

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 147

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention MEDECINE CARDIOVASCULAIRE

PAR

FAUCHER Loïc

Né le 28/10/1994 à Strasbourg

Importance de l'inflammation résiduelle dans la stratification du risque de mortalité au cours du syndrome de Takotsubo. Apport de la mesure de la CRP par rapport au score InterTAK pronostic.

Présidente de thèse : Professeur Laurence JESEL-MOREL

Directeur de thèse : Professeur Olivier MOREL



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **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. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

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)

PO224	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
	ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
	ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
	Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
	BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
	BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
	BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
	Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
	BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
	BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
	BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
	BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
	BLANC Frédéric P0213	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
	BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
	BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
	Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô 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)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô 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	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncologie-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	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradiologie Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô 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	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô 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	NRPô 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 / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	<ul style="list-style-type: none"> • 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	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

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

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

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

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

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

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

(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	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépto-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142

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 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 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)
Mme BUND Caroline MO129		• 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
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• 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 MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	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
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
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 MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	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
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. 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 / NHC	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 Haute-pierre	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
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
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 / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	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)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
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 Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	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 Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey 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 MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	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)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

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

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
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	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• 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	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• 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 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)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

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
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'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 Graff enstaden 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.

Membres du jury de Thèse :

- **Madame Le Professeur Laurence JESEL-MOREL, Présidente du Jury**
- **Monsieur Le Professeur Olivier MOREL, Directeur de la Thèse**
- **Monsieur Le Professeur Patrick OHLMANN**
- **Monsieur Le Docteur Kensuke MATSUSHITA**
- **Monsieur Le Docteur Mohamad KANSO**

Table des matières

I.	Introduction	15
<i>I.1.</i>	<i>Origine</i>	15
<i>I.2.</i>	<i>Les critères diagnostics : les critères InterTAK</i>	18
<i>I.3.</i>	<i>Epidémiologie</i>	20
<i>I.4.</i>	<i>Un syndrome mais différentes formes</i>	21
<i>I.5.</i>	<i>Le diagnostic de syndrome de Takotsubo</i>	22
<i>I.5.1.</i>	<i>Interrogatoire et recherche du facteur déclenchant</i>	22
<i>I.5.2.</i>	<i>Les signes fonctionnels</i>	24
<i>I.5.3.</i>	<i>Électrocardiogramme</i>	26
<i>I.5.4.</i>	<i>Biologie</i>	26
<i>I.5.5.</i>	<i>Imagerie</i>	27
<i>I.5.6.</i>	<i>Scores et algorithme</i>	31
<i>I.6.</i>	<i>Complications du STT</i>	33
<i>I.6.1.</i>	<i>A la phase aiguë</i>	33
<i>I.6.2.</i>	<i>Pronostic à moyen et long terme</i>	36
<i>I.7.</i>	<i>Facteurs pronostics de mortalité et score INTERTAK Pronostic</i>	38
<i>I.8.</i>	<i>Prise en charge thérapeutique</i>	42
<i>I.8.1.</i>	<i>Prise en charge pré-hospitalière</i>	42
<i>I.8.2.</i>	<i>Unité de surveillance</i>	42
<i>I.8.3.</i>	<i>Traitement à la phase aiguë</i>	43
<i>I.8.4.</i>	<i>Prise en charge de l'état de choc</i>	45
<i>I.8.5.</i>	<i>Traitement et prise en charge au long cours</i>	46
<i>I.8.6.</i>	<i>Synthèse des traitements</i>	48
<i>I.9.</i>	<i>Physiopathologie du syndrome de Takotsubo</i>	48
<i>I.9.1.</i>	<i>Hyperactivation du système sympathique et taux élevés de catécholamines sanguines</i>	49
<i>I.9.2.</i>	<i>Disparité de sexe dans l'incidence du syndrome de Takotsubo</i>	59
<i>I.9.3.</i>	<i>Inflammation et syndrome de Takotsubo</i>	59
II.	Objectif de thèse	71
III.	Matériel et méthode	71
<i>III.1.</i>	<i>Population de l'étude</i>	71
<i>III.2.</i>	<i>Données cliniques et biologiques</i>	72
<i>III.3.</i>	<i>Données échocardiographiques</i>	73
<i>III.4.</i>	<i>Evènements cardiovasculaires</i>	73

<i>III.5. Critère de jugement principal</i>	74
<i>III.6. Analyse statistique</i>	74
IV. Résultats	75
<i>IV.1. Caractéristiques des patients</i>	75
<i>IV.2. Paramètres du score InterTAK et paramètres biologiques associés à la survenue du critère de jugement principal</i>	80
<i>IV.3. Facteurs de risques de mortalité à un an</i>	81
<i>IV.4. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients selon les sous-groupes InterTAK Pronostic</i>	82
<i>IV.5. Association entre score InterTAK Pronostic et valeur de la CRP à la sortie</i>	85
<i>IV.6. Valeurs cut-off du score InterTAK Pronostic et de la CRP à la sortie pour la prédiction de la mortalité à 1 an</i>	87
<i>IV.8. Incidence de mortalité toute cause à un an selon le score InterTAK Pronostic, selon prise en compte ou non de la CRP à la sortie</i>	90
V. Discussion	93
<i>V.1. Rôle pronostic de la réponse inflammatoire au cours du STT</i>	94
<i>V.2. Mécanismes physiopathologiques associant décharge catécholaminergique, inflammation et dysfonction myocardique</i>	95
<i>V.3. Activation neuro-hormonale et inflammation</i>	100
<i>V.4. Inflammation, cardiopathies et syndrome de Takotsubo</i>	101
<i>V.5. Perspectives futures ?</i>	106
<i>V.5.1. Place des immunothérapies</i>	106
<i>V.5.2. Colchicine</i>	109
<i>V.5.3. Inhibiteurs du SGLT-2</i>	110
<i>V.6. Limites de l'étude</i>	112
VI. Conclusion	113
ANNEXES	115

Liste des abréviations

AIT : Accident ischémique transitoire

ATAK : Alsace Takotsubo

ARA 2 : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BNP : Brain Natriuretic Peptide

CPIA : Contre-pulsion intra-aortique

CPK : Créatine Phosphokinase

ETT : Echocardiographie transthoracique

FA : Fibrillation atriale

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FMD : Flow Mediated Dilation

HR : Hazard ratio

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

NSTEMI : Non-ST-Elevation Myocardial Infarction

NT-Pro-BNP : N-Terminal Pro-hormone of BNP

NYHA : New-York Heart Association

IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

InterTAK : International Takotsubo

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NO : Oxyde nitrique

ROC : Receiver Operator Characteristic

ROS : espèces réactives dérivées de l'oxygène

SAM : Systolic Anterior Motion

SCA : Syndrome coronarien aigu

SGL : Strain Global Longitudinal

STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction

STT : Syndrome de Tako-Tsubo

TEP-TDM : Tomographie par Emission de Positrons

VG : Ventricule gauche

Index des figures

FIGURE 1. A gauche : Ventriculographie typique d'un STT. A droite : photographie d'un piège à poulpe japonais.

FIGURE 2. Les 4 formes de Takotsubo les plus fréquentes, en haut en Diastole et en bas en Systole, lors d'une ventriculographie.

FIGURE 3. En haut, exemple de thrombus apical survenu dans un contexte de syndrome de Takotsubo. En bas, exemple d'embolisation au niveau de l'artère poplitée gauche.

FIGURE 4. Cas clinique de Messas et Al., syndrome de Takotsubo compliquant un infarctus latéral.

FIGURE 5. Extrait de la conférence de consensus d'experts sur le STT : Algorithme diagnostique du syndrome de Takotsubo.

FIGURE 6. Extrait de la conférence de consensus d'experts sur le STT : Complications intra-hospitalières par ordre de fréquence.

FIGURE 7. Courbes de Kaplan-Meier comparant la mortalité dans le SCA et celle dans le Takotsubo.

FIGURE 8. En haut, items et valeurs du score InterTAK Pronostic à gauche. En bas, courbes de survies relatives aux différents groupes du score.

FIGURE 9. Synthèse des traitements recommandés dans le STT.

FIGURE 10. Schéma des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le STT.

FIGURE 11. Cascade de signalisation déclenchée par l'épinéphrine à dose supra-physiologique et responsable de la sidération myocardique et des effets anti-apoptotiques.

FIGURE 12. Représentation schématique des différentes étapes physiopathologiques du STT.

FIGURE 13. Représentation et quantification de l'œdème intramyocardique dans le STT.

FIGURE 14. En haut à gauche, infiltrats de polynucléaires neutrophiles après coloration à l'éosine et à l'hématoxiline (A). En bas à gauche, évolution du nombre de neutrophiles sur 14 jours (C). En haut à droite, infiltrat de

macrophages (B). En bas à droite, évolution du nombre de macrophages sur 14 jours (D).

FIGURE 15. Extrait de Lachmet et Al. : courbes de Kaplan-Meier de probabilité de survie : (A) sans décès cardiovasculaire et (B) sans décès autre que cardiovasculaire.

FIGURE 16. Extrait de Lachmet et Al. : A gauche, FEVG à l'admission, à la sortie et au suivi selon les tertiles de CRP chez les patients avec STT. A droite, pourcentage de patients avec FEVG <50% lors du suivi. En bas, courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie sans décès cardiovasculaire ni insuffisance cardiaque, selon les tertiles de CRP.

FIGURE 17. Figure de l'étude : Flow chart de l'étude.

FIGURE 18. Figure de l'étude : Association entre CRP à la sortie et score InterTAK Pronostic. Dans les groupes à « Risque élevé » et « Risque très élevé », la CRP est significativement plus élevée que dans le groupe à « bas risque ».

FIGURE 19. Figure de l'étude : Courbe de corrélation entre score InterTAK Pronostic et CRP à la sortie d'hospitalisation.

FIGURE 20. Figure de l'étude : Courbes ROC pour le score InterTAK Pronostic (à gauche) et pour la CRP à la sortie (à droite).

FIGURE 21. Figure de l'étude : A gauche, score InterTAK pronostic « modifié » ; A droite, comparaison des aires sous la courbe des scores InterTAK pronostic « original » et « modifié ».

FIGURE 22. Figure de l'étude : Diagrammes représentant l'incidence de la mortalité à 1 an, selon le score InterTAK Pronostic (à gauche) et selon une CRP supérieure ou inférieure à 33mg/L dans chaque groupe (à droite).

FIGURE 23. Figure de l'étude : Diagrammes représentant l'incidence de la mortalité à 1 an, selon le score InterTAK Pronostic (à gauche) et selon une CRP supérieure ou inférieure à 33mg/L dans chaque groupe (à droite), en regroupant les groupes « Haut risque » et « Très haut risque ».

FIGURE 24. Figure de l'étude : Courbes de Kaplan-Meier pour le score InterTAK Pronostic (à gauche) et selon la prise en compte de la CRP à la sortie, supérieure à inférieure à 33mg/ (à droite).

FIGURE 25. Représentation schématique de la voie de signalisation du stress nitrosatif dans un modèle expérimental murin de STT.

FIGURE 26. Abstract de l'étude de Surikow et Al. sur un modèle expérimental murin de STT.

FIGURE 27. Evolution de la FEVG sur des souris après injections répétées d'interleukine 1 (à gauche), et évaluation de la réserve contractile par injection d'Isoprotérénol (à droite).

FIGURE 28. Incidence des évènements cardiovasculaires majeurs dans l'étude CANTOS.

FIGURE 29. Représentation schématique de l'action des inhibiteurs de SGLT2 au niveau de l'inflammasome.

Index des tableaux

TABLEAU 1. Caractéristiques cliniques des patients.

TABLEAU 2. Caractéristiques biologiques et échographiques des patients.

TABLEAU 3. Variables du score InterTAK et données biologiques : relations avec la mortalité à un an.

TABLEAU 4. Analyse des variables prédictives de mortalité toute cause à un an.

TABLEAU 5. Caractéristiques cliniques des patients en fonction du score InterTAK Pronostic.

TABLEAU 6. Caractéristiques échographiques et biologiques des patients en fonction du score InterTAK Pronostic.

Index des annexes

ANNEXE 1. Critères International Takotsubo (InterTAK), extrait de Ghadri et Al.

ANNEXE 2. Mortalité cardiovasculaire selon le Score InterTAK Pronostic, en fonction de la prise en compte ou non de la CRP à la sortie d'hospitalisation.

I. Introduction

« Si l'amour est le médicament du cœur, je veux bien encourir le risque
d'un infarctus. » - Pellegrino Soricelli

En langage courant, le terme 'infarctus' correspond probablement à l'un des diagnostics médicaux les plus connus du grand public.

Le syndrome coronarien aigu (SCA) est un terme générique regroupant un ensemble de pathologies ischémiques cardiaques, le plus fréquemment dues à une rupture de plaque d'athérome coronarien.

La cardiopathie de stress, le syndrome de ballonisation apicale, ou encore syndrome du 'cœur brisé', sont autant de termes faisant référence à une entité cardiologique de plus en plus fréquente bien qu'encore sous-estimée : le Syndrome de Takotsubo (STT).

Rarissime car peu connu il y a quelques années encore, le STT représenterait 1,7 à 2,2% des patients admis pour suspicion de syndrome coronarien aigu (1).

Bien que désormais bien reconnu comme une entité cardiologique à part entière, le STT est encore aujourd'hui sous-diagnostiqué, et ces chiffres épidémiologiques sont probablement sous-estimés.

1.1. Origine

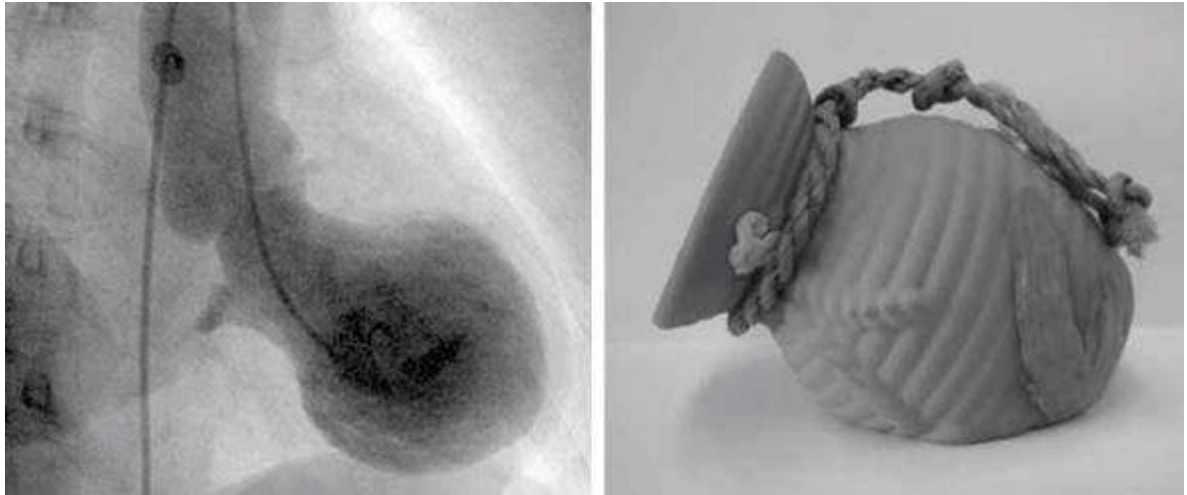
La reconnaissance du STT comme entité cardiologique est bien plus récente que celle du syndrome coronarien aigu. En effet, si dès 1893 Porter étudie les conséquences d'une ligature coronaire chez l'animal (2), et dès 1892

le rapport entre occlusion coronaire et infarctus chez l'humain est évoqué (3) l'hypothèse d'une cardiopathie liée à des spasmes coronariens nait bien plus tard.

En 1990, alors que le traitement par angioplastie prend son essor dans l'infarctus du myocarde d'origine ischémique (4) , un médecin japonais du nom de Hikaru Sato publie dans *Journal of Cardiology* de la Société Japonaise de Cardiologie, ses observations faites sur cinq patientes admises pour tableau d'infarctus du myocarde mais présentant une coronarographie normale. Son article, 'Sidération myocardique due à des spasmes coronaires multiples' (5) rapporte en effet l'histoire de cinq patientes présentant une forte suspicion d'infarctus du myocarde, avec coronarographie normale. La ventriculographie, technique consistant en l'injection de produit de contraste iodé intra-cavitaire lors d'une coronarographie, retrouvait des similarités chez ces patientes : une akinésie des segments apicaux, inférieurs et antérolatéraux était responsable d'une dysfonction ventriculaire gauche sévère. En compensation, une hyperkinésie de la base du ventricule gauche était notée. L'hypothèse physiopathologique est alors celui de micro-spasmes coronariens diffus, expliquant ainsi des troubles de la cinétique non systématisés à un territoire coronaire.

Quid du nom de 'Takotsubo' ? A consonance japonaise, ce mot désigne dans le langage de Hikaru Sato 'Piège à poulpe'. En effet, l'image arrêtée d'une ventriculographie en télésystole lui rappela celui d'un piège à poulpe utilisé par

les pêcheurs japonais sur le pourtour de l'Océan Pacifique et de la Mer du Japon.



*Figure 1 : A gauche : Ventriculographie typique d'un STT. A droite :
photographie d'un piège à poulpe japonais.*

Vers la fin du XXème siècle, émerge en Europe et en France, la notion de cardiopathie de stress. En 1997, les docteurs Pavin, Le Breton et Daubert de Rennes, relatent deux cas de dysfonction ventriculaire gauche sévère mais transitoire faisant suite à un stress émotionnel (6). Ce stress aurait ainsi été responsable d'une sécrétion massive de catécholamines, néfaste pour le myocarde. Les notions de 'cardiopathie de stress' ou encore de 'cardiopathie catécholaminergique' sont alors de plus en plus citées, et les publications sur ces thèmes prennent un réel essor.

En 2003, Desmet relate pour la première fois plusieurs cas de STT chez des patients caucasiens (7). Alors uniquement considéré comme une

pathologie 'japonaise', le STT trouve une reconnaissance à l'échelle mondiale, et les publications y faisant référence sont de plus en plus nombreuses.

Ayant été créé en 2011, le registre InterTAK est un registre international établi par une équipe scientifique Zurichoise. L'objectif étant de créer une base de données unique avec la plus grande cohorte de patients chez qui le diagnostic de STT est posé. Les données tirées de ce registre, en libre accès, ont pour but de faciliter la recherche et la compréhension sur une pathologie désormais reconnue mondialement. Il a notamment permis la tenue de la première Conférence de Consensus d'Experts en 2018.

En effet il faut attendre 2018 pour que la première Conférence de Consensus Internationale d'Experts soit publiée (8). Afin de simplifier la communication scientifique et en l'honneur du Docteur H. Sato, le terme de 'Syndrome de Takotsubo' y est reconnu et remplace les appellations autres telles que celles de 'cardiopathie de stress' ou 'cardiopathie catécholaminergique'. Par ailleurs, les critères diagnostics du STT, jusqu'alors divers et sans consensus clairement reconnu, y sont alors établis.

1.2. Les critères diagnostics : les critères InterTAK

La première Conférence de Consensus d'Experts a permis en 2018 l'établissement de 8 critères dits 'Critères International Takotsubo' ou 'Critères InterTAK' (8). Le diagnostic de STT repose actuellement sur ces huit points :

- 1- Présence d'anomalies transitoires de la cinétique ventriculaire gauche avec ou sans atteinte ventriculaire droite associée. Ces troubles de la cinétique sont

dans la majorité des cas non corrélés à un territoire coronaire, exception faite des rares STT dits 'focaux'.

- 2- Présence d'un facteur déclenchant de nature physique ou émotionnel. Ce critère n'est cependant pas indispensable au diagnostic.
- 3- Les affections neurologiques aiguës telles que les hémorragies méningées, les AVC, les AIT ou crises d'épilepsie sont particulièrement pourvoyeuses de STT. Un phéochromocytome peut aussi être à l'origine d'un STT.
- 4- Des modifications transitoires de l'électrocardiogramme telles qu'un sus-décalage ou sous-décalage du segment ST, une négativation des ondes T ou un allongement de l'intervalle QT.
- 5- Une élévation importante du *Brain Natriuretic Peptid* (BNP) ou du N-Terminal Pro-hormone of BNP (NT-Pro-BNP) peut être observée, tandis que l'élévation de la troponine et de la Créatine Phospho-Kinase reste modérée.
- 6- La présence d'une coronaropathie n'est plus un critère d'exclusion et ce même en présence d'une occlusion coronaire. Le STT peut coexister ou être provoqué par un SCA.
- 7- La myocardite est un diagnostic d'exclusion. Par conséquent, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque est recommandée en cas de signes évocateurs (drapeaux rouges ou 'red flags' de myocardite).
- 8- Les femmes ménopausées sont majoritairement affectées.

1.3. Épidémiologie

Le syndrome de Takotsubo survient chez environ 2% des patients présentant une suspicion de syndrome coronarien aigu avec troponine positive ou présentant une élévation de la troponine mise sous le compte d'un syndrome coronarien aigu (1,9,10). Kurowski rapporte dans un registre datant de 2007 (10) et regroupant 3265 patients, une prévalence de 1,2% chez les patients admis pour syndrome coronarien aigu avec troponine positive. Gianni rapporte dans une revue de la littérature, une prévalence de 1,7 à 2,2% chez les patients suspects de syndrome coronarien aigu ou d'élévation du segment ST (1).

