **23**, 241–244 (2011).
74. Hollis, I. B., Chen, S.-L., Chang, P. P. & Katz, J. N. Inhaled Desmopressin for Refractory Gastrointestinal Bleeding in a Patient With a HeartMate II Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J.* **63**, e47–e49 (2017).
75. Levy, J. H. & Snieciński, R. M. Prohemostatic treatment in cardiac surgery. *Semin. Thromb. Hemost.* **38**, 237–243 (2012).
76. Shore-Lesserson, L. *et al.* The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines-Anticoagulation During Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* **126**, 413–424 (2018).
77. Schaffer, J. M. *et al.* Bleeding complications and blood product utilization with left ventricular assist device implantation. *Ann. Thorac. Surg.* **91**, 740–747; discussion 747-749 (2011).
78. O’Connell, K. A., Wood, J. J., Wise, R. P., Lozier, J. N. & Braun, M. M. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* **295**, 293–298 (2006).
79. Levi, M., Levy, J. H., Andersen, H. F. & Truloff, D. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1791–1800 (2010).
80. Han, J. J., Acker, M. A. & Atluri, P. Left Ventricular Assist Devices. *Circulation* **138**, 2841–2851 (2018).
81. Geisen, U., Beyersdorf, F. & Zieger, B. Acquired von Willebrand syndrome and left ventricular assist devices. *J. Heart Lung Transplant.* **39**, 89 (2020).
82. Netuka, I. *et al.* Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* **66**, 2579–2589 (2015).
83. Schmitto, J. D., Hanke, J. S., Rojas, S. V., Avsar, M. & Haverich, A. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *J Heart Lung Transplant* **34**, 858–860 (2015).
84. Klaeske, K. *et al.* Acquired von Willebrand factor deficiency is reduced in HeartMate 3 patients†. *Eur J Cardiothorac Surg* **56**, 444–450 (2019).

85. Karason, K. *et al.* Randomized trial of a left ventricular assist device as destination therapy versus guideline-directed medical therapy in patients with advanced heart failure. Rationale and design of the SWEdish evaluation of left Ventricular Assist Device (SweVAD) trial. *European Journal of Heart Failure* **22**, 739–750 (2020).
86. Xia, R. *et al.* Role of thromboelastography in predicting and defining pump thrombosis in left ventricular assist device patients. *Thrombosis Research* **192**, 29–35 (2020).
87. Kanwar, M. K., Bailey, S. & Murali, S. Challenges and Future Directions in Left Ventricular Assist Device Therapy. *Crit Care Clin* **34**, 479–492 (2018).



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DUPUIS Prénom : Mathieu

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

A Strasbourg, le 06/10/21

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

RÉSUMÉ :

Introduction : l'utilisation de dispositifs d'assistance circulatoire mécanique (ACM) est une alternative récente à la transplantation cardiaque en cas d'insuffisance cardiaque terminale. Ces dispositifs sont associés à des troubles de l'hémostase dans les jours suivants leur implantation mais l'existence précoce de ces anomalies dès le per et postopératoire immédiat n'a pas été étudiée. L'objectif de notre étude est de décrire les modifications de l'hémostase, et en particulier du facteur von Willebrand (vWF), au cours des périodes per et postopératoires précoces de la mise en place d'une ACM.

Méthode : il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective et monocentrique au CHU de Strasbourg. Les données cliniques et biologiques des 48 premières heures encadrant l'implantation d'une ACM étaient recueillies. Un volume de sang supplémentaire était prélevé à différents temps pour analyser la distribution des multimères de vWF.

Résultats : Quatorze patients ont été inclus dans l'étude. Quatre patients (28%) étaient sous assistance circulatoire de courte durée avant l'intervention chirurgicale. 11 (79%) patients ont été implantés avec une ACM monoventriculaire gauche (AVG) et trois (21%) patients avec une assistance biventriculaire. Les patients ayant été placés sous assistance circulatoire transitoire avant l'implantation de l'ACM avaient un ratio patient/témoin en multimères de Très Haut Poids Moléculaire de vWF (THPM) significativement plus bas que les patients n'ayant pas eu d'assistance préopératoire (0,4 [0,0-0,7] vs. 1,1 [1,0-1,2], $p=0,035$). Les THPM diminuaient de manière significative dès la 6^{ème} heure postopératoire ($p<0,01$) chez les patients implantés d'une AVG.

Discussion et conclusion : en cas d'implantation d'une AVG, il existe une dégradation précoce, dès la 6^{ème} heure suivant le démarrage, des THPM. L'existence d'une assistance circulatoire transitoire préopératoire est associée à une dégradation précoce des THPM, dès l'installation au bloc opératoire. Ces anomalies pourraient contribuer de manière significative aux troubles de l'hémostase observés dans la période postopératoire immédiate. Une correction de ces anomalies pourrait s'avérer utile en cas de saignement postopératoire précoce.

Rubrique de classement : Anesthésie -Réanimation

Mots-clés : Assistance circulatoire mécanique – Hémostase – Facteur von Willebrand

Président : Monsieur Collange Olivier, Professeur

Assesseurs :

- Monsieur TACQUARD Charles, Docteur
- Monsieur KINDO Michel, Professeur
- Madame GRUNEBAUM Lelia, Docteur

Adresse de l'auteur : 15 rue Jacques Peirotes 67 000 Strasbourg