L'incidence d'un TTS chez les patients exposés à un facteur déclenchant émotionnel ou physique n'est pas connu. Park publie dans la revue *Chest* en 2005, une étude prospective portant sur plus de quatre-vingt-dix patients admis en soins intensifs pour un diagnostic autre que cardiologique et n'ayant aucun antécédent cardiaque. L'étude montra que vingt-six patients (28%) présentaient une ballonisation apicale pouvant correspondre avec un syndrome de Takotsubo. Une analyse multivariée de l'étude montra que le sepsis était le seul prédicteur de survenue d'une ballonisation apicale (11).

Templin publia dans le *New England Journal of Medicine*, une étude portant sur 1750 patients chez qui le diagnostic de TTS avait été posé, et issus du *International Takostubo Registry*. Près de quatre-vingt-dix pourcent (89.9%) étaient des femmes. L'âge médian était de 66,4 ans (12).

Une forte prévalence d'antécédents psychiatriques (41%) est retrouvée et en particulier un trouble anxio-dépressif (8,13).

1.4. Un syndrome mais différentes formes

S'il est classiquement décrit comme une 'ballonisation apicale' en raison des troubles de la cinétique prédominants à l'apex, il est maintenant bien reconnu plusieurs formes du syndrome de Takotsubo. Ainsi, Ghadri décrit dans *JAMA*, cinq pattern échocardiographiques (14) :

- *Apicale* : caractérisée par une akinésie de la collerette apicale et une hyperkinésie compensatrice des segments basaux et médians du ventricule gauche, il s'agit de la forme la plus fréquente (82% des cas).
- *Médio-ventriculaire* : l'akinésie intéresse ici les segments médians du ventricule gauche. En compensation, l'apex et les segments basaux présentent une hypercontractilité. Il s'agit de la seconde forme la plus fréquente (14%).
- *Inversé ou basal* : les segments basaux sont ici hypo ou akinétique. Les autres segments ont une cinétique conservée. Cette forme est plus rare (2%).
- *Focal* : Bien plus rare (1,5%), cette forme se caractérise par des troubles de la cinétique focaux, pouvant alors se superposer à un territoire coronarien.
- *Autres* : Une atteinte ventriculaire droite peut être associée et on parle alors de syndrome de Takotsubo biventriculaire. Des cas exceptionnels, avec atteinte globale ou ventriculaire droite isolée et insuffisance tricuspидienne à éclipse ont été décrits (15).

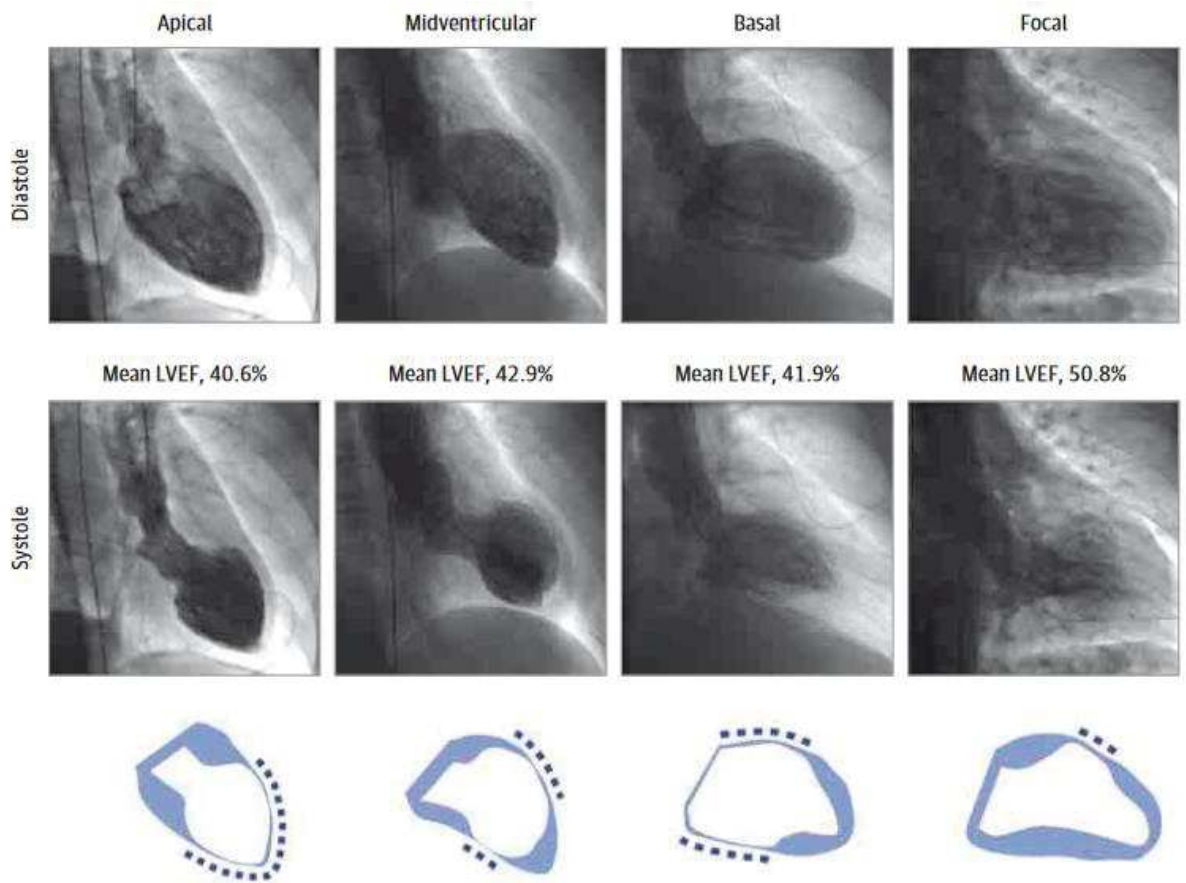


Figure 2 : les 4 formes de Takotsubo les plus fréquentes, en haut en Diastole et en bas en Systole, lors d'une ventriculographie. Extrait de Ghadri (14).

1.5. Le diagnostic de syndrome de Takotsubo

1.5.1. Interrogatoire et recherche du facteur déclenchant

La présence d'un facteur déclenchant ou 'trigger', responsable de la cardiopathie de stress est souvent retrouvé, mais non obligatoire au diagnostic. Dans l'étude de Templin issu du registre InterTAK, aucun trigger n'est mis en évidence chez 28,5% des patients (12).

1.5.1.1 Facteur déclenchant physique

Un trigger physique précède le STT dans 35 à 40% des cas. Il s'agit du facteur déclenchant le plus fréquemment retrouvé (12).

- Atteintes neurologiques aiguës telles que les accidents vasculaires cérébraux, les accidents ischémiques transitoires, les hémorragies méningées. Ghadri retrouve d'ailleurs que 6% des triggers physiques sont dus à une affection neurologique aiguë (16).

- Syndromes infectieux et chocs septiques.

- Décompensation de pathologies chroniques, telles que les décompensations respiratoires d'une BPCO ou une crise d'asthme.

- Des pathologies digestives inflammatoires telles que les pancréatites, les appendicites et cholécystites.

- Chute au sol.

- Interventions chirurgicales mêmes par voie endoscopique.

- Un excès de catécholamines, soit endogène chez les patients souffrant d'un phéochromocytome, soit exogène avec apport excessif lors de soins de réanimation ou d'anesthésie, ou bien encore les bêta-2-mimétiques inhalés tels que le salbutamol.

1.5.1.2 Facteur déclenchant émotionnel

Un facteur déclenchant émotionnel est mis en évidence dans 20 à 30% des cas (12). Les évènements potentiellement déclencheurs sont nombreux :

décès d'un proche, annonce d'une maladie grave, conflit personnel, attaque de panique, soucis financiers ou professionnels...

Dans certains cas le trigger émotionnel est un évènement heureux. Ghadri relate ainsi 20 cas de *Happy Heart Syndrome* secondaires à un évènement heureux (17). Le pourcentage de ces *Happy Heart Syndrome* est de 4,1% parmi les triggers émotionnels. Les motifs sont nombreux et divers : mariage, victoire d'une équipe de sport, victoire au casino.

La prévalence des formes médio-ventriculaires serait plus importante dans le *Happy Heart Syndrome*.

A noter que dans 7,8% des cas, les patients présentent un trigger mixte, à la fois physique et émotionnel (12).

1.5.2. Les signes fonctionnels

Le symptôme le plus fréquemment rencontré est celui d'une douleur thoracique rétrosternale. Dans le registre InterTAK, la douleur thoracique était présente dans 76% des cas (12).

D'autres symptômes sont également fréquents, tels qu'une dyspnée (47%) ou une syncope (7,7%). Certains patients vont présenter en outre des arythmies ventriculaires et/ou supraventriculaires, des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de choc cardiogénique, ou même un arrêt cardiaque inaugural (18,19).

Dans certains cas, la formation puis l'embolisation d'un thrombus apical peut être le mode de révélation du STT, avec développement d'un accident vasculaire cérébral ou d'une ischémie périphérique (Exemple **Figure 3**).

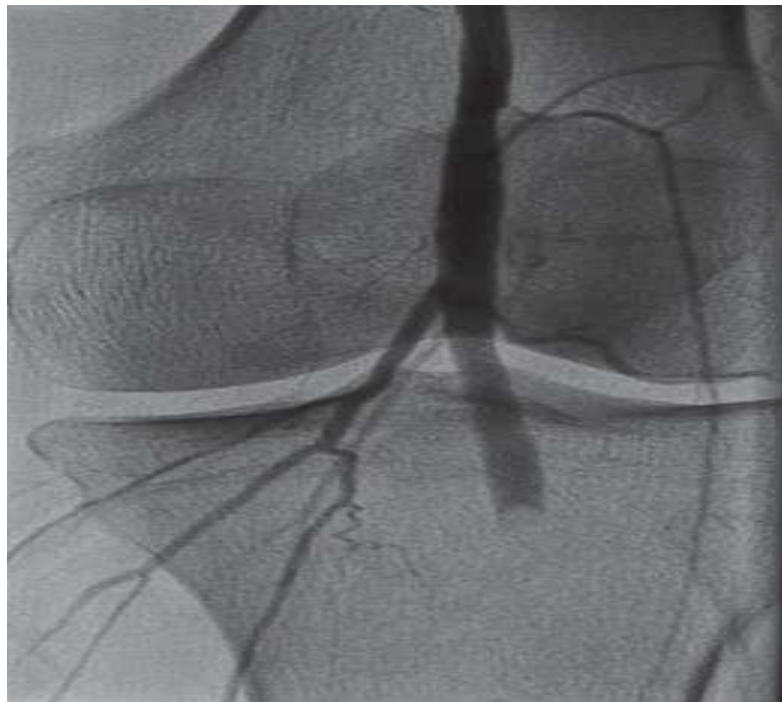
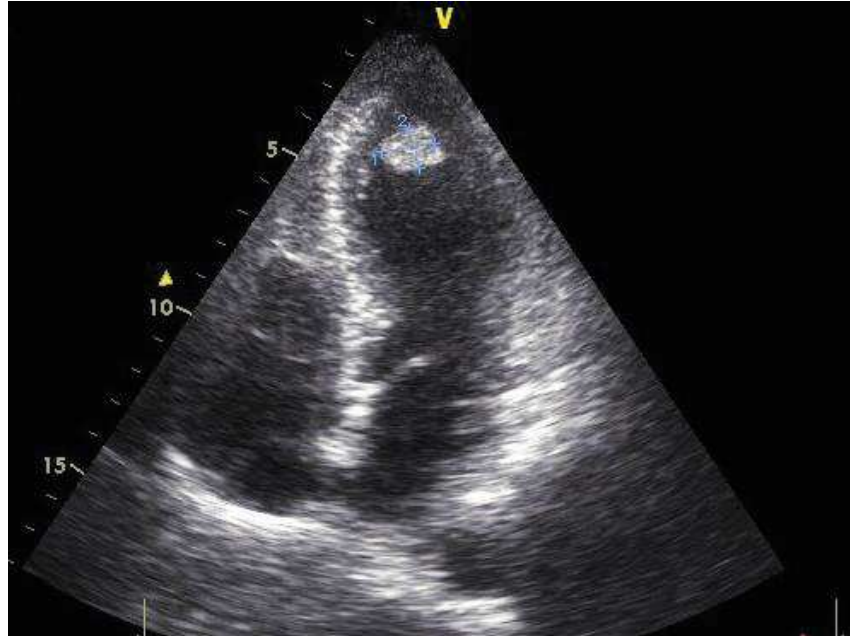


Figure 3 : En haut, exemple de thrombus apical survenu dans un contexte de syndrome de Takotsubo. En bas, exemple d'embolisation au niveau de l'artère poplitée gauche.

1.5.3. Électrocardiogramme

Des modifications électriques mises en évidence sur l'électrocardiogramme de surface sont classiquement décrits dans le STT. Il est à noter que ces modifications sont évolutives dans le temps. Ces modifications électriques sont néanmoins similaires à celles retrouvées dans les syndromes coronariens aigus, et doivent ainsi faire évoquer en premier lieu un SCA (8).

- Un sus-décalage du segment ST est décrit dans 43,7% des cas. Ce sus-décalage survient volontiers dans les dérivations précordiales (V2 à V5) et en DII et AVR (12)
- Un sous-décalage du segment ST est décrit dans 7,7% des cas (12)
- Une inversion des ondes T (41% des cas)
- Apparition d'ondes Q (8% des cas)
- Apparition d'un bloc de branche gauche (5% des cas)

1.5.4. Biologie

Les anomalies biologiques sont peu spécifiques, et montrent le plus souvent une élévation modérée de la troponinémie et de la créatine phosphokinase (CPK). Les taux de BNP et de NT-Pro-BNP sont à l'inverse généralement élevés. Ainsi, des ratio BNP/Tni à l'admission > à 54 ou 329 ont-ils été proposé pour différencier STT-NSTEMI et STT-STEMI respectivement (20). Plusieurs scores

permettant de différencier STT, NSTEMI et STEMI ont été développés. Dans notre expérience, un score regroupant 4 variables (genre, antécédents psychiatriques, FEVG et BNP à l'admission) permet de distinguer STT et NSTEMI avec une bonne performance diagnostic (Sensibilité 89%, Spécificité 85%, AUC 0.94) (20).

1.5.5. Imagerie

1.5.5.1. Echocardiographie transthoracique

Examen de première intention dans la plupart des pathologies cardiaques, l'échocardiographie transthoracique (ETT), est un examen de choix dans le STT (8,21).

En effet, les troubles de la cinétique tels qu'ils ont été décrits par les analyses ventriculographiques, sont retrouvés en ETT, et permettent d'orienter vers le diagnostic de STT, ainsi que sa forme.

De même, l'ETT renseigne sur des facteurs prédictifs et pronostics. Ainsi, l'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est réalisée en ETT, par la méthode du Simpson Biplan et plus récemment par l'analyse 3D sur les échographes de dernière génération. L'estimation de la FEVG est ainsi faite à l'admission, puis de façon répétée, pour suivre sa récupération.

L'analyse du strain global longitudinal (*SGL*), paramètre de performance myocardique repose sur l'analyse du mouvement myocardique. Dans le STT, la forme du strain est classiquement dite en 'œil de bœuf' et témoigne d'une hypo/akinésie dans les territoires apicaux et d'une hypercontractibilité compensatrice des segments basaux. Néanmoins, cet aspect n'est pas du tout

spécifique du STT et peut être retrouvé par exemple dans les myocardites ou les atteintes coronariennes (22). Les valeurs de strain seraient néanmoins plus élevées dans le STT que dans les SCA (23).

Mansecal étudie en 2010 l'intérêt de l'échocardiographie de contraste dans le STT, et retrouvait que l'utilisation d'un produit de contraste échographique permettait d'améliorer la sensibilité pour la recherche des troubles de la cinétique. La concordance interobservateur était également améliorée (*Kappa* = 0,85, versus 0,34 en ETT conventionnelle sans produit de contraste) (24). Les auteurs émettent ainsi l'hypothèse que l'utilisation d'un produit de contraste échographique pourrait remplacer la ventriculographie, en particulier chez des patients insuffisants rénaux chez qui l'épargne d'injection de produit de contraste iodé est importante.

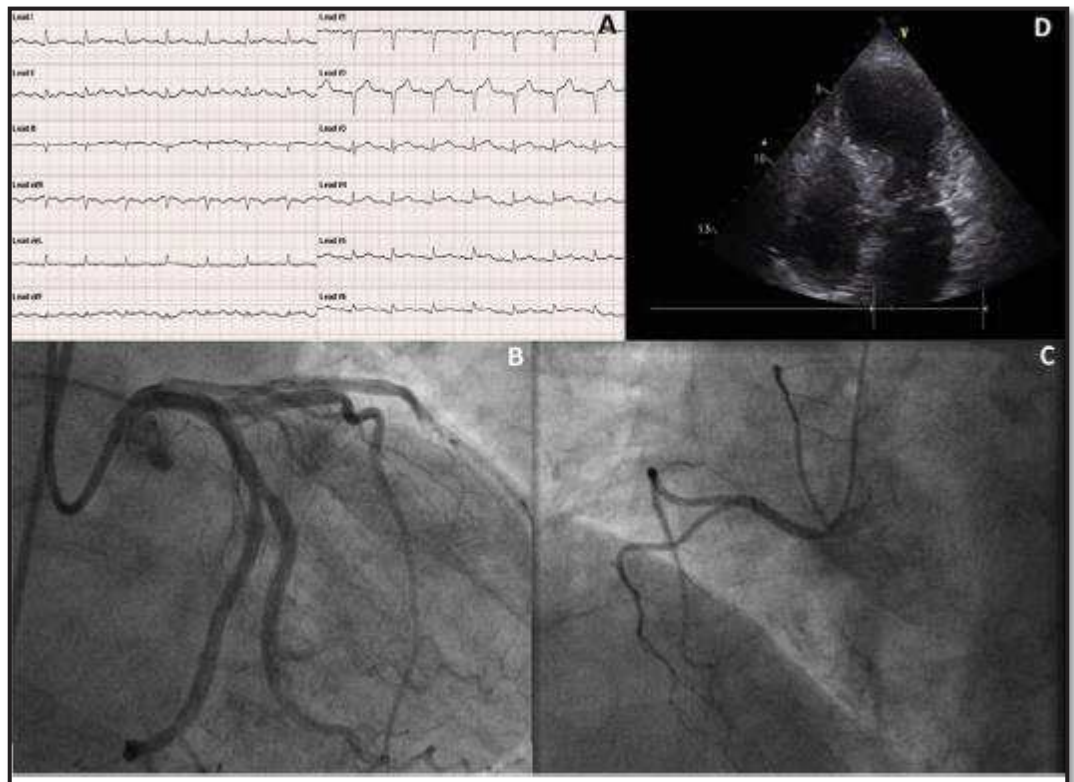
1.5.5.2. Coronarographie

L'évaluation coronarienne par angiographie, constitue un examen de choix dans l'ensemble des cardiopathies avec altération de la cinétique ventriculaire.

Dans le STT, les anomalies de la cinétique intéressent bien souvent un territoire ne correspondant pas à un territoire coronaire. Néanmoins, la coronarographie est quasiment systématiquement réalisée à la phase aiguë pour le diagnostic différentiel avec un SCA (8).

Si historiquement les diagnostics de coronaropathie et de STT s'opposaient, il est désormais admis que la mise en évidence d'une atteinte coronarienne, y compris une occlusion aiguë, n'était pas rédhibitoire au diagnostic de STT

(17,25). Plusieurs équipes dont la nôtre ont établi que la survenue d'un SCA était susceptible de déclencher un STT dans un autre territoire. A titre d'illustration, nous avons décrit la survenue d'un STT apical déclenché par un SCA spontanément reperfusé dans le territoire latéral (26). La présence d'une coronaropathie n'exclut donc plus le diagnostic de STT, et le STT peut même coexister avec le diagnostic de SCA, tel qu'énoncé dans les Critères International Takotsubo (8).



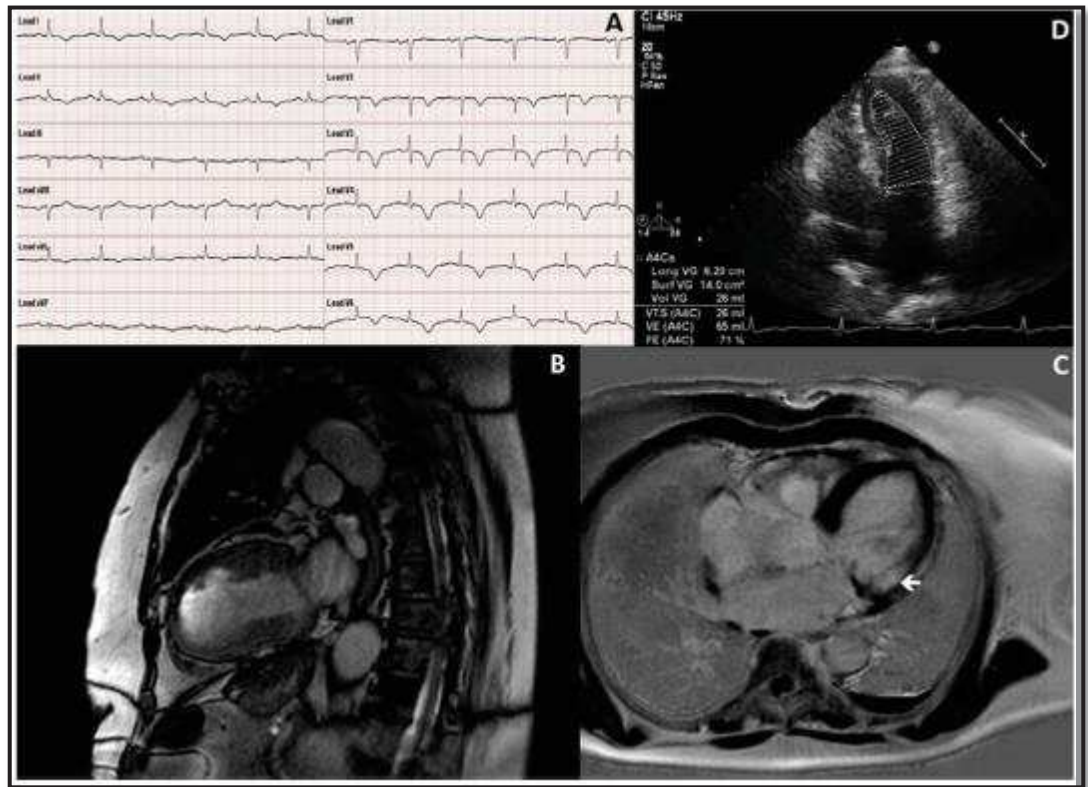


Figure 4 : Cas clinique de Messas et Al. (26) : En haut, présentation initiale d'une patiente de 76ans admise pour douleurs thoraciques.

L'électrocardiogramme retrouve un sus-décalage du segment-ST de V4 à V6.

L'échographie cardiaque retrouve une akinésie apicale. La coronarographie

revient cependant normale. En bas, évolution à J7, l'électrocardiogramme

retrouve une négativation des ondes T dans toutes les dérivations, avec à

l'IRM cardiaque des stigmates d'infarctus latéral, et un aspect de Takotsubo.

Ce cas clinique montre les intrications possibles entre infarctus du myocarde

(ici latéral) et syndrome de Takotsubo.

Lors de la coronarographie, l'injection intra-ventriculaire de produit de contraste iodé permet la réalisation d'une ventriculographie.

La recherche d'une obstruction intra-ventriculaire gauche, complication du STT, est réalisée lors de la coronarographie, de même que la mesure des pressions intra-VG.

La recherche d'une atteinte coronarienne peut également être réalisée par un coroscaner chez les patients stables, ou en cas de contre-indication à la coronarographie, ou chez des patients trop fragiles.

1.5.5.3. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM cardiaque représente souvent le 'gold standard' pour l'analyse des troubles de la cinétique ventriculaire.

Dans le STT, l'IRM est typiquement caractérisé par l'absence de rehaussement tardif après injection de gadolinium, au contraire d'autres pathologies différentielles telles que les myocardites (rehaussement typiquement sous épocardique) ou les SCA (rehaussement sous endocardique ou transmural) (27).

Un hypersignal dans les séquences pondérées T2 est un élément en faveur du diagnostic de STT, et caractérise un œdème myocardique.

L'IRM, bien que non disponible à la phase aiguë dans la plupart des centres, conserve un intérêt à la phase subaiguë, par la mise en évidence de l'œdème myocardique qui persiste jusqu'à quatre mois (28,29).

1.5.6. Scores et algorithme

En intégrant tous ces éléments diagnostics, les experts de l'ESC ont proposé un algorithme diagnostique du STT(8).

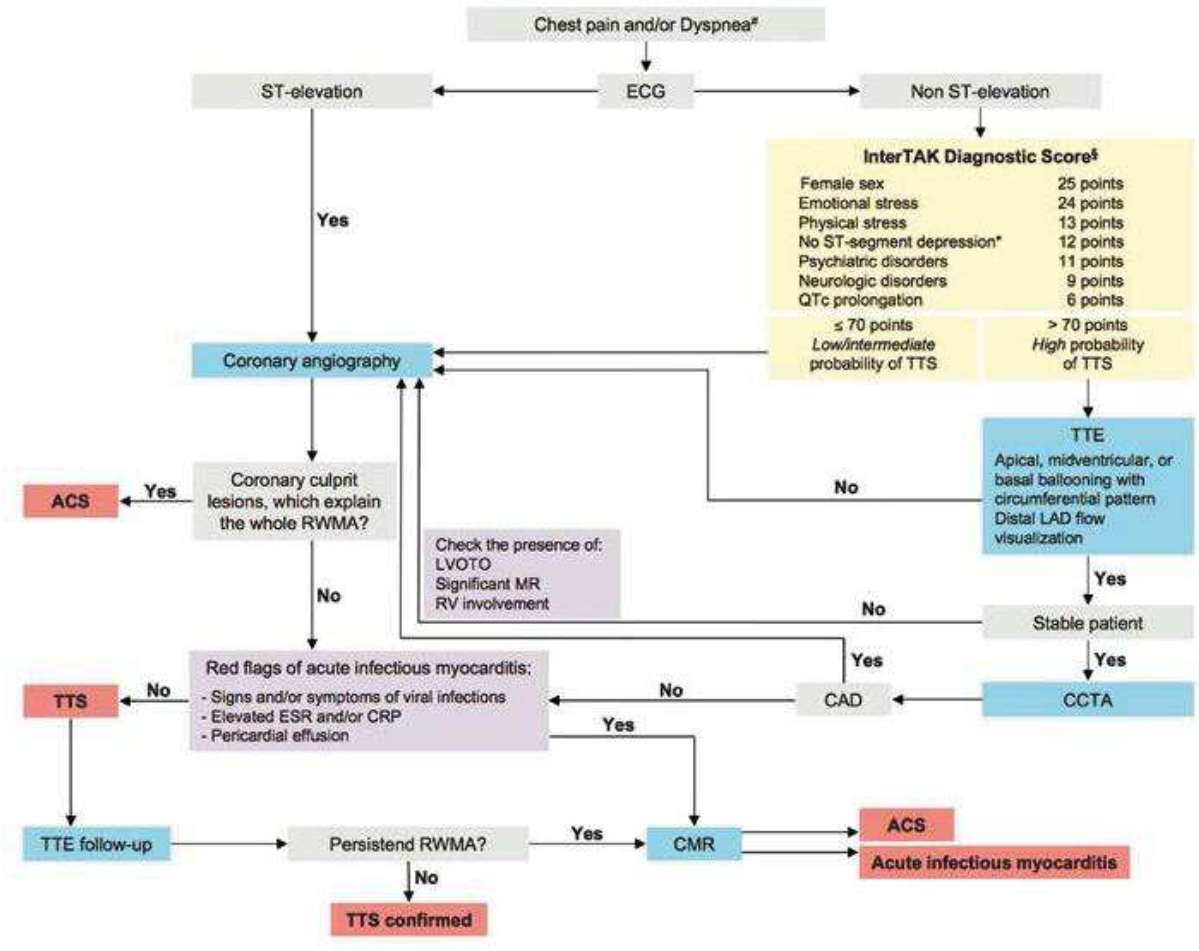


Figure 5 : Algorithme diagnostique du syndrome de Takotsubo. Extrait de

Ghadri et Al. (8)

Ainsi, en cas de douleur thoracique ou dyspnée, la présence d'un sus-décalage du segment ST à l'électrocardiogramme doit mener à la réalisation en urgence d'une coronarographie. La présence d'une atteinte coronarienne expliquant l'ensemble des anomalies de la cinétique pose le diagnostic de SCA. En l'absence d'atteinte coronarienne ou en cas de troubles de la cinétique non totalement expliqués par la coronaropathie, la recherche d'éléments en faveur d'une myocardite est réalisée, et en leur absence, le diagnostic de STT est fortement suspecté.

En l'absence de sus-décalage du segment ST, le score 'InterTAK Diagnostic' est calculé. En cas de score diagnostic <70, l'évaluation coronarographique est indiquée en première intention pour éliminer un SCA. En cas de score diagnostic >70, l'échocardiographie peut être réalisée en première intention. En présence des anomalies de cinétique typiques du STT chez un patient stable, un coroscaner pourra être programmé afin d'éliminer une maladie coronaire. En l'absence d'atteinte coronarienne, la recherche de signes de myocardite doit être systématique. Une IRM cardiaque devra être demandée au moindre doute diagnostic.

1.6. Complications du STT

Initialement décrite comme une pathologie bénigne spontanément réversibles, de nombreux travaux ont mis en exergue l'existence d'une mortalité élevée (4-5%) notamment à la phase hospitalière. Cette mortalité est comparable à celle observée au cours de STEMI (30).

1.6.1. A la phase aigue

1.6.1.1 Hypotension et choc cardiogénique

- Un choc cardiogénique est décrit chez 5 à 10% des patients (12,31), pouvant quelque fois nécessiter le recours à une assistance mécanique ou à la mise en place d'un ballon de contre-pulsion aortique (7,13,14). Les facteurs prédictifs de la survenue d'un choc cardiogénique seraient un âge jeune, une FEVG basse à l'admission ou un trigger physique. La mortalité chez les patients présentant un choc cardiogénique est 10 fois supérieure aux autres patients hospitalisés pour syndrome de Takotsubo ne présentant pas de choc cardiogénique (32).

La comparaison avec la cardiopathie ischémique montre une mortalité intra-hospitalière du choc cardiogénique dans le Takotsubo moins importante que dans le choc cardiogénique sur cardiopathie ischémique (15 versus 37%) (31). Les patients du groupe STT bénéficient néanmoins plus souvent d'une intubation orotrachéale, ce qui peut être mis en relation avec un âge inférieur et des comorbidités moindres que dans la cardiopathie ischémique, entraînant moins de limitation des manœuvres réanimatoires.

Singh évoqua, en 2014 dans *Heart Lung Circulation*, l'hypothèse que la survenue d'un choc cardiogénique n'était pas corrélée à la gravité de l'atteinte ventriculaire gauche et /ou droite (33). Une des explications de la discordance entre choc cardiogénique et l'altération de la fonction ventriculaire serait que certains chocs sont causés par l'obstruction intra-ventriculaire gauche, décrite chez 10 à 25% des patients (34–36).

- Une complication thromboembolique peut survenir en cas de présence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche secondaire à des troubles de la cinétique importants. L'échocardiographie peut permettre de poser le diagnostic de thrombus intra-ventriculaire, l'examen étant au besoin sensibilisé par la perfusion de produit de contraste échographique. L'IRM cardiaque, quand réalisé, permet également de poser le diagnostic. La présence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche est décrit dans 1,3% des cas sur les 1750 patients du registre International Takotsubo (12).

Le seul facteur prédictif indépendant de thrombus intra-ventriculaire retrouvé a été une troponinémie supérieure à 10 fois la normale (37).

Dans le cas de la mise en évidence d'un thrombus intracardiaque, une anticoagulation curative pendant au moins six mois a montré une réduction du risque d'embolisation et est recommandée en corrélation aux recommandations sur le syndrome coronarien aigu (38).

- La présence d'une obstruction intra-VG est une complication fréquente (10 à 25% des patients). Elle est surtout décrite dans les formes apicales, et chez les patients présentant un bourrelet septal. Une insuffisance mitrale et un mouvement antérieur de la valve mitrale en systole (SAM) peuvent accompagner l'obstruction intra-ventriculaire gauche (8).

- La survenue de trouble du rythme est la seconde complication par ordre de fréquence. La fibrillation atriale est le trouble du rythme le plus fréquent, et survient dans 5 à 25% des cas (7,23). La survenue d'une torsade de pointe est décrite dans 2 à 5% des cas, et une tachycardie ventriculaire dans 3% des cas (7,23). La survenue d'arythmie maligne (11%) survient principalement dans les 24 premières heures suivant le syndrome de Takotsubo (19).
La présence de QRS élargis et une altération de la FEVG ont été décrits comme des facteurs prédictifs indépendants d'arythmie maligne, au contraire cependant de l'allongement du QTc (18).

- Les troubles conductifs, tels que le bloc atrioventriculaire complet ou la dysfonction sinusale sont retrouvés dans 1 à 5% des cas (13,16,26).

- L'arrêt cardiorespiratoire dans le syndrome de Takotsubo est une conséquence soit d'une arythmie ventriculaire maligne, soit d'un BAV complet, d'une dysfonction sinusale, d'une asystolie ou d'une dissociation électromécanique (25).

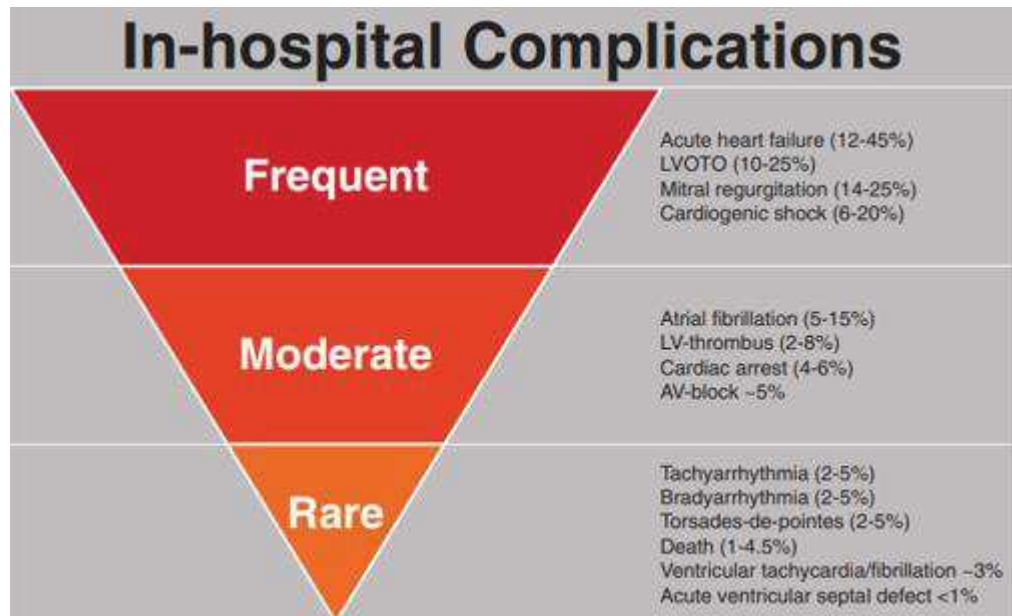


Figure 6 : Complications intra-hospitalières par ordre de fréquence. Extrait de Ghadri et Al (8).

1.6.2. Pronostic à moyen et long terme

Le pronostic à moyen et long terme du syndrome de Takotsubo a été comparé à celui du syndrome coronarien aigu par Ghadri, la mortalité à long terme est équivalente entre les patients ayant présenté un SCA et ceux ayant présenté un syndrome de Takotsubo, entre 2 et 5% (16).

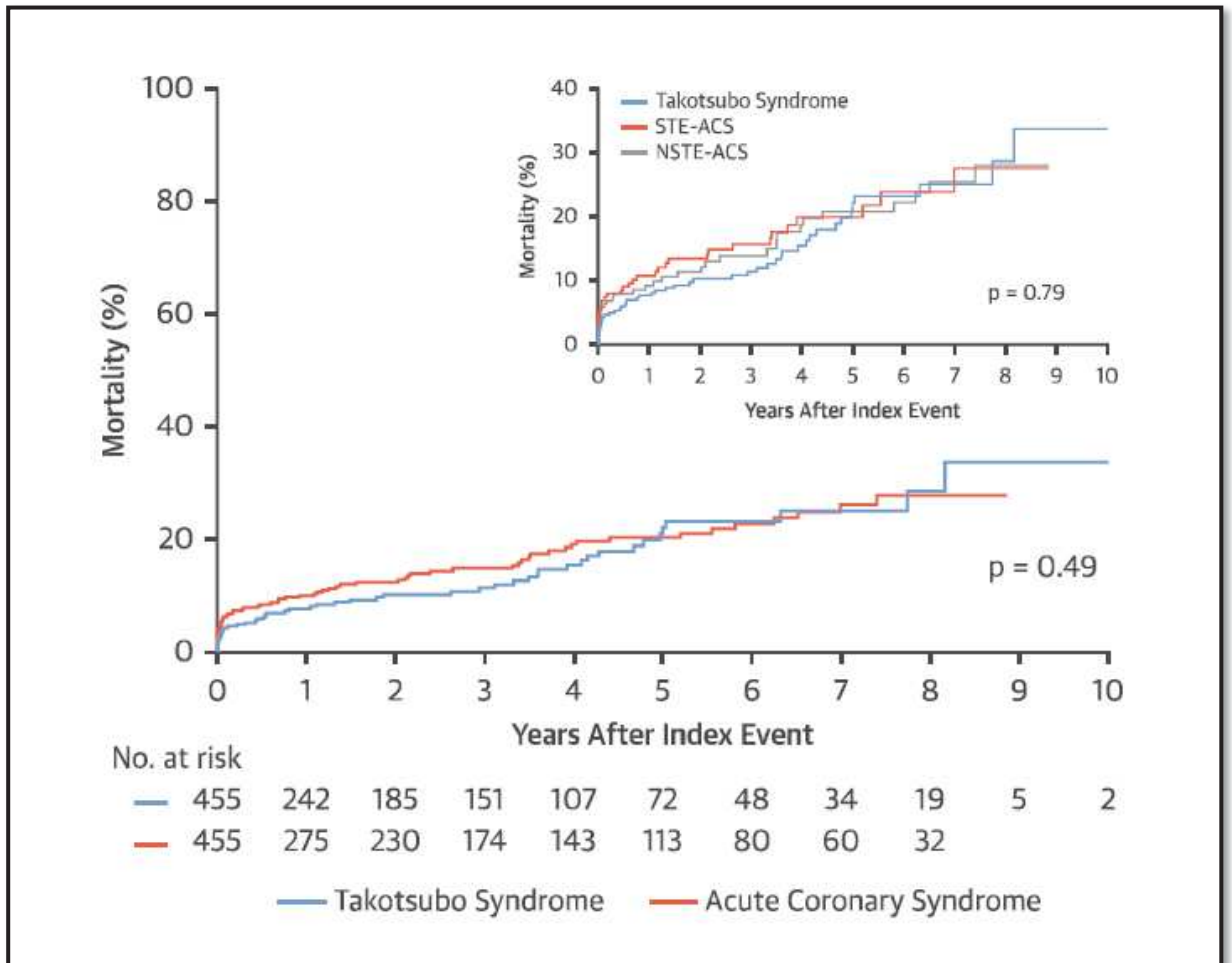


Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier comparant la mortalité dans le SCA en rouge et celle dans le Takotsubo en bleu. Extrait de Ghadri et Al (16).

Concernant le pronostic fonctionnel, les patients restent symptomatiques plus d'un an après le diagnostic de Takotsubo, dans 88% des cas, et présentent dans 74% des cas une asthénie persistante une dyspnée NYHA 1 dans 70% des cas ou NYHA 2 dans 23% des cas, des palpitations dans 8% des cas et des douleurs thoraciques dans 8% des cas (28).

Le taux de récurrence de Takotsubo est estimé à 2% (28).

Plusieurs travaux récents ont illustré l'absence de récupération complète de la FEVG ou la persistance d'anomalies du métabolisme énergétique intramyocardique dans une proportion significative de patients (39). Dans notre expérience (registre ATAK), une récupération incomplète de la FEVG (> 50%) est observée chez 16% des patients au terme d'un suivi médian de 52 jours (40). Par ailleurs, une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire est observée chez les patients avec récupération incomplète (16% vs 0,6% ; $p < 0.001$). Dans ce travail, une FEVG basse, tout comme une inflammation résiduelle marquée par des taux élevés de CRP à la sortie d'hospitalisation apparaissent comme des facteurs prédictifs indépendants d'absence de récupération complète de la fonction contractile du VG.

1.7. Facteurs pronostics de mortalité et score INTERTAK Pronostic

Les données tirées du registre INTERTAK et la multiplication des études sur le Takotsubo ont permis la mise en évidence de facteurs pronostics. En effet, initialement considéré comme réversible et bénin, le syndrome de Takotsubo est désormais communément admis comme ayant une mortalité similaire à celui des syndromes coronariens aigus (16). Ainsi la recherche de facteurs influençant le pronostic s'est développée.

Tout d'abord, des paramètres propres au patient lui-même, à savoir l'âge, le sexe masculin, des antécédents psychiatriques, un trigger physique ou une affection neurologique ont été décrits comme facteurs pronostics (13).

Des paramètres fonctionnels à l'admission sont également reconnus comme facteurs pronostics : une fréquence cardiaque élevée, une pression artérielle systolique basse, une FEVG altérée, une insuffisance mitrale fonctionnelle au moins modérée, une augmentation des pressions de remplissage (41).

Biologiquement, un taux de troponine supérieur à dix fois la normale et un taux de BNP élevé à l'admission sont des facteurs pronostics indépendants (37).

Un score pronostic de mortalité a été proposé par Wischnewsky en 2018, intégrant le trigger, l'âge, le sexe, la FEVG à l'admission, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique à l'admission(42). 1160 patients issus du registre INTERTAK furent enrôlés. Une régression logistique selon modèle de Cox fut utilisée pour l'étude des facteurs de mortalité toute cause établis dans la littérature :

- Age > 70ans
- Trigger selon la classification INTERTAK
- Sexe
- Hypertension
- Diabète
- Forme typique ou atypique
- Fréquence cardiaque à l'admission
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche à l'admission
- Taux de globules blancs

Une technique de « bootstrap » fut utilisée pour développer des coefficients de régression. Les coefficients de régression furent ensuite multipliés par 10 et arrondis à l'unité la plus proche, afin d'attribuer des points à chaque facteur de risque étudié. Ces points furent ensuite incorporés au score INTERTAK Pronostic. Les patients sont ainsi classés en risque faible, intermédiaire, élevé et très élevé de mortalité :

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

Total Points			
≤ 15 points	16-22 points	23-28 points	≥ 29 points
Low	Intermediate	High	Very high

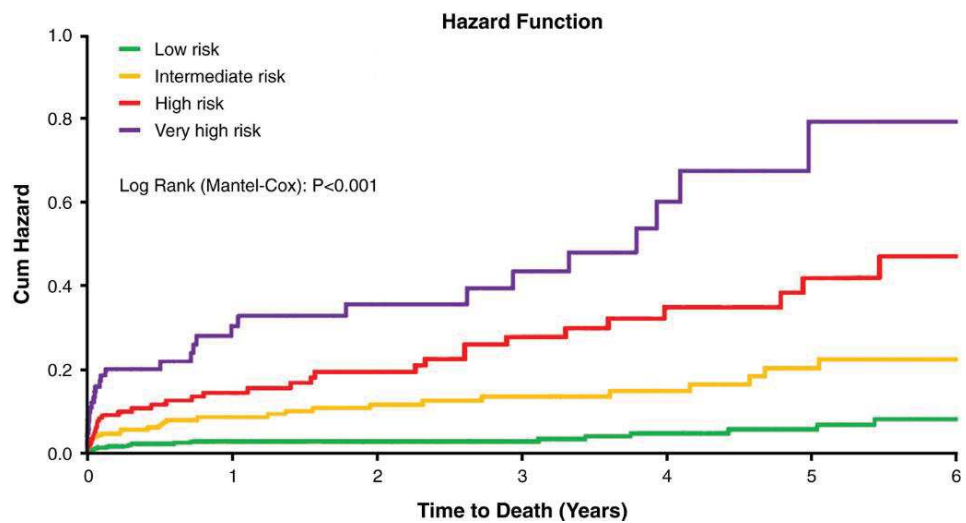


Figure 8 : En haut, items et valeurs du score InterTAK pronostic à gauche. En bas, courbes de survies relatives aux différents groupes du score. Extrait de Wischnewsky et Al. (42).

1.8. Prise en charge thérapeutique

1.8.1. Prise en charge pré-hospitalière

Compte tenu de la similitude de présentation clinique et des anomalies électrocardiographiques entre un syndrome de Takotsubo et un syndrome coronarien aigu, l'introduction d'un traitement par Aspirine et Héparine est recommandée selon les mêmes modalités que dans le syndrome coronarien aigu, avec adjonction au besoin d'oxygène et de morphine (8,43).

1.8.2. Unité de surveillance

La conférence de consensus de 2018 (8) recommande une prise en charge dans une unité de cardiologie, disposant d'un accès à un plateau technique de coronarographie. Les patients présentant une instabilité hémodynamique, ou post-ressuscitation doivent être surveillés en unité de soins continus.

Dans tous les cas, compte-tenu le risque d'arythmies ventriculaires, un monitoring de l'électrocardiogramme est recommandé dans les 48 premières heures.

1.8.3. Traitement à la phase aiguë

1.8.3.1 Bêtabloquants

Compte-tenu de l'importance de la stimulation adrénérgique dans la survenue d'un STT, l'introduction de traitement bêtabloquant est recommandée à la phase aiguë, au moins jusqu'à récupération de la FEVG.

Néanmoins, les études cliniques en faveur de l'introduction des bêtabloquants dans le syndrome de Takotsubo sont rares (8). Dans les modèles animaux, la ballonnisation apicale était diminuée après introduction de traitements alpha et bêtabloquants (44).

En pratique clinique, la prudence est néanmoins de mise compte-tenu du risque de torsades de pointes en cas de bradycardie, et plus particulièrement chez les patients présentant un allongement du QTc >500ms (8). De même, de façon générale, l'ensemble des traitements allongeant l'intervalle QT sont à éviter dans la prise en charge du syndrome de Takotsubo.

1.8.3.2. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)

L'introduction d'IEC ou d'ARA 2 pourrait être bénéfique, et pourrait faciliter la récupération de la FEVG (8,18,28). Ces thérapeutiques pourraient également diminuer le risque de récurrence (8,12,33).

1.8.3.3. Diurétiques

L'usage de diurétiques est recommandé chez les patients présentant une surcharge hydrosodée ou un œdème aigu du poumon (8).

1.8.3.4. Dérivés nitrés

Les dérivés nitrés peuvent permettre une baisse des pressions de remplissage ventriculaires gauche et droit, et utiles en cas d'insuffisance cardiaque aiguë.

Néanmoins, en cas d'obstruction intra-ventriculaire gauche, un effet délétère sur le gradient intra-ventriculaire a été décrit, et ainsi l'usage des dérivés nitrés n'est pas recommandé dans ce cas (8).

1.8.3.5. Stimulation temporaire, pacemaker et défibrillateurs

La bradycardie et les extrasystoles ventriculaires sont pourvoyeuses d'arythmie ventriculaire maligne. Ainsi, la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique peut prévenir la survenue de torsades de pointes.

La mise en place d'un pacemaker endocavitaire est recommandée en cas de survenue de trouble conducteur de haut grade ou de dysfonction sinusale, ces troubles semblant persister au long cours (22,42).

Cependant, la survenue d'arythmie maligne ventriculaire à la phase aiguë d'un syndrome de Takotsubo ne pose pas l'indication formelle à la mise en place d'un défibrillateur. Néanmoins, le port d'un défibrillateur externe portable temporaire type LifeVest est à considérer chez les patients à risque d'arythmie ventriculaire, mais les critères d'attribution restent à définir plus clairement (8,45).

1.8.3.6. Place des traitements anticoagulants

La conférence de consensus de 2018 recommande de considérer une anticoagulation curative en cas de FEVG <30% et/ou en présence d'une large akinésie de l'apex du ventricule gauche (8).

En cas de mise en évidence d'un thrombus intra-ventriculaire gauche, le traitement anticoagulant est recommandé par antivitamine K ou héparine si contre-indication aux AVK, pour au moins trois mois, avec contrôle par imagerie avant arrêt de l'anticoagulation (8,46).

1.8.4. Prise en charge de l'état de choc

La présence d'un état de choc cardiogénique est associée à une obstruction intra-VG dans 20% des cas (35). La recherche de cette obstruction intra-VG est primordiale chez tout patient admis pour un syndrome de Takotsubo en état de choc cardiogénique, et peut être réalisée dès la salle de coronarographie, ou via une évaluation échocardiographique (8).

L'usage de catécholamines est associé à une mortalité de 20% (12), possiblement par une majoration du gradient intra-ventriculaire gauche. De plus, l'utilisation de Milrinone, un inhibiteur de la phosphodiesterase, susceptible d'augmenter les taux intramyocardiques de PKA et de cAMP n'est pas recommandée (47).

Récemment, l'usage du Levosimendan, un sensibilisateur calcique, a été suggéré comme alternative aux traitements inotropes catécholaminergiques (48).

Les bêtabloquants peuvent améliorer le gradient intra-VG, mais sont souvent contre-indiqués dans le choc cardiogénique, ou en cas de bradycardie ou d'hypotension. L'ivabradine pourrait être bénéfique chez les patients présentant un gradient intra-VG (49).

1.8.5. Traitement et prise en charge au long cours

1.8.5.1. Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2

Les IEC et ARA 2 sont recommandés pendant au moins trois mois en cas d'altération de la FEVG initiale, ou jusqu'à récupération *ad integrum* (8).

1.8.5.2. Traitements des comorbidités associées

En cas de coronaropathie associée, le traitement spécifique des patients coronariens est indiqué, notamment les statines et l'aspirine.

Une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique est recommandée si besoin (8).

1.8.5.3. Traitement hormonal substitutif

Le syndrome de Takotsubo survenant plus fréquemment chez les femmes ménopausées, la mise en place d'une supplémentation par œstrogène pourrait être évoquée. Les modèles animaux montrent des formes moins sévères chez le rat supplémenté en œstrogène (50).

1.8.6. Synthèse des traitements

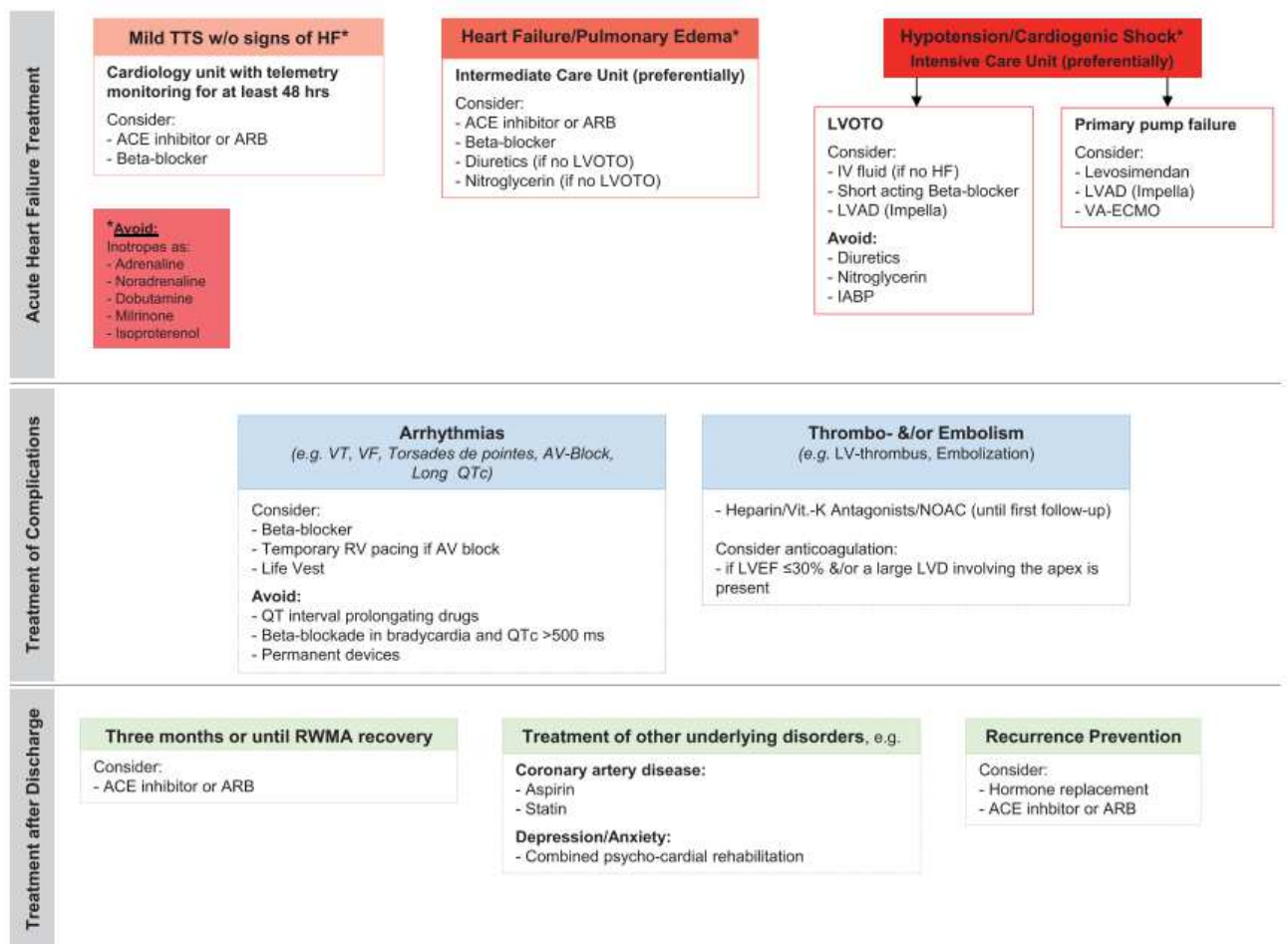


Figure 9 : Synthèse des traitements recommandés dans le STT. Issu de Ghadri et Al (8).

1.9. Physiopathologie du syndrome de Takotsubo

Initialement décrite comme la conséquence de spasmes coronariens multifocaux, de nombreux travaux expérimentaux ont démontré l'importance de la stimulation catécholaminergique dans la physiopathologie du STT.

1.9.1. Hyperactivation du système sympathique et taux élevés de catécholamines sanguines

L'implication des catécholamines dans la pathogénèse du STT a été précocement évoquée (6). L'association fréquente du STT à un stress inattendu, ou à un traumatisme physique ou lié à une maladie autre a renforcé cette idée.

1.9.1.1. Rôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Plusieurs arguments sont avancés en faveur du rôle primordial des catécholamines dans le STT :

- Le taux de catécholamine élevé dans le sang chez les patients présentant un STT, jusqu'à trois fois plus élevé que les patients présentant un syndrome coronarien aigu (51). Néanmoins ces données n'ont pu être confirmées dans plusieurs travaux récents (52,53). Compte-tenu de la demi-vie extrêmement brève des catécholamines plasmatiques, il est néanmoins possible qu'une décharge catécholaminergique existe à la phase toute aiguë avec une normalisation rapide des taux plasmatiques. Une sécrétion endogène de noradrénaline par le myocarde a également pu être établi au cours du STT, attestée par une élévation des taux mesurés dans le sinus coronaire (54).
- Le STT a été souvent décrit chez les patients présentant un phéochromocytome (55).
- L'administration de catécholamines (dobutamine, épinéphrine) et/ou d'agonistes bêta-adrénergiques a été reconnu comme trigger iatrogénique à certains STT (34,56,57).

- La décharge du système sympathique associée aux hémorragies subarachnoïdiennes, et plus particulièrement lorsqu'elles touchent la circulation postérieure et l'hypothalamus, a été décrite comme pourvoyeur de STT (58).
- Des taux locaux plus élevés de catécholamines au niveau des segments myocardiques akinétiques, avec diminution de la recapture des neurotransmetteurs du système sympathique est décrite (58).
- Des scintigraphies myocardiques à l'iode-123-meta-iodo-benzyl-guanidine ont montré une diminution de la recapture des neurotransmetteurs du système sympathique au niveau myocardique, contribuant à des taux locaux plus élevés de catécholamine.
- Des études histologiques de biopsies ou d'autopsies montrent des anomalies similaires à celles retrouvées chez les patients décédés de surcharge catécholaminergiques : bande de contraction nécrotique, augmentation de taille des adiposomes des cardiomyocytes, augmentation du stress local oxydatif (59).

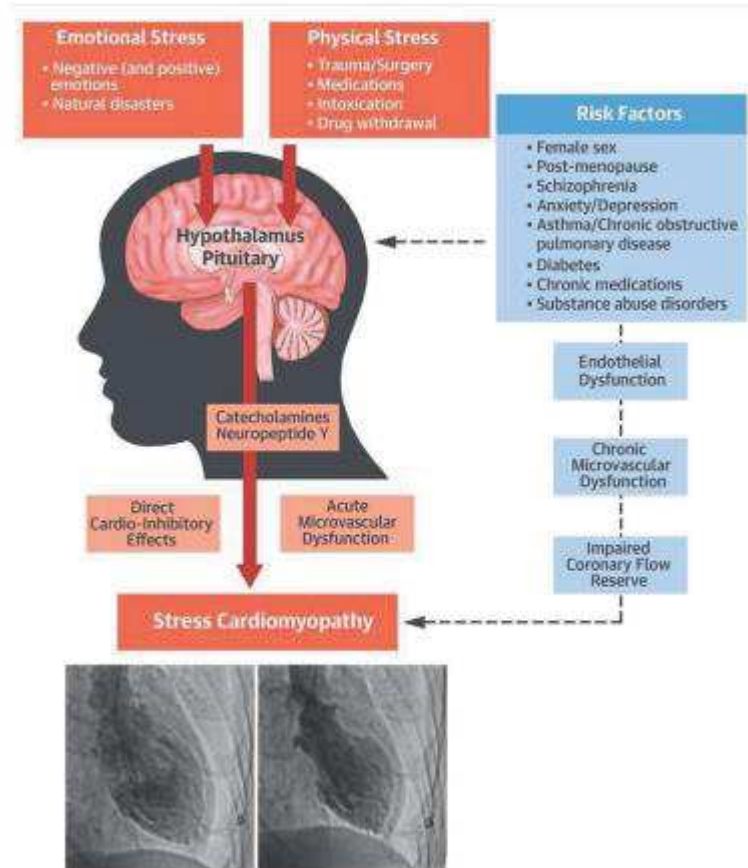


Figure 10 : Schéma des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le TTS. Extrait de Medina de Chazal et Al (46).

1.9.1.3. Réponse du système cardiovasculaire à la décharge catécholaminergique

1.9.1.3.1. Dysfonction micro et macro-circulatoire

L'hypothèse d'une dysfonction microvasculaire et d'un spasme coronarien comme cause du STT est évoquée dès la première description du syndrome par Sato en 1990 (60). Des anomalies de perfusion, réversibles, ont été mises en évidence chez certains patients porteurs d'un STT. Ces anomalies

néanmoins ont été retrouvées à la phase subaiguë, après le développement de la dysfonction myocardique (61,62).

Cependant, d'autres arguments viennent remettre en cause ces théories.

Tout d'abord, la perfusion coronaire est dépendante de la relaxation myocardique (63). Ensuite, les études par tomographie par émission de positron (PET-TDM) ont montré que la demande énergétique était significativement diminuée dans les régions akinétiques dans le STT (64). En outre, le métabolisme des acides gras, témoin de l'activité cellulaire, est significativement réduit dans les zones akinétiques (62). A la lumière de tous ces éléments, une diminution de la perfusion myocardique dans les zones hypo et akinétiques du STT pourrait être une conséquence attendue de la dysfonction diastolique (perturbation de la relaxation myocardique) et d'une diminution du métabolisme énergétique dans ces régions.

L'hypothèse soulevée par Lyon *et Al.* dans le JACC State-of-the-art Review est qu'une mal perfusion coronaire par vasospasme pourrait contribuer à la physiopathologie du STT chez certains patients. Par ailleurs, au cours du STT, plusieurs travaux ont mis en évidence une altération de la fonction endothéliale caractérisée par une altération de la *Flow Mediated Dilatation* FMD, réversible au cours du suivi (65,66). Un spasme coronarien, induit par l'administration d'acétylcholine est retrouvée chez 21% des patients présentant un STT (67). Néanmoins, une vaste majorité de patients avec un STT ne présentent pas de spasme coronaire, même après utilisation d'agents provocateurs. Au total, le vasospasme coronaire n'apparaît pas un prérequis

indispensable à la survenue d'un STT (58). D'autres études ont même montré que la perfusion myocardique était identique, indépendamment de la contractilité de la zone en question dans le STT (68).

La place d'une dysfonction microvasculaire a également été discutée. La microcirculation impliquant les artérioles de moins de 500 micromètres joue un rôle fondamental dans la régulation du flux coronaire en réponse à des facteurs mécaniques, métaboliques et neuronaux. Plusieurs études ont établi une altération de la réserve coronaire à la phase aigüe des STT, pointant la dysfonction microvasculaire comme un mécanisme causal à part entière (54,69). En effet, l'administration d'adénosine intraveineuse a montré une amélioration transitoire de la perfusion myocardique, la cinétique pariétale et la fraction d'éjection ventriculaire gauche chez certains patients présentant un STT. Cependant l'adénosine (agissant par l'intermédiaire des récepteurs purinergiques) a également de puissants effets anti-cathécholaminergiques médiés par une diminution de la libération de norépinéphrine par les synapses neuromusculaires et par l'inhibition de la transduction du signal par les récepteurs adrénergiques. (58). Les effets bénéfiques de l'adénosine pourraient ainsi ne pas s'expliquer uniquement via une amélioration de la microvascularisation mais par une action directe anti-catécholamnergique.

D'autres arguments plaident pour l'importance de l'atteinte endothéliale au cours des STT. Une induction de l'apoptose de cellules endothéliales a été démontrée, un mécanisme possiblement en rapport avec un effet pro-apoptotique de la stimulation alpha-adrénergique (70). A l'instar

de l'infarctus du myocarde, il a été montré qu'à la phase aiguë du STT, une altération de certains composants du glycocalyx endothélial quantifiée par une élévation des taux plasmatiques de Syndecan-1 contribuerait à une dysfonction endothéliale, une majoration de la perméabilité endothéliale responsable d'un infiltrat de cellules inflammatoires neutrophiles dans le myocarde, nommé « *neutrophil burst* » à l'origine d'une majoration du stress oxydant (56).

1.9.1.3.2. Effets directs sur le cardiomyocyte

L'une des hypothèses physiopathologiques concernant le STT attribue un effet délétère des catécholamines endogènes, à dose supra-physiologique, sur le cardiomyocyte lui-même.

Les catécholamines endogènes, notamment l'épinéphrine et la norépinéphrine, se fixent sur leurs récepteurs bêta-adrénergiques : récepteurs bêta-1-adrénergique pour la norépinéphrine et bêta-2-adrénergique pour l'épinéphrine.

Ces récepteurs sont exprimés à la surface des myocytes, avec un ratio de 4 pour 1 en faveur des récepteurs à la norépinéphrine. Un gradient d'expression est décrit au niveau cardiaque, avec une expression plus marquée dans les régions apicales que dans les régions basales. A contrario, une innervation sympathique plus abondante est retrouvée à la base du cœur. Ces données suggèrent que les régions apicales puissent être plus sensibles aux catécholamines relarguées par les glandes surrénales (essentiellement l'épinephrine).

A des doses physiologiques, l'épinéphrine se fixe au niveau de son récepteur bêta-2 adrénergique, induisant l'activation d'une protéine Gs à l'origine d'une

cascade de signalisation inotrope positive, médiée par l'activation de l'adénylate cyclase, la production d'AMPc, et l'activation AMPc dépendante de la Protéine kinase A, conduisant à une surcharge calcique mais ayant également un effet pro-arythmogène et pro-apoptotique. Des études pharmacologiques ont mis en évidence des différences importantes entre épinéphrine et norépinephrine en ce qui concerne leur effet sur l'activation des récepteurs Beta 2 à fortes doses, des conditions superposables à celles retrouvées au cours des STT.

A des doses supra-physiologiques, la liaison de l'épinéphrine au récepteur Beta 2 induit un couplage du récepteur à la protéine Gi au dépend de la protéine Gs. Cette protéine Gi est responsable du déclenchement d'une cascade de signalisation inotrope négative, avec inhibition de l'adénylate cyclase, diminution de la production d'AMPc, diminution de la fonction contractile et activation des voies de survie intracellulaire PI3K-AKT antiapoptotiques. Cette voie serait également associée à une activation de la NO synthase à l'origine d'une augmentation de la production de NO. L'interaction du NO avec le peroxyde d'hydrogène généré par la stimulation adrénérgique intense est à l'origine d'une production accrue de peroxynitrite (*nitrosative stress*) impliquée dans la diminution de la contractilité et la survenue d'une réponse inflammatoire. Ce switch est spécifique de l'épinéphrine et n'est pas retrouvé avec la norépinephrine. L'importance de l'activation des voies antiapoptotiques est soulignée par le fait que l'inhibition de ces mécanismes de défense conduit à une augmentation de la mortalité

(71,72). Dans des modèles animaux, il a été établi que l'inhibition de la Gi par la toxine pertussis prévenait la survenue d'un STT.

D'autres travaux ont établi qu'une stimulation B1 préalable était une étape importante conduisant à une phosphorylation des récepteurs B2 et un switch Gi (58).. Une autre explication susceptible d'expliquer la prédominance apicale des STT repose sur une augmentation de la densité (multiplication par un facteur de 10) en cavéoles dans les régions basales. Les récepteurs B2 sont principalement séquestrés dans ces cavéoles, cette localisation particulière les rendrait moins accessibles aux catécholamines circulantes. Expérimentalement, il a été établi que la destruction des cavéoles dans les cardiomyocytes de la base du cœur s'accompagnait du développement d'un phénotype de STT apical en cas de stimulation adrénergique (73).

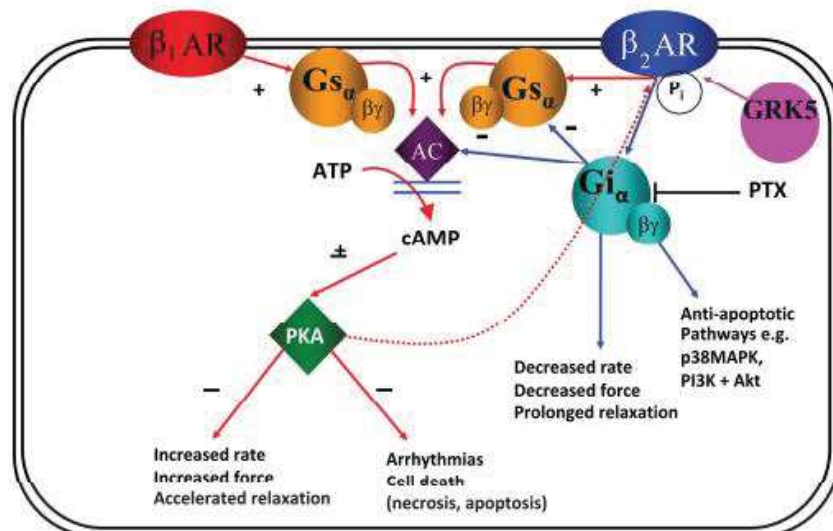


Figure 11 : Cascade de signalisation déclenchée par l'épinéphrine à dose supra-physiologique et responsable de la sidération myocardique et des effets anti-apoptotiques. Extrait de Lyon et Al (58).

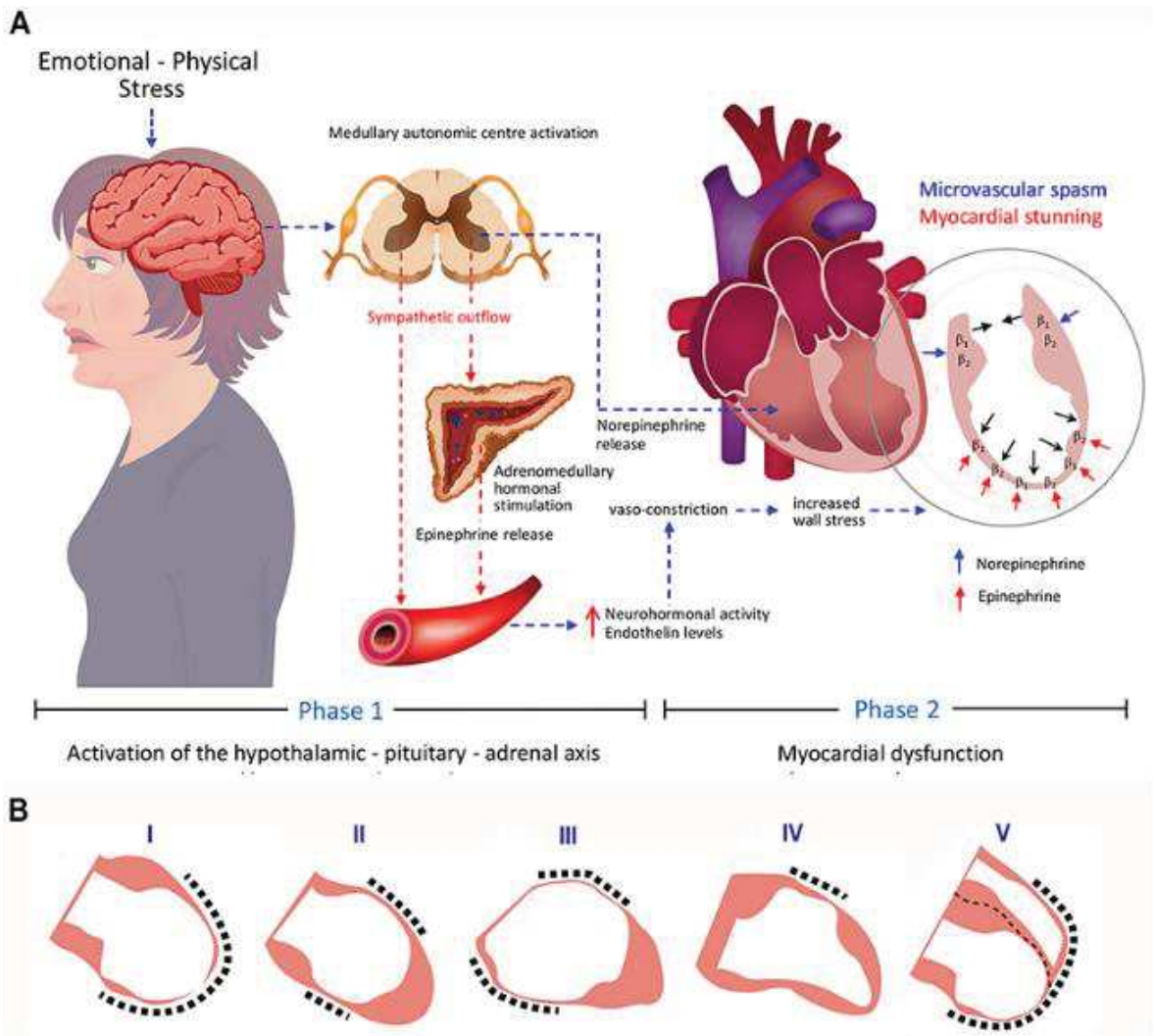


Figure 12 : Représentation schématique des différentes étapes physiopathologiques du STT. Un stress physique et/ou émotionnel engendre une réponse du système nerveux autonome, responsable d'une décharge accrue de catécholamines par les médullo-surrénales. Fixation des catécholamines au niveau cardiaque, principalement à l'apex en raison du gradient de concentration des récepteurs. Spasme vasculaire et sidération myocardique induits par le surdosage local en catécholamines au niveau cardiaque. Extrait de Rienzi-Diaz Navarro (74).

1.9.2. Disparité de sexe dans l'incidence du syndrome de Takotsubo

Les différentes études épidémiologiques sur le STT ont nettement montré une disparité sexuelle dans l'incidence de la pathologie, avec prédominance nette pour les femmes ménopausées. La plupart des hypothèses avancées pour expliquer cela concernent le rôle de la privation en œstrogène au moment de la ménopause.

En effet, à dose physiologique, les œstrogènes ont un rôle d'inhibiteur des voies de signalisation adrénérergiques via une inhibition de la transduction du signal des récepteurs bêta-adrénérergiques (75). Les œstrogènes diminuent également le nombre de récepteurs bêta-adrénérergiques à la surface des myocytes.

Il a également été démontré que les femmes ménopausées présentaient une diminution du tonus parasympathique au dépend du tonus sympathique.

Des études chez le rat ont montré qu'un prétraitement par œstrogène pouvait prévenir la survenue d'une cardiopathie de stress (76).

1.9.3. Inflammation et syndrome de Takotsubo

Une activation de la réponse inflammatoire, quantifiée par le dosage de certains biomarqueurs (CRP, leucocytes), a été démontré comme étant facteur pronostic dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires, telles que la maladie coronaire, l'insuffisance cardiaque ou encore la fibrillation atriale (77,78).

L'hypothèse du rôle majeur de l'inflammation dans la physiopathologie du STT a plus récemment été évoquée (79,80). Dans le travail princeps publié par notre groupe en 2009, une relation entre activation inflammatoire du patient

et altération de la FEVG avait été mise en évidence dans une petite cohorte de patients. Dans cette étude, une corrélation entre pic de CRP, et taux de catécholamines plasmatique avait été établie, suggérant l'existence d'un lien possible entre décharge catécholaminergique, réponse inflammatoire et altération de la FEVG dans le syndrome de Takotsubo (79). A la suite de ces travaux, nous avons pu démontrer dans une cohorte de patients beaucoup plus importante (registre multicentrique ATAK) (i) un lien entre réponse inflammatoire et survenue accrue d'événements cardiovasculaires au cours du suivi (81,82) (ii) une moindre récupération de la FEVG chez les patients présentant une activation inflammatoire (40).

1.9.3.1. Rappels physiologiques sur l'inflammation

L'immunité est un concept regroupant l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme contre tout corps étranger, tels que les virus ou les bactéries. Il s'agit d'un ensemble de réactions complexes, scindées en deux catégories : l'immunité innée ou non spécifique, et l'immunité acquise ou spécifique.

L'immunité non spécifique correspond aux mécanismes innés et immédiats, non ciblés contre un agent pathogène en particulier. En font partie tout d'abord la peau et l'épithélium des muqueuses, créant une barrière physique superficielle assurant une première ligne de défense. Les peptides antimicrobiens, telles que la *Protegrine* ou l'*Indolicidine*, sorte d'antibiotiques à large spectre constituent la première ligne de défense contre certaines bactéries, virus, parasites ou même les cellules cancéreuses. D'autres acteurs,

tels que l'interféron, le complexe majeur d'histocompatibilité, le complément, la protéine C-Réactive (CRP) ou le système phagocytaire font partie intégrante de ce système de défense « général ».

L'immunité acquise ou spécifique quant à elle, est un mécanisme de défense ciblé contre un pathogène en particulier. Elle est déclenchée suite à un premier contact avec un agent étranger, et peut potentiellement être provoquée par la vaccination. Elle repose sur deux systèmes complémentaires :

- D'une part l'immunité humorale faisant intervenir les plasmocytes sécrétant les anticorps et les lymphocytes B mémoire.
- D'autre part l'immunité cellulaire, faisant intervenir les Lymphocytes T, responsables directement d'une attaque de l'agent pathogène une fois celui-ci reconnu.

L'inflammation fait partie à la fois de l'immunité innée et de l'immunité acquise. Il s'agit du processus permettant le recrutement local des agents de défense immunitaire. Elle se déroule en trois étapes :

1/ Vasodilatation artérielle permettant un afflux sanguin, en réponse à une action locale de certaines molécules telles que l'histamine responsable d'une cascade intracellulaire ayant pour finalité la relaxation des cellules musculaires lisses de la paroi des vaisseaux.

2/ Augmentation de la perméabilité capillaire.

3/ Migration des cellules immunitaires au travers de la paroi des vaisseaux capillaires, via phénomène de diapédèse.

1.9.3.2. Inflammation systémique et syndrome de Takotsubo

Si le rôle des catécholamines dans la genèse du syndrome de Takotsubo paraît central, l'importance de la réponse inflammatoire est également de plus en plus fréquemment évoquée. Il n'est actuellement pas établi si l'inflammation joue un rôle causal dans la survenue des STT ou si elle n'est que le reflet de l'intensité de l'activation catécholaminérique et du stress oxydatif induit. En clinique, le rôle central de l'inflammation dans la survenue des STT est suggéré par (i) des cas de STT induit par une vaccination antigrippale (ii) des cas de STT induit par des immunomodulateurs anticancéreux à l'origine d'une activation des lymphocytes T (iii) une prévalence accrue de STT chez les patients atteints de cancer (58), une population caractérisée par une inflammation persistante (83).

Les catécholamines peuvent potentialiser la réponse inflammatoire systémique (84).

Les cellules de l'inflammation telles que les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les macrophages expriment à leur surface des récepteurs adrénergiques (85), et des taux élevés d'adrénaline ont été démontrés comme étant inducteur de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine-6, l'interleukine 1-Béta, et le Tumor-Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha), par stimulation de ces récepteurs alpha et béta-adrénergiques. Zelinka en 2007 étudia par exemple les effets d'une hypersécrétion de catécholamines chez des patients atteints de phéochromocytome, et montra des taux de leucocytes, de plaquettes et de protéines de l'inflammation (CRP notamment),

plus élevés que dans les autres groupes étudiés (patients hypertendus, patient souffrant d'un hyperaldostéronisme primaire et patients sains). L'exérèse du phéochromocytome permettait de rétablir des taux de leucocytes, de plaquettes et de CRP comparables à ceux des sujets sains (86).

L'une des autres hypothèses pouvant expliquer l'augmentation des cellules de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires dans le cadre d'une sécrétion accrue de catécholamines est la relation avec le système lymphatique et les organes immunitaires. En effet, l'innervation de la rate, de la moelle osseuse et du thymus dépend du système nerveux sympathique, et une décharge catécholaminergique peut induire une hyperstimulation de ces organes, et une production accrue des cellules de l'inflammation (80).

Dans une boucle d'autoamplification, il a également été démontré que les cellules de l'inflammation étaient susceptibles d'induire une sécrétion catécholaminergique. A titre d'illustration, les travaux de Flierl publiés dans Nature en 2007, décrivent plusieurs mécanismes liant inflammation et catécholamines (84). Dans cette étude, une augmentation de deux enzymes (Tyrosine Oxydase (TH) de Dopamine-Béta-Hydroxylase (DBH)), impliquées dans la chaîne de sécrétion des catécholamines a été mise en évidence après incubation de macrophages et de polynucléaires neutrophiles avec du lipopolysaccharide (LPS), une macro-protéine présente dans la membrane externe des bactéries bacille Gram négatif. In vivo, l'importance de cette voie d'activation a été validée par la diminution des lésions pulmonaires après blocage des récepteurs des récepteurs alpha-2-adrénergiques.

1.9.3.3. Inflammation locale et syndrome de Takotsubo

L'importance de la réponse inflammatoire dans le cours évolutif des STT a également été établie par la réalisation de biopsies myocardiques. Il existe dans cette pathologie un infiltrat de cellules mononucléées et des bandes de contraction nécrotique (51) caractéristique d'une cardiopathie catécholaminergique.

Plus récemment, les données de l'imagerie, et notamment celles de l'IRM ont permis la mise en évidence d'un œdème myocardique intense chez les patients souffrant d'un STT, tant à la phase aiguë, qu'à la phase subaiguë, soit 3 à 4 mois après le début de l'épisode (29). Ainsi, dans les travaux de Neil et al. , la persistance d'un œdème intramyocardique dans les segments affectés est retrouvée 3 à 4 mois après l'épisode initial (87). La persistance d'un œdème intramyocardique pourrait également s'accompagner de troubles du métabolisme énergétique intramyocardique et du développement d'un phénotype clinique d'insuffisance cardiaque. Ainsi, dans le travail de Dawson, La mesure des performances énergétiques du myocarde montrait une corrélation négative entre la persistance d'un œdème intra-myocardique et la performance énergétique mesurée par spectroscopie par résonance magnétique (88). Ces données soulignent l'existence d'un lien entre infiltrat inflammatoire, œdème myocardique et une altération du métabolisme énergétique intramyocardique susceptible d'altérer le pronostic des patients.

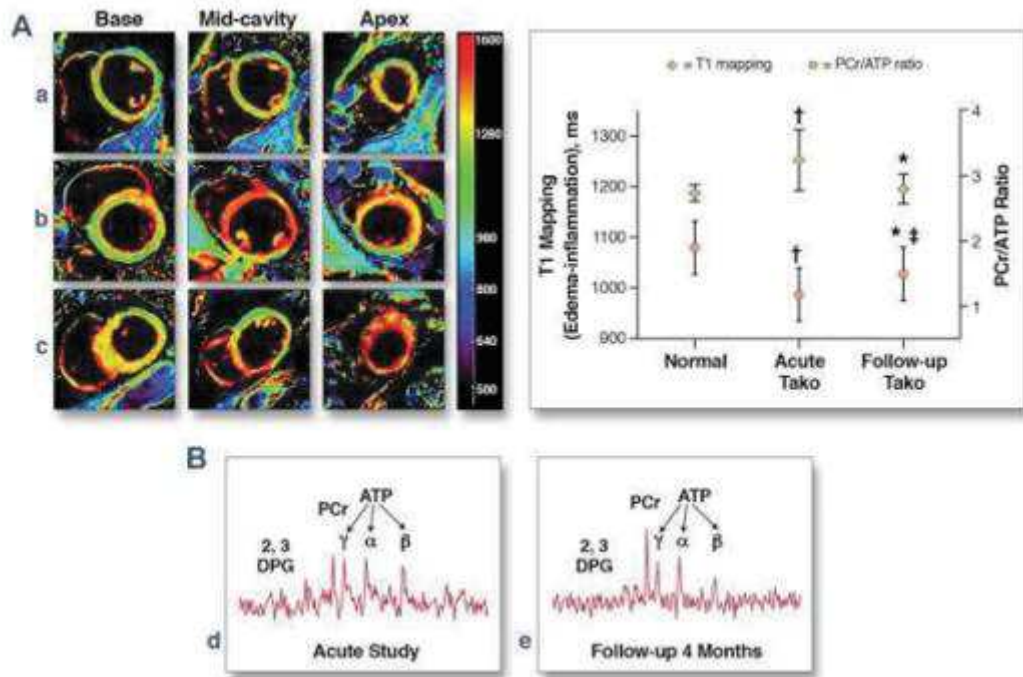


Figure 13 : A gauche, quantification de l'œdème myocardique chez des patients atteints de STT (Echelle de couleur, de vert : absence d'œdème, à rouge : œdème intense) sur des séquences en T1 mapping. A droite, ratio phosphocréatine/adenosine triphosphate (PCr/ATP) marqueur de performance énergétique (témoin à gauche, STT aigu au milieu et lors du suivi à droite). En bas, dosage spectroscopiques par résonance magnétique de la PCr et de l'ATP à la phase aiguë (gauche) et au suivi à 4 mois (droite). Tiré de Dawson et Al.

(88).

Un modèle expérimental de STT induit par l'injection intrapéritonéale d'isoprénaline a été établi par Wilson et Al afin de caractériser la cinétique et l'origine de la réponse inflammatoire au cours du STT (88). Dans ce travail une infiltration de neutrophiles est retrouvée dans les 72 premières heures. La

période entre le troisième et le cinquième jour est marquée par l'apparition d'agrégats de macrophages M1 pro-inflammatoires (CMH II+, iNOS +) au sein du myocarde. Cet infiltrat macrophagique est toujours retrouvé à J14. Il existe de façon parallèle un infiltrat en macrophage M2 antiinflammatoire (CD163+) important entre J1 et J6 puis décroissant entre J7 et J14. Une corrélation entre le pourcentage des macrophages M2 et FEVG a pu être établie, suggérant ainsi que l'importance de l'infiltrat en macrophage M2 antiinflammatoire puisse favoriser la récupération de la FEVG. Dans ce travail, cet infiltrat macrophagique ne s'accompagne pas d'une réaction inflammatoire systémique, suggérant ainsi que ces mécanismes inflammatoires soient essentiellement localisés au tissu myocardique. Un profil identique d'infiltrat macrophagique M1 a pu également être observé dans des autopsies réalisées chez des patients présentant un STT.

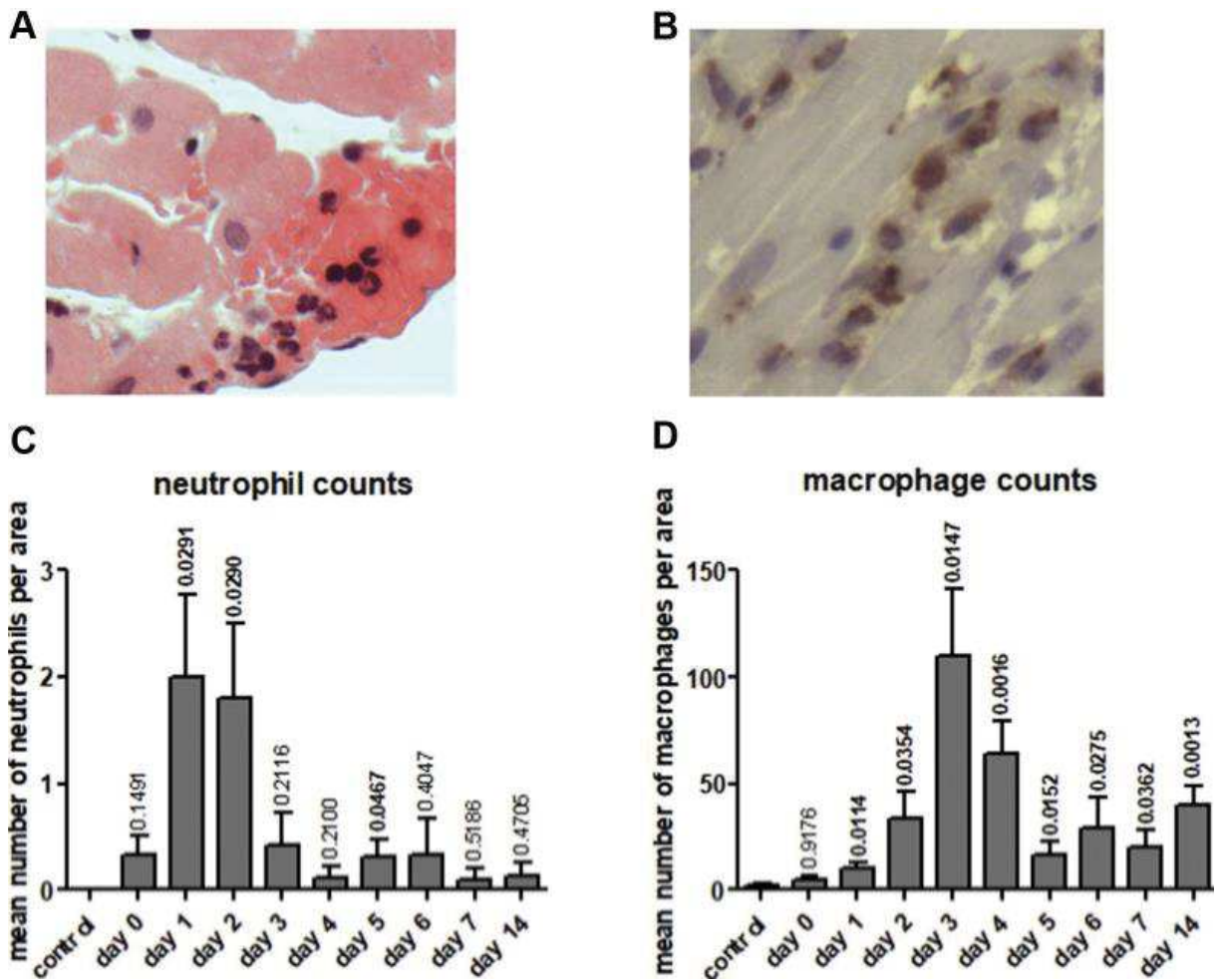


Figure 14 : En haut à gauche, infiltrats de polynucléaires neutrophiles après coloration à l'éosine et à l'hématoxiline (A). En bas à gauche, évolution du nombre de neutrophiles sur 14 jours (C). En haut à droite, infiltrat de macrophages (B). En bas à droite, évolution du nombre de macrophages sur 14 jours (D). Extrait de Wilson et al. (29).

En clinique ce phénomène a également été mis en exergue dans le travail de Scally et al. (39), où l'infiltrat macrophagique est mis en évidence chez des patients atteints de STT par la mesure en IRM de la capture de petites particules d'oxyde de Fer (USPIO) par le myocarde. En comparaison à des sujets

contrôles, un infiltrat monocytaire important est mis en évidence au cours du STT dans les segments myocardiques « ballonnés » ou indemnes de troubles de la cinétique. Cet infiltrat s'accompagne d'une activation inflammatoire systémique attestée par une élévation des taux d'IL-6, de chemokine (C-X-C). A 6 mois, une résolution de l'infiltrat inflammatoire contraste avec la persistance d'une inflammation infraclinique résiduelle marquée par une élévation persistante des taux d'IL-6. (39).

1.9.3.4. Inflammation à la phase aiguë, un critère pronostic ?

Nous avons pu établir dans une large cohorte de patients (registre ATAK), que la réponse inflammatoire joue un rôle pronostic majeur dans la survenue d'événements cliniques. A la phase aiguë d'un STT, une réponse systémique inflammatoire importante est corrélée à une dégradation plus marquée de la FEVG, à une élévation du BNP, à la survenue de novo d'arythmies supraventriculaires (18) et à une majoration du risque de complications intra-hospitalière (81). A distance, une inflammation résiduelle intense est associée à une moindre récupération de la FEVG et à une mortalité cardiovasculaire accrue (40,82). Cette absence de récupération complète de la FEVG apparaît au cours du suivi comme un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire (40).

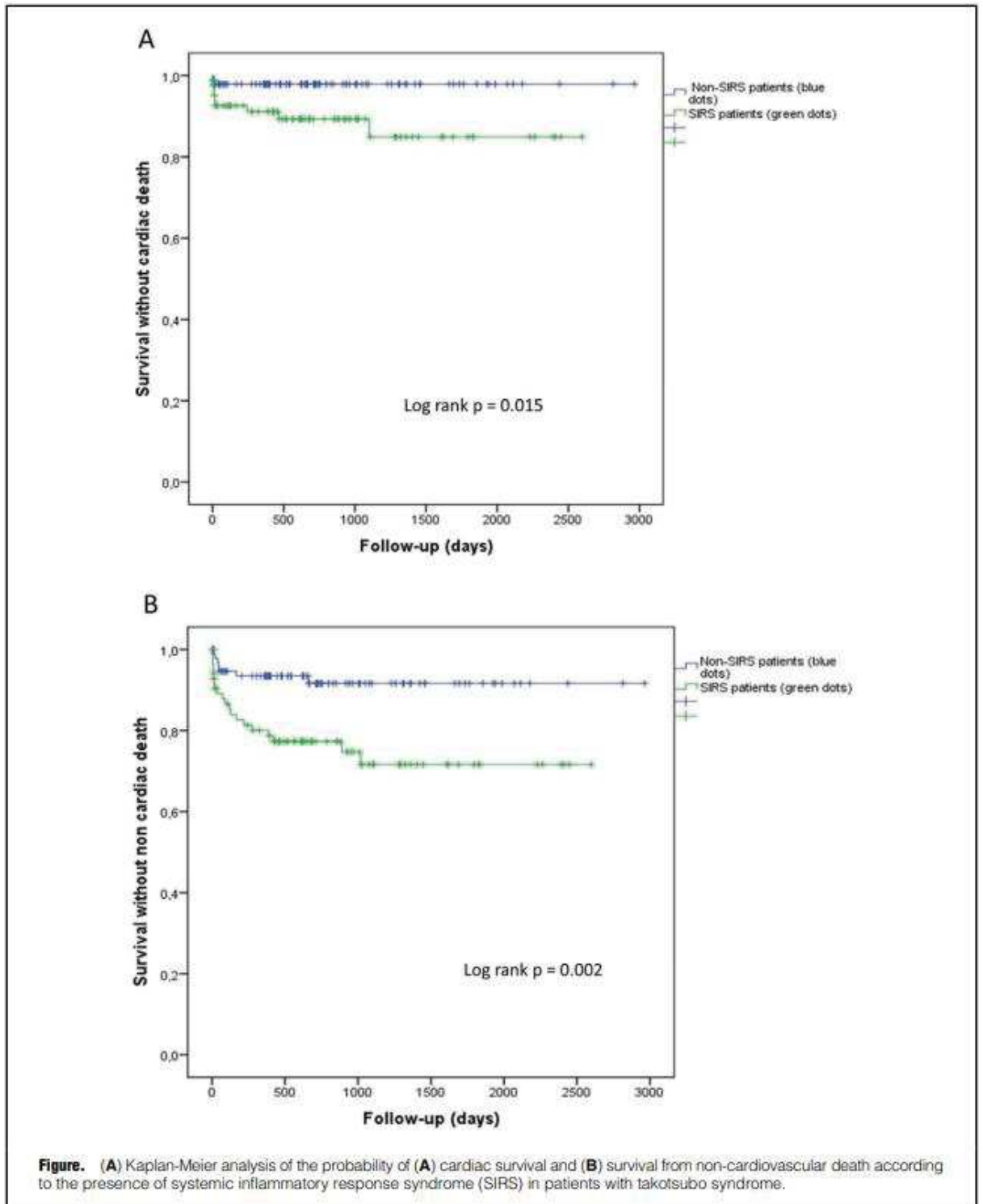


Figure 15 : courbes de Kaplan-Meier de probabilité de survie : (A) sans décès cardiovasculaire et (B) sans décès autre que cardiovasculaire. Tiré de Lachmet

et Al. (81).

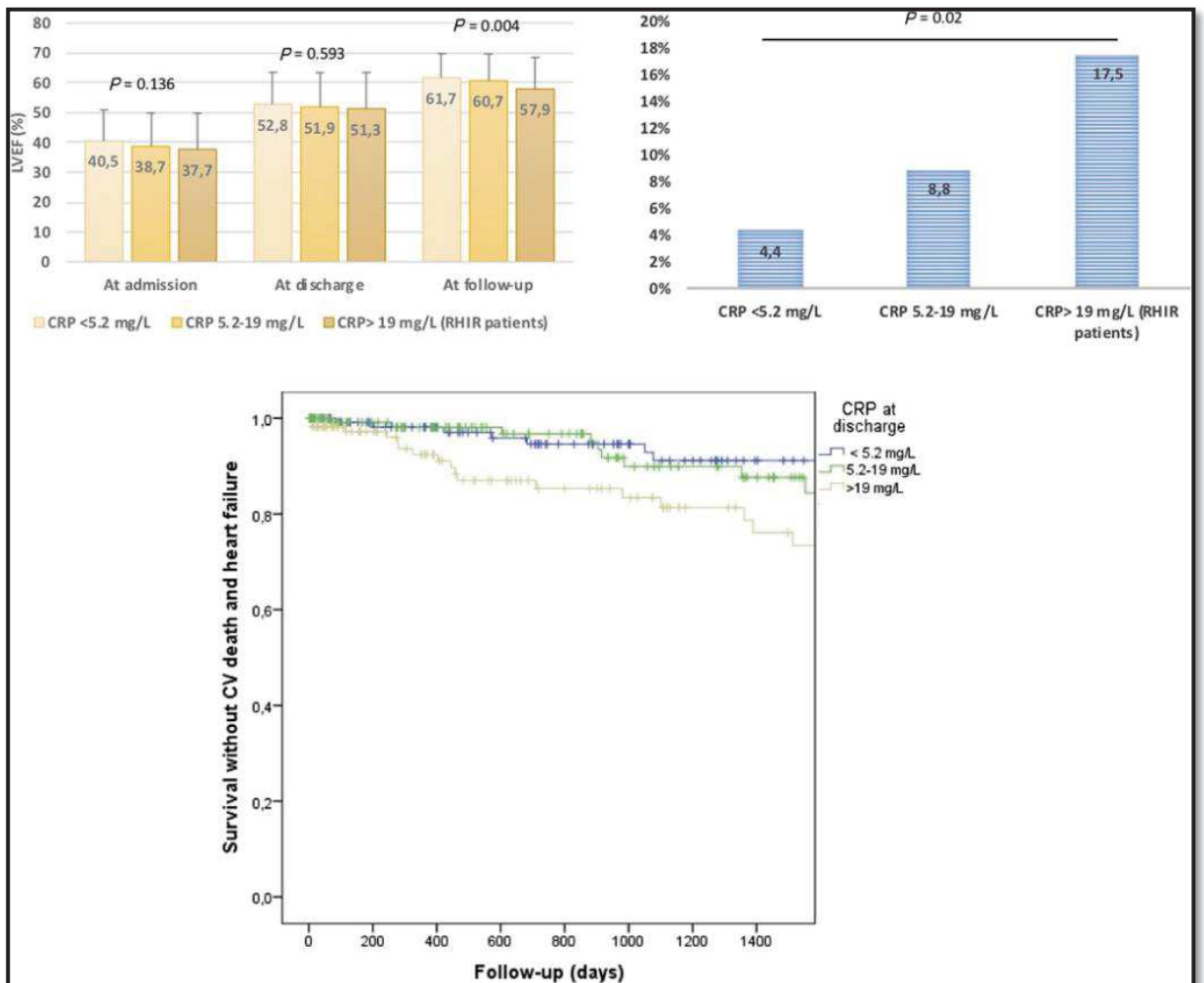


Figure 16 : A gauche, FEVG à l'admission, à la sortie et au suivi selon les tertiles de CRP chez les patients avec STT. A droite, pourcentage de patients avec FEVG <50% lors du suivi. En bas, courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie sans décès cardiovasculaire ni insuffisance cardiaque, selon les tertiles de CRP. RHIR = Residual High Inflammatory Response. Tiré de Lachmet et

II. Objectif de thèse

L'objectif de ce travail est d'évaluer, par rapport au score InterTAK Pronostic, l'apport de la mesure de l'inflammation résiduelle dans la stratification du risque chez les patients présentant un STT.

III. Matériel et méthode

III.1. Population de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et multicentrique au sein des centres hospitaliers de Strasbourg, Haguenau et Colmar, de 2008 à 2020. Sur plus de 65000 coronarographies enregistrées au sein du logiciel du centre de cathétérisation, les patients avec suspicion de syndrome de Takotsubo ont été identifiés au moyen d'une recherche par mots-clés. Les mots-clés étaient « Takotsubo », « Stress » ou « Catécholaminergique ».

L'ensemble des dossiers médicaux des patients ont été réétudiés de façon indépendante par au moins deux cardiologues. Les patients furent inclus dans l'étude après que le diagnostic de STT ait été posé selon les critères INTERTAK.

Les critères d'exclusion étaient la présence d'une occlusion coronaire aiguë, un diagnostic de myocardite, un décès survenu avant la sortie d'hospitalisation.

Les patients ont été classés, lorsque cela était possible, par quartile selon le score INTERTAK Pronostic.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients ont été répertoriées et enregistrées anonymement dans la base de données Alsace Takotsubo (ATAK).

Les données de suivi ont été obtenues pour chaque patient, soit par un entretien téléphonique standardisé avec le patient lui-même, ou son médecin traitant ou son cardiologue, ou en cas de contact téléphonique impossible, par étude des dossiers informatisés des patients.

Le protocole de l'étude fut approuvé par le Comité d'Ethique de l'Université de Strasbourg.

III.2. Données cliniques et biologiques

L'ensemble des données cliniques et biologiques ont été renseignées au sein d'une base de données sécurisée, après revue exhaustive des dossiers médicaux.

Les données cliniques comportaient entre autres les antécédents médicaux, les facteurs de risque cardiovasculaires, les traitements à l'admission et à la sortie d'hospitalisation, l'analyse de l'électrocardiogramme à

l'admission, les résultats de la coronarographie, et les données de l'échocardiographie.

Les paramètres biologiques incluaient la C-Reactive Protein (CRP), le taux de globules blancs, le taux de BNP et/ou NT-Pro-BNP, et la troponine, à l'admission, au pic et à la sortie d'hospitalisation.

III.3. Données échocardiographiques

Une analyse échocardiographique (ETT) était réalisée à l'admission, à la sortie d'hospitalisation et lors du suivi.

La mesure de la FEVG a été réalisée par échographie deux dimensions, selon la méthode du Simpson Biplan en vue apicale 4 et 2 cavités. L'analyse de la cinétique ventriculaire droite a été réalisée par la mesure de la fraction de raccourcissement et par étude de visu, à la recherche de dysfonction ventriculaire droite associée.

III.4. Evènements cardiovasculaires

Les complications intra-hospitalières regroupaient les arythmies supraventriculaires (fibrillation atriale de novo, flutter atrial de novo), les arythmies ventriculaires (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, torsade de pointe), les troubles conductifs (bloc atrioventriculaire, dysfonction sinusale), les chocs cardiogéniques (avec le cas-échéant, nécessité de support inotrope et/ou d'assistance ventriculaire) et les décès.

Les évènements cardiovasculaires survenus lors du suivi comportaient notamment la récurrence de syndrome de Takotsubo, une ré-hospitalisation pour

insuffisance cardiaque, un décès à un mois et un an de cause cardiovasculaire, oncologique ou d'autre cause.

III.5. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal dans notre étude était la mortalité toute cause à un an de suivi.

III.6. Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées en moyenne +/- écart-type et les variables catégoriques en rapports d'effectifs et pourcentage. Les groupes de patients ont été comparés par un test du Chi-2 de Pearson, ou test de Fischer pour les variables catégoriques.

Les variables continues avec distribution normale furent comparées par un *t*-test de Student. Un test de Wilcoxon fut utilisé pour l'analyse des variables continues avec distribution asymétrique. Un test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour étudier les différences dans les médianes de valeurs de CRP dans les différents groupes de risque du score InterTAK, avec comparaisons post-hoc par test de Stell-Dwass.

L'association entre les composants du score InterTAK pronostic et les niveaux de CRP, avec la mortalité à un an, furent étudiées en utilisant une régression logistique de Cox en analyse multivariée.

Des courbes ROC (*Receiver-operating characteristic*) avec calcul de l'aire sous la courbe furent construites pour identifier les valeurs de cut-off optimales

pour le score InterTAK Pronostic et la CRP à la sortie afin de prédire la mortalité à 1 an.

Les performances de discrimination du score InterTAK pronostic et d'un score InterTAK pronostic modifié (prenant en compte la CRP à la sortie), furent comparées en utilisant la méthode de Delong.

Un test du Log-Rank a permis d'analyser l'association entre score InterTAK et mortalité à un an, et entre CRP et mortalité à un an, et représenté sous la forme de courbes de Kaplan-Meier.

Les valeurs de Hazard Ratio (HR) sont reportées avec un intervalle de confiance à 95% (IC 95%). Enfin une valeur $P < 0,05$ était considérée comme significative.

L'ensemble des analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel JMP 13 software® (SAS Institute, Cary, NC).

IV. Résultats

IV.1. Caractéristiques des patients

Le flow-chart de l'étude est représenté par la **Figure 17**. Un total de 559 patients a été identifiés et inclus dans le registre Alsace Takotsubo (ATAK registry). Après exclusion des décès intra-hospitaliers [n=33 (6%)] et des patients avec données manquantes pour le calcul du score InterTAK Pronostic [n=173 (31%)] ou chez qui la CRP à la sortie n'était pas renseignée [n=30 (5%)], 307 patients ont été inclus dans l'étude entre 2008 et 2020.

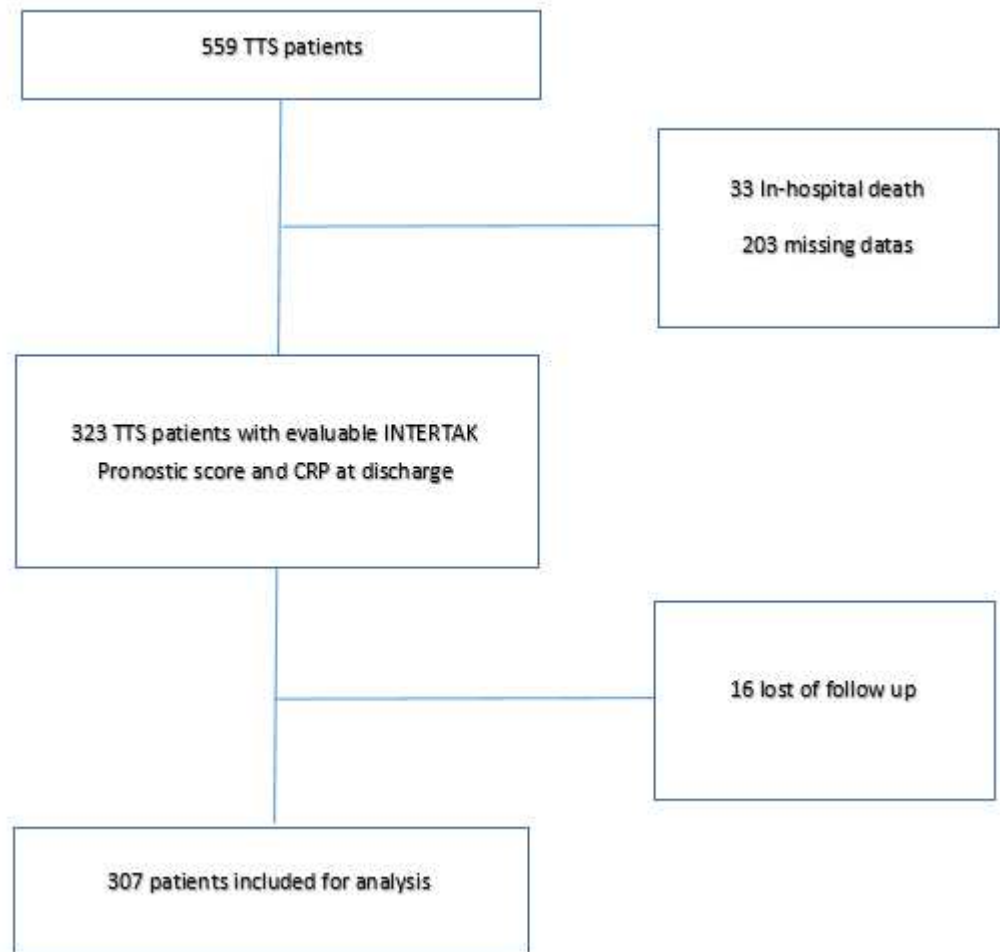


Figure 17 : Flow Chart de l'étude.

L'âge moyen des patients était de 69ans, et les patients étaient des femmes dans 86% des cas. Le trigger physique était le mode de déclenchement le plus représenté avec 37%, suivi du trigger émotionnel dans 30% des cas, et un trouble neurologique était imputable dans 8% des cas. Dans 25% des cas, il n'était pas retrouvé de trigger déclenchant.

Concernant les symptômes, 54% des patients de notre cohorte présentaient des douleurs thoraciques et 42% une dyspnée. L'ensemble des caractéristiques cliniques de notre cohorte est résumé dans le **Tableau 1**.

Les données échographiques et biologiques sont résumées dans le **Tableau 2**. La FEVG moyenne à l'admission était de 39%. A la sortie, la FEVG moyenne était de 52%. L'atteinte était le plus souvent apicale (72% des cas). La forme médioventriculaire était décrite dans 24% des cas et la forme basale dans 4% des cas. Une atteinte du ventricule droit était présente dans 6% des cas. Le taux de CRP à l'admission était en moyenne à 8mg/dL (N<4,0mg/dL), à 26mg/dL au pic et à 8,8mg/dL à la sortie d'hospitalisation. Le taux de Brain-Natriuretic-Peptide à l'admission était de 335ng/L (N<100ng/L), à 549ng/L au pic et de 301ng/L à la sortie.

Tableau I. Caractéristiques des patients

	TTS patients (n = 307)
Age, années	69 ± 13
Sexe masculin	44 (14)
Taille, cm	163 ± 8
Poids, kg	67 ± 15
Hypertension	181 (59)
Diabète	62 (20)
Dyslipidémie	122 (40)
Tabagisme actif	58 (19)
Antécédent AVC/AIT	29 (9)
Artériopathie périphérique	61 (20)
Antécédent psychiatrique	95 (31)
Antécédent de démence	18 (6)
Antécédent de cancer	69 (22)
Phéochromocytome	1 (0.3)
Pacemaker	16 (5)
Antécédent de STT	6 (2)
Antécédent d'arythmie supraventriculaire	43 (14)
Trigger	
Non connu	76 (25)
Physique	114 (37)
Emotionnel	91 (30)
Trouble neurologique	25 (8)
Symptôme	
Douleur thoracique	165 (54)
Dyspnée	128 (42)
Syncope	12 (4)
Hémodynamique	
Pression artérielle systolique, mmHg	126 ± 64
Pression artérielle diastolique, mmHg	70 ± 14
Fréquence cardiaque, bpm	86 ± 19
QTc, msec	468 ± 53

Values are n (%) or mean ± SD.

AIT, Accident ischémique transitoire ; STT, Syndrome de Takotsubo

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients.

Tableau 2. Données paracliniques des patients

	TTS patients (n = 307)
Echocardiographie	
FEVG à l'admission, %	39 ± 12
FEVG à la sortie, %	52 ± 11
Type de STT	
Apical	219 (72)
Médioventriculaire	72 (24)
Basal	11 (4)
Atteinte VD	16/293 (6)
Biologie admission	
Leucocytes, 10 ⁹ /L	11.3 ± 5.5
Hb, g/dL	12.9 ± 1.9
Plaquettes, 10 ⁹ /L	267 ± 13
Créatinine, µmol/L	64 (52 - 79)
DFG, mL/min/1.73m ²	84 (66 - 91)
CRP, mg/L	8.8 (3 - 48)
BNP, ng/L	335 (134 - 875)
Troponine I, ratio	29.50 (5.75 - 91.25)
Biologie au pic	
Leucocytes, 10 ⁹ /L	13.1 ± 6.5
CRP, mg/dL	26 (5 - 96)
BNP, ng/L	549 (211 - 1151)
Troponine I, ratio	63.25 (18.74 - 142.13)
Biologie de sortie	
Leucocytes, 10 ⁹ /L	8.0 ± 3.4
CRP, mg/dL	8 (3 - 20)
BNP, ng/L	301 (134 - 591)
Troponine I, ratio	9.00 (2.50 - 34.13)

Values are n (%), mean ± SD, or median (interquartile range).

BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; DFG, Débit de filtration glomérulaire; Hb, hémoglobine; FEVG, Fraction d'éjection ventriculaire gauche; VD, Ventricule droit; STT, syndrome de Takotsubo

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques et échographiques des patients.

IV.2. Paramètres du score InterTAK et paramètres biologiques associés à la survenue du critère de jugement principal

Les patients ont été analysés selon la survenue ou non du critère de jugement principal (mortalité à 1 an).

Les patients décédés à un an avaient plus volontiers une tension artérielle inférieure à 120mmHg (75% vs 43% ; P=0,005). La proportion d'hommes dans le groupe de patients décédés était plus importante (30% vs 13% ; P=0,0498). Le trigger physique était plus représenté dans le groupe de patients décédés (60% vs 36% ; P=0,03).

Le score InterTAK Pronostic dans l'ensemble de la cohorte était de 20 en moyenne. Le groupe de patients décédés présentait un score significativement plus élevé que le groupe de patients vivants à 1 an (29 vs 19 ; P<0,001).

Les dosages sanguins de hsCRP à la sortie étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients décédés (65mg/L vs 7mg/L ; P<0,001). Le BNP à la sortie était significativement majoré chez les patients décédés (660pg/mL vs 274pg/mL ; P<0,001).

Tableau 3. Facteurs de risque Clinique inclus dans le score InterTAK Pronostic, et biomarqueurs, selon la mortalité à un an

	Tous (n = 307)	Survivants à 1an (n = 287)	Décédés à 1an (n = 20)	P value
STT sans facteur identifié	76 (25)	72 (25)	4 (20)	0.79
Fréquence cardiaque > 94 bpm	89 (29)	80 (28)	9 (45)	0.10
Sexe masculin	44 (14)	38 (13)	6 (30)	0.0498
FEVG ≤45% à l'admission	191 (62)	175 (61)	16 (80)	0.09
Diabète	62 (20)	56 (20)	6 (30)	0.26
PAS <119mmHg à l'admission	137 (45)	122 (43)	15 (75)	0.005
Age >70 ans	160 (52)	147 (51)	13 (65)	0.23
Trigger physique	114 (37)	102 (36)	12 (60)	0.03
Trouble neurologique	25 (8)	22 (8)	3 (15)	0.22
InterTAK pronostic score	20 ± 9	19 ± 9	29 ± 9	<0.001
hs-CRP à la sortie, mg/L	8 (3 - 20)	7 (3 - 19)	65 (14 - 118)	<0.001
BNP à la sortie, pg/mL	301 (134 - 591)	274 (14 - 570)	660 (322 - 1308)	<0.001
Troponine I à la sortie, ratio	9.00 (2.50 - 34.13)	8.75 (2.49 - 31.50)	39.63 (2.94 - 94.63)	0.04

Values are n (%), mean ± SD, or median (interquartile range).
 BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; FEVG, Fraction d'éjection ventriculaire gauche; PAS, Pression artérielle systolique ; STT, Syndrome de Takotsubo

Tableau 3 : Variables du score InterTAK et données biologiques : relations avec la mortalité à un an.

IV.3. Facteurs de risques de mortalité à un an

En analyse univariée, une pression artérielle systolique <119mmHg à l'admission, un trigger physique et une CRP à la sortie > 33mg/L ont été identifiés comme des facteurs associés à la mortalité toute cause à un an.

En analyse multivariée, un âge supérieur à 70ans (Hazard Ratio [HR] : 3,44 ; 95% CI :1,11-12,22 ; P=0,03), un trigger physique (HR : 5,83 ; 95%CI : 1,04-109,4 ; P=0,04) et une CRP à la sortie >33mg/L (HR = 8,88 ; 95%CI : 2,95-28,87 ; P<0,001) étaient retrouvés comme significativement prédictors de mortalité à un an. L'ensemble de ces résultats sont résumés dans le **Tableau 4**.

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
STT sans trigger identifié	0.65 (0.15 - 1.98)	0.47	4.00 (0.49 - 83.27)	0.20
Fréquence cardiaque admission > 94 bpm	1.76 (0.64 - 4.57)	0.26	1.52 (0.48 - 4.68)	0.47
Sexe masculin	1.92 (0.54 - 5.43)	0.28	1.03 (0.27 - 3.14)	0.96
FEVG ≤45% à l'admission	2.92 (0.95 - 12.67)	0.06	1.35 (0.39 - 6.27)	0.66
Diabète	2.14 (0.74 - 5.63)	0.15	0.85 (0.26 - 2.45)	0.77
PAS <119mmHg à l'admission	3.12 (1.16 - 9.81)	0.02	2.37 (0.81 - 7.94)	0.12
Age >70 ans	2.23 (0.83 - 7.01)	0.11	3.44 (1.11 - 12.22)	0.03
Trigger physique	2.56 (0.98 - 7.06)	0.05	5.83 (1.04 - 109.40)	0.04
Trouble neurologique	2.38 (0.55 - 7.31)	0.21	7.06 (0.83 - 148.87)	0.07
hs-CRP à la sortie > 33mg/L	11.77 (4.48 - 34.18)	<0.001	8.88 (2.95 - 28.87)	<0.001

CRP, C-reactive protein; FEVG, Fraction d'éjection ventriculaire gauche; PAS, Pression artérielle systolique; STT, syndrome de Takotsubo

Tableau 4 : Analyse des variables prédictives de mortalité toute cause à un an.

IV.4. Caractéristiques cliniques et biologiques des patients selon les sous-groupes InterTAK Pronostic

Afin d'évaluer le lien entre score InterTAK et l'état inflammatoire, la cohorte a été étudiée en fonction des 4 niveaux de risque définis par le score InterTAK (bas risque < 16, intermédiaire 16-22), haut risque 23-28, très haut risque > 28).

Les caractéristiques cliniques, échographiques et biologiques des patients ont été comparées au sein des différents sous-groupes de risque selon le score InterTAK pronostic. Les résultats sont disponibles dans les **Tableau 5 et 6**.

	Bas (≤15 points)	Intermédiaire (16-22 points)	Haut (23-28 points)	Très Haut (≥29 points)	P-value
Age, Années	65 ± 13	68 ± 14	71 ± 12	75 ± 10	<0.001
Sexe Masculin	4 (4)	7 (8)	12 (20)	21 (37)	<0.001
Taille, cm	162 ± 6	162 ± 9	164 ± 9	166 ± 9	0.04
Poids, kg	67 ± 14	65 ± 17	68 ± 16	67 ± 13	0.66
Hypertension	60 (57)	47 (55)	40 (67)	34 (60)	0.55
Diabète	11 (10)	11 (13)	20 (33)	20 (35)	<0.001
Dyslipidémie	40 (38)	28 (33)	28 (47)	26 (46)	0.29
Tabagisme actif	22 (21)	17 (20)	8 (13)	11 (19)	0.67
Antécédent AVC/AIT	4 (4)	6 (7)	9 (15)	10 (18)	0.01
Artériopathie périphérique	22 (21)	15 (18)	13 (22)	11 (19)	0.92
Antécédent psychiatrique	30 (29)	22 (26)	23 (38)	20 (35)	0.35
Démence	7 (7)	4 (5)	4 (7)	3 (5)	0.94
Risque de cancer	15 (14)	15 (18)	21 (35)	18 (32)	0.004
Phéochromocytome	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0.25
Pacemaker	3 (3)	3 (4)	5 (8)	5 (9)	0.23
Antécédent de STT	2 (2)	2 (2)	1 (2)	1 (2)	0.99
Arythmie supraventriculaire	14 (13)	8 (9)	9 (15)	12 (21)	0.27
Trigger					<0.001
Non connu	29 (28)	25 (30)	19 (32)	3 (5)	
Stress physique	10 (10)	36 (43)	32 (53)	36 (63)	
Stress émotionnel	65 (62)	18 (21)	6 (10)	2 (4)	
Trouble neurologique	1 (1)	5 (6)	3 (5)	16 (28)	
Symptôme					
Douleurs thoraciques	76 (72)	48 (56)	23 (38)	18 (32)	<0.001
Dyspnée	23 (22)	39 (46)	36 (60)	30 (53)	<0.001
Syncope	3 (3)	4 (5)	1 (2)	4 (7)	0.44
Hémodynamique					
PAS, mmHg	133 ± 23	125 ± 23	119 ± 27	105 ± 27	<0.001
PAD, mmHg	73 ± 14	71 ± 12	68 ± 13	60 ± 15	<0.001
Fréquence cardiaque, bpm	79 ± 17	87 ± 19	91 ± 18	91 ± 19	<0.001
QTc, msec	456 ± 53	472 ± 50	473 ± 59	478 ± 49	0.06

AIT, Accident Ischémique Transitoire; AVC, Accident Vasculaire Cérébral; PAD, pression artérielle diastolique; PAS, Pression artérielle systolique; STT, Syndrome de Takotsubo

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients en fonction du score InterTAK

Pronostic.

Tableau 6. Paramètres échographiques et biologiques selon le niveau de risque estimé par le score InterTAK Pronostic					
	Bas (≤15 points)	Intermédiaire (16-22 points)	Haut (23-28 points)	Très Haut (≥29 points)	P-value
Echocardiographie					
FEVG à l'admission, %	46 ± 10	39 ± 11	35 ± 10	33 ± 11	<0.001
FEVG à la sortie, %	54 ± 11	52 ± 12	53 ± 10	51 ± 12	0.59
Type de STT					
Apical	64 (62)	69 (81)	41 (68)	45 (79)	0.01
Médioventriculaire	33 (32)	15 (18)	14 (23)	10 (18)	0.08
Basal	5 (5)	1 (1)	4 (7)	1 (2)	0.25
Atteinte VD	4/99 (4)	5/82 (6)	3/58 (5)	4/54 (7)	0.84
Biologie admission					
Leucocytes, 10 ⁹ /L	9.9 ± 4.3	11.5 ± 5.1	13.2 ± 6.6	11.9 ± 6.2	0.002
Hb, g/dL	13.6 ± 1.4	12.9 ± 1.7	12.2 ± 2.0	12.5 ± 2.4	<0.001
Plaquettes, 10 ⁹ /L	251 ± 66	263 ± 90	308 ± 130	261 ± 131	0.005
Créatinine, µmol/L	63 (50 - 71)	60 (50 - 76)	69 (54 - 89)	72 (59 - 94)	0.002
DFG, mL/min/1.73m ²	87 (73 - 94)	85 (68 - 91)	80 (60 - 92)	79 (55 - 91)	0.007
CRP, mg/L	4.0 (3.0 - 10.0)	13.0 (3.1 - 68.7)	13.9 (3.0 - 69.7)	33.9 (7.3 - 91.8)	<0.001
BNP, ng/L	174 (78 - 369)	327 (135 - 801)	601 (160 - 1483)	593 (216 - 1306)	<0.001
Troponine I ratio	29.13 (7.00 - 96.88)	35.00 (6.13 - 214.20)	20.75 (2.69 - 62.19)	30.67 (3.63 - 230.78)	0.36
Biologie au pic					
Leucocytes, 10 ⁹ /L	10.5 ± 4.8	13.3 ± 6.1	15.3 ± 7.3	15.4 ± 7.6	<0.001
CRP, mg/dL	6.3 (3.0 - 26.4)	38.7 (5.8 - 123.6)	56.7 (15.6 - 126.9)	80.7 (25.1 - 134.7)	<0.001
BNP, ng/L	255 (146 - 557)	579 (255 - 989)	1098 (353 - 2281)	1041 (355 - 1708)	<0.001
Troponine I ratio	77.75 (21.19 - 146.44)	51.25 (18.73 - 129.06)	41.88 (12.19 - 158.37)	77.50 (27.75 - 139.50)	0.66
Biologie à la sortie					
Leucocytes, 10 ⁹ /L	7.5 ± 2.3	8.1 ± 3.6	9.0 ± 4.9	8.0 ± 3.1	0.06
CRP, mg/dL	5.2 (3.0 - 14.0)	8.0 (3.0 - 19.0)	11.8 (3.0 - 33.3)	12.0 (3.0 - 33.9)	0.007
BNP, ng/L	193 (88 - 366)	311 (105 - 617)	400 (148 - 1025)	385 (188 - 747)	<0.001
Troponine I ratio	11.75 (2.31 - 42.69)	9.00 (2.63 - 26.29)	7.00 (3.50 - 25.75)	5.50 (1.63 - 29.75)	0.52

BNP, brain natriuretic peptide; CRP, C-reactive protein; DFG, Débit de filtration glomérulaire; Hb, hémoglobine; FEVG, Fraction d'éjection ventriculaire gauche; VD, Ventricule droit; STT, syndrome de Takotsubo

Tableau 6 : Caractéristiques échographiques et biologiques des patients en fonction du score InterTAK Pronostic.

IV.5. Association entre score InterTAK Pronostic et valeur de la CRP à la sortie

Une augmentation des taux de CRP à la sortie de l'hospitalisation, parallèle au score de risque InterTAK a pu être mise en évidence. En prenant pour comparaison le groupe « bas risque », la CRP à la sortie était significativement plus élevée dans les groupes « haut risque » (11,8 vs 5,2 ; $P < 0,05$) et « très haut risque » (12 vs 5,2 ; $P < 0,05$) **Figure 18**.

Une corrélation entre score InterTAK Pronostic et CRP à la sortie était retrouvée dans notre cohorte (**Figure 19**).

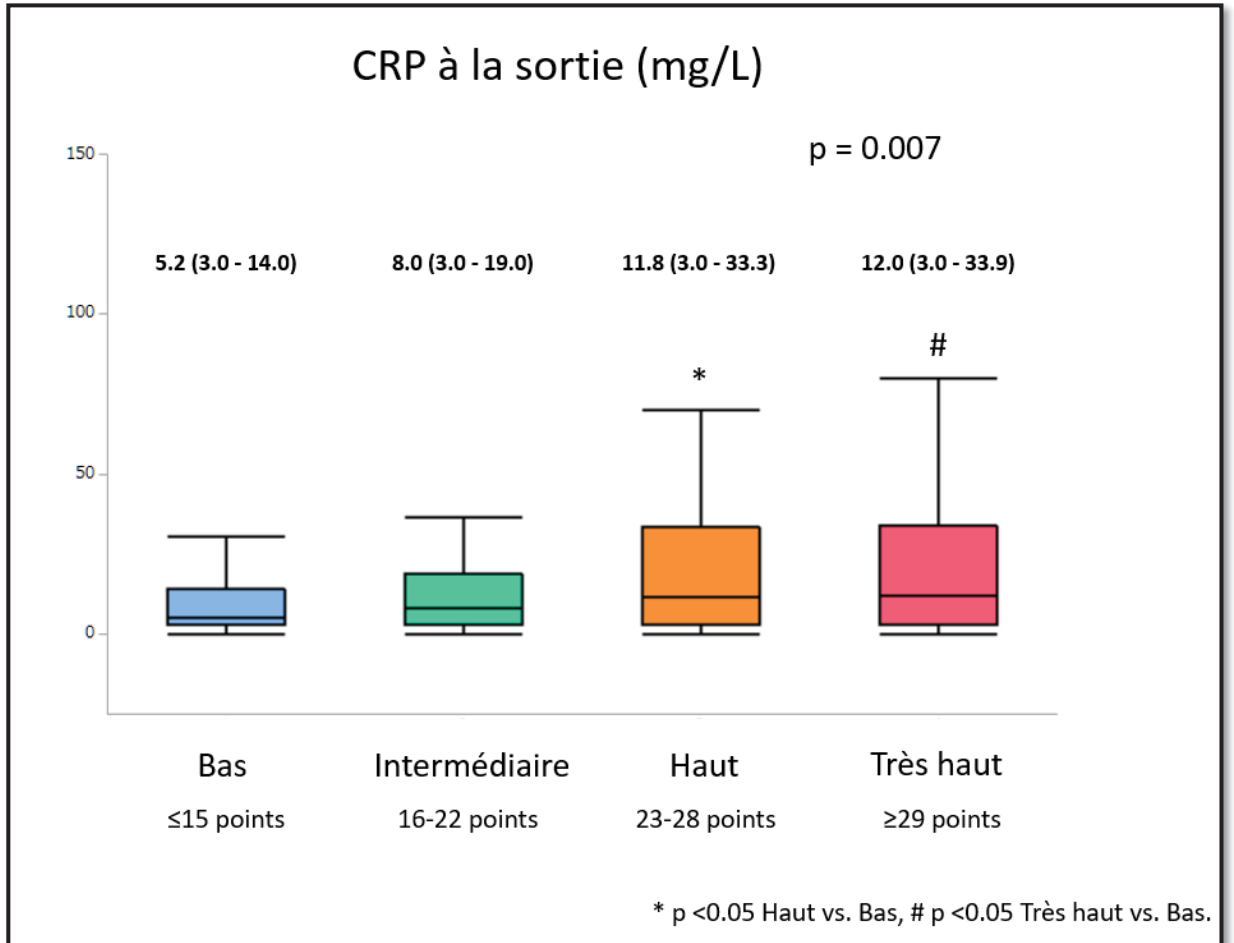


Figure 18 : Association entre CRP à la sortie et score InterTAK Pronostic. Dans les groupes à « Risque élevé » et « Risque très élevé », la CRP est significativement plus élevée que dans le groupe à « bas risque ».

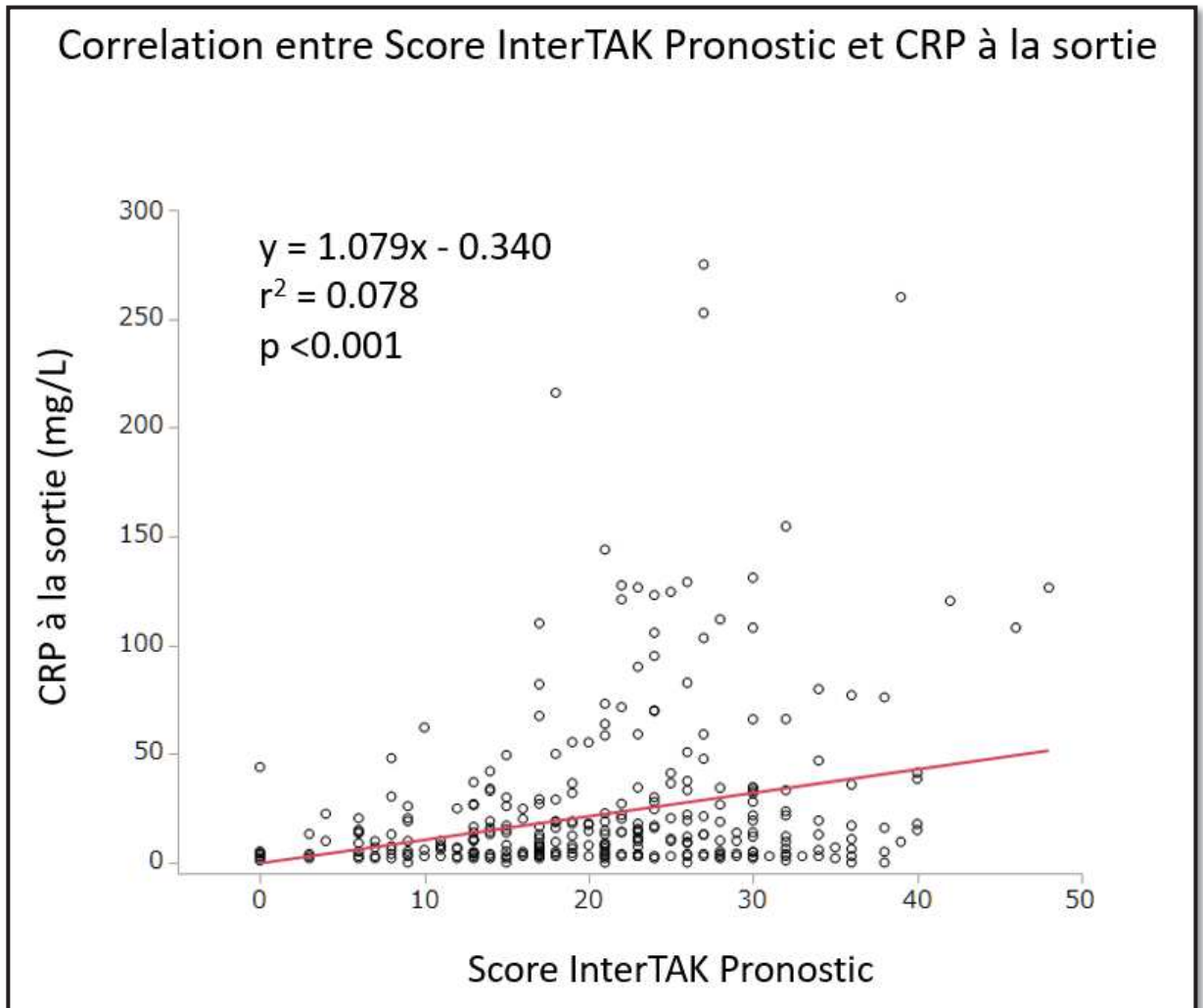


Figure 19 : Courbe de corrélation entre score InterTAK Pronostic et CRP à la sortie d'hospitalisation.

IV.6. Valeurs cut-off du score InterTAK Pronostic et de la CRP à la sortie pour la prédiction de la mortalité à 1 an

Des courbes ROC pour le score InterTAK Pronostic et la CRP ont été réalisées **Figure 20**. Une valeur seuil de 21 pour le score InterTAK était associée à la meilleure sensibilité et spécificité pour la prédiction de la mortalité toute cause à un an, avec une aire sous la courbe à 0,79 [95%CI = 0,68-0,87]. La valeur

de CRP retrouvant la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité était 33mg/L avec une aire sous la courbe à 0,81 [95%CI = 0,68-0,90].

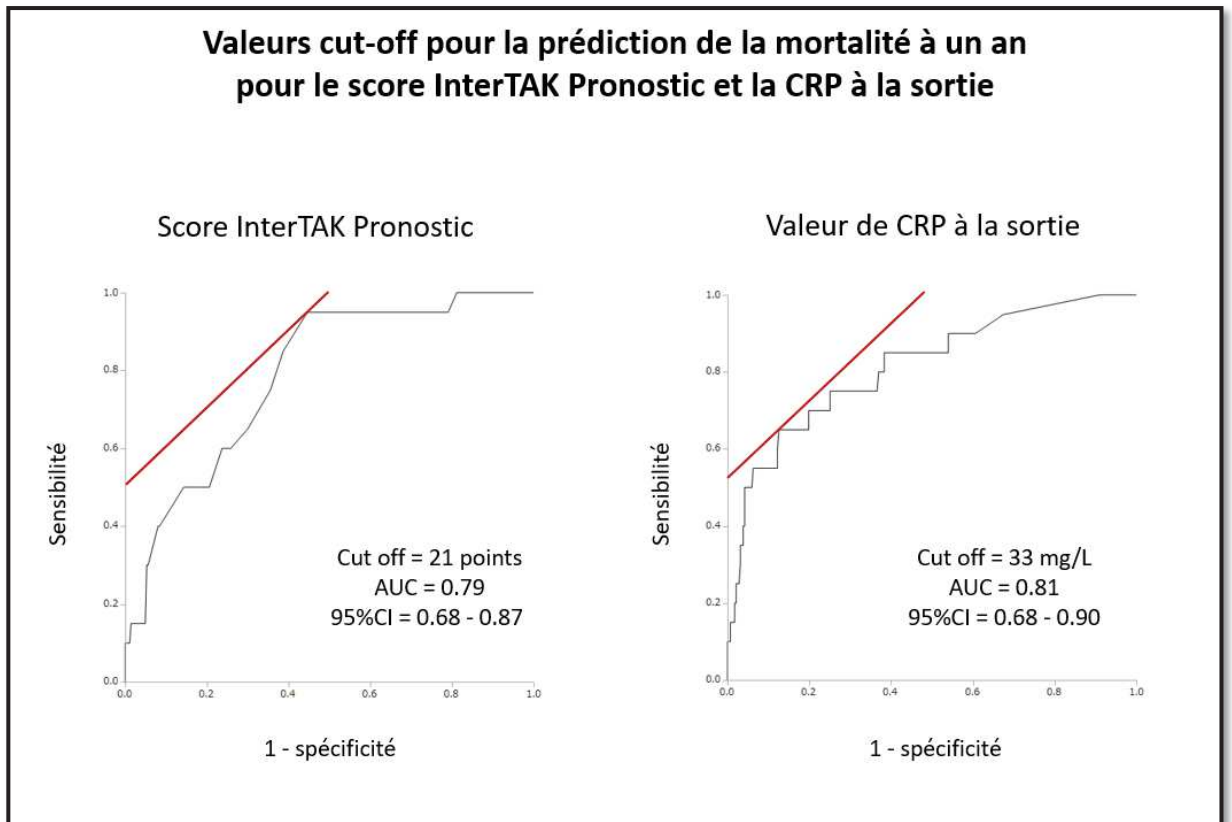


Figure 20 : Courbes ROC pour le score InterTAK Pronostic (à gauche) et pour la CRP à la sortie (à droite).

IV.7. Comparaison des aires sous la courbe ROC pour le score InterTAK Pronostic et un score InterTAK Pronostic 'modifié'

Nous proposons ici un score InterTAK Pronostic « modifié » prenant en compte la CRP à la sortie d'hospitalisation. Un score de 15 points a été attribué à l'item « CRP à la sortie >33mg/L ».

La réalisation de courbes ROC a permis de mettre en évidence une tendance à l'augmentation de l'aire sous la courbe lors de la prise en compte de la valeur de la CRP à la sortie (AUC 0,85 vs 0,79, $p=0,06$).

L'amélioration de l'aire sous la courbe n'atteint pas le seuil de significativité mais permet néanmoins de passer d'une discrimination « acceptable » (AUC [0,7-0,8]) pour le score InterTAK Pronostic original, à « excellente » (AUC [0,8-0,9]). Les résultats sont référés en **Figure 21**.

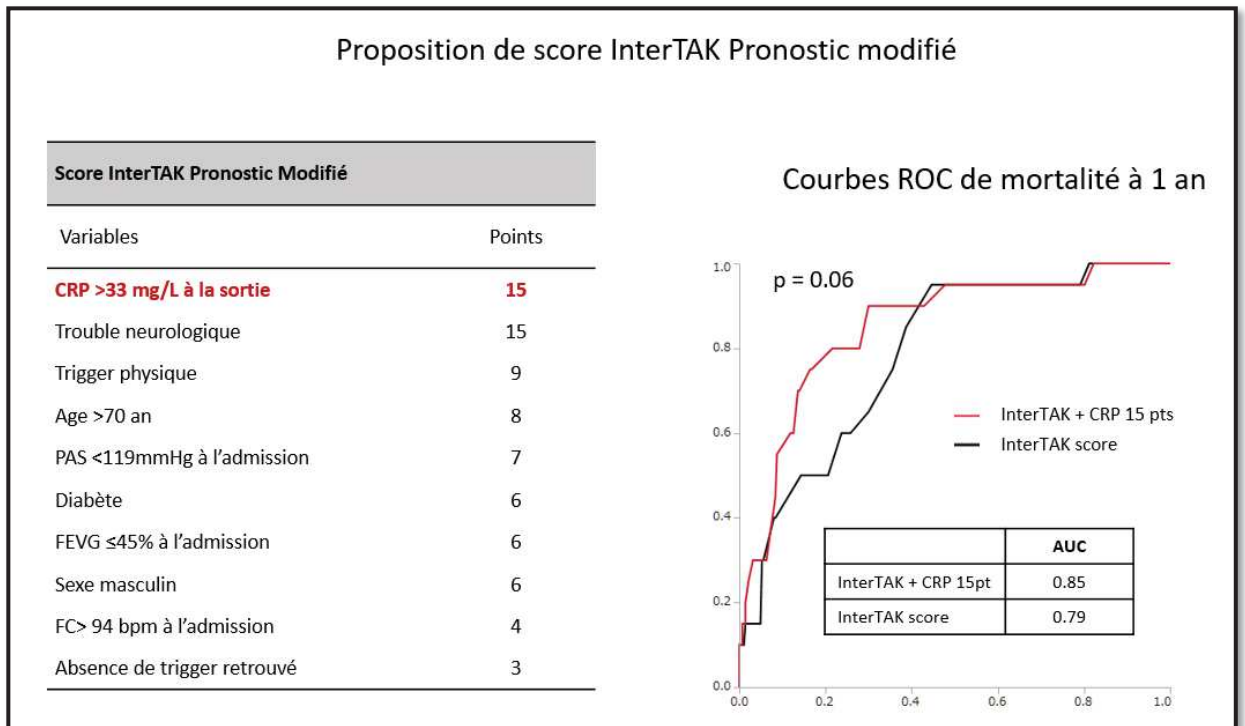


Figure 21 : A gauche, score InterTAK Pronostic « modifié » ; A droite, comparaison des aires sous la courbe des scores InterTAK pronostic « original » et « modifié ».

IV.8. Incidence de mortalité toute cause à un an selon le score InterTAK Pronostic, selon prise en compte ou non de la CRP à la sortie

Les risques de mortalité dans les différents sous-groupes selon le score InterTAK Pronostic sont résumés dans la **Figure 22**. La prise en compte de la CRP à la sortie avec un cut-off à 33mg/L, en séparant dans chaque sous-groupe de score InterTAK Pronostic selon ce cut-off, montrait une amélioration de la sensibilité pour les sous—groupes “Risque Intermédiaire” (25% vs 1% ; P=0,008) et “Très haut risque” (40% vs 10% ; P=0,02). Concernant le sous-groupe “Haut risque”, la tendance montre également une amélioration de la sensibilité du test mais n’atteignant pas le seuil de significativité.

En regroupant les groupes ‘Haut risque’ et ‘Très haut risque’, la prise en compte de la CRP à la sortie montre une amélioration de la sensibilité (30% vs 7% ; P=0,02). Ces résultats sont représentés dans la **Figure 23**.

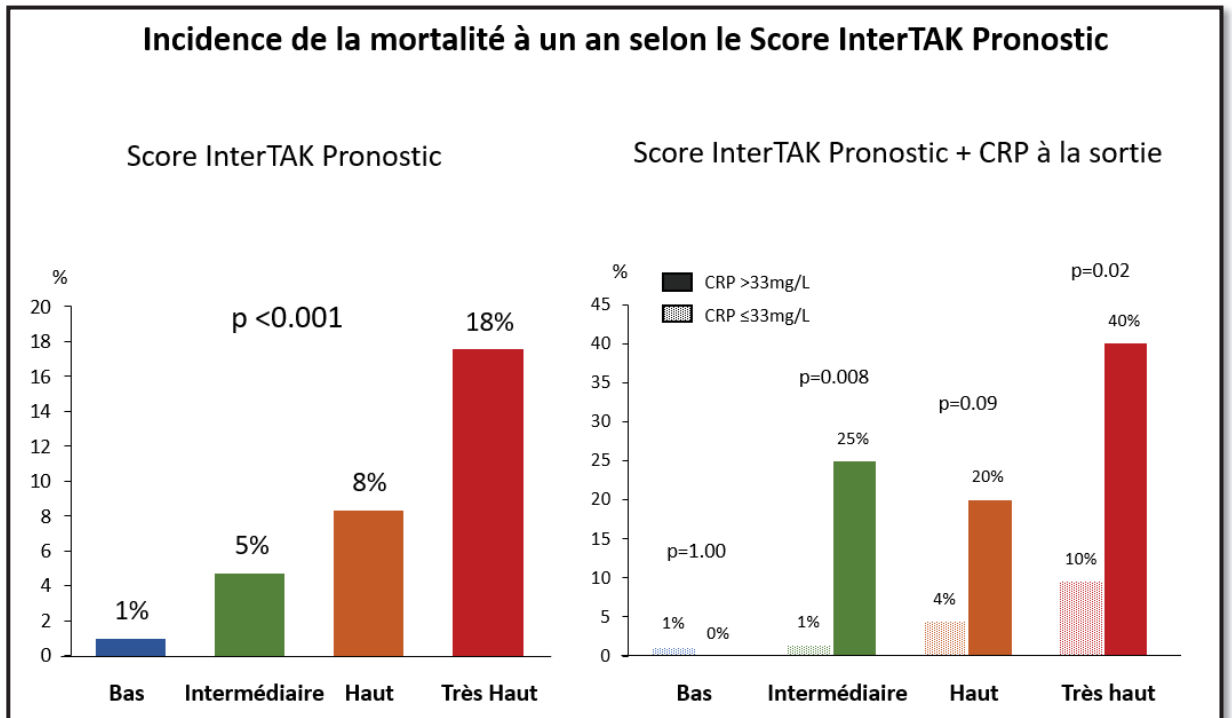


Figure 22 : Diagrammes représentant l'incidence de la mortalité à 1 an, selon le score InterTAK Pronostic (à gauche) et selon une CRP supérieure ou inférieure à 33mg/L dans chaque groupe (à droite).

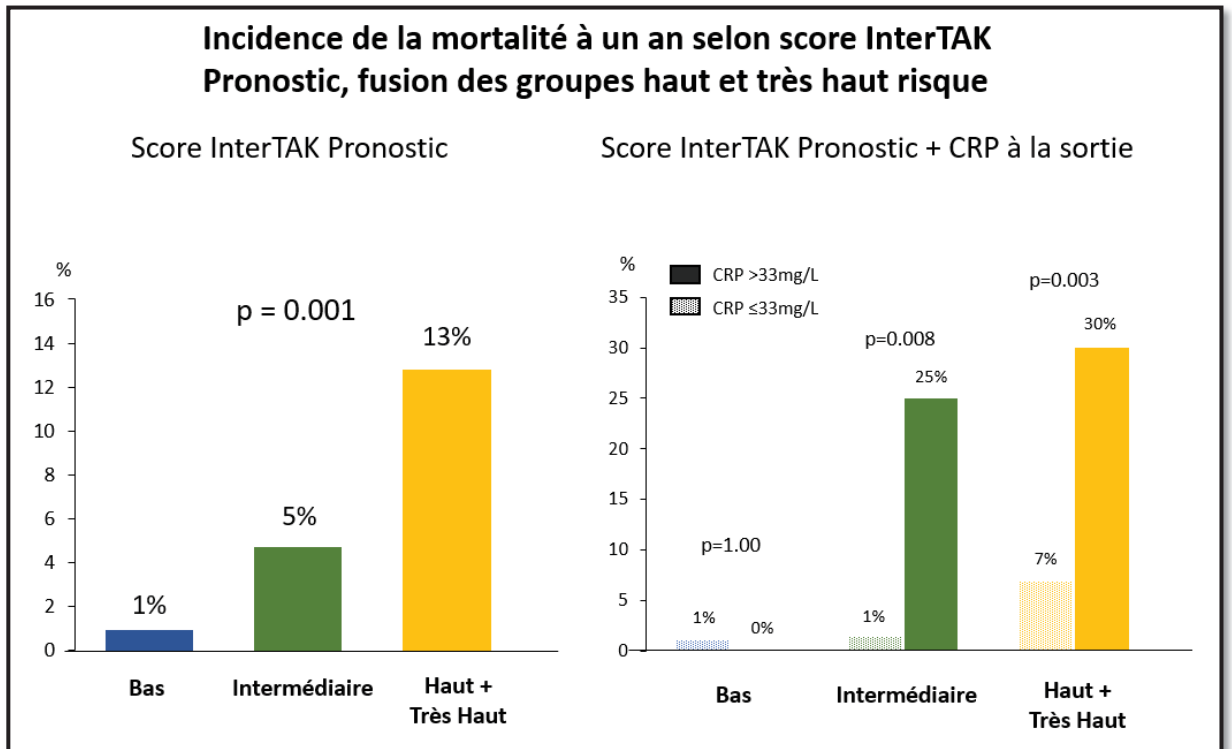


Figure 23 : Diagrammes représentant l'incidence de la mortalité à 1 an, selon le score InterTAK Pronostic (à gauche) et selon une CRP supérieure ou inférieure à 33mg/L dans chaque groupe (à droite), en regroupant les groupes « Haut risque » et « Très haut risque ».

Les courbes de Kaplan-Meier exposées en **Figure 24** montrent une augmentation du risque de mortalité à un an en cas de CRP à la sortie supérieure à 33mg/dL dans les différents sous-groupes du score InterTAK Pronostic, par rapport à une CRP <33mg/L.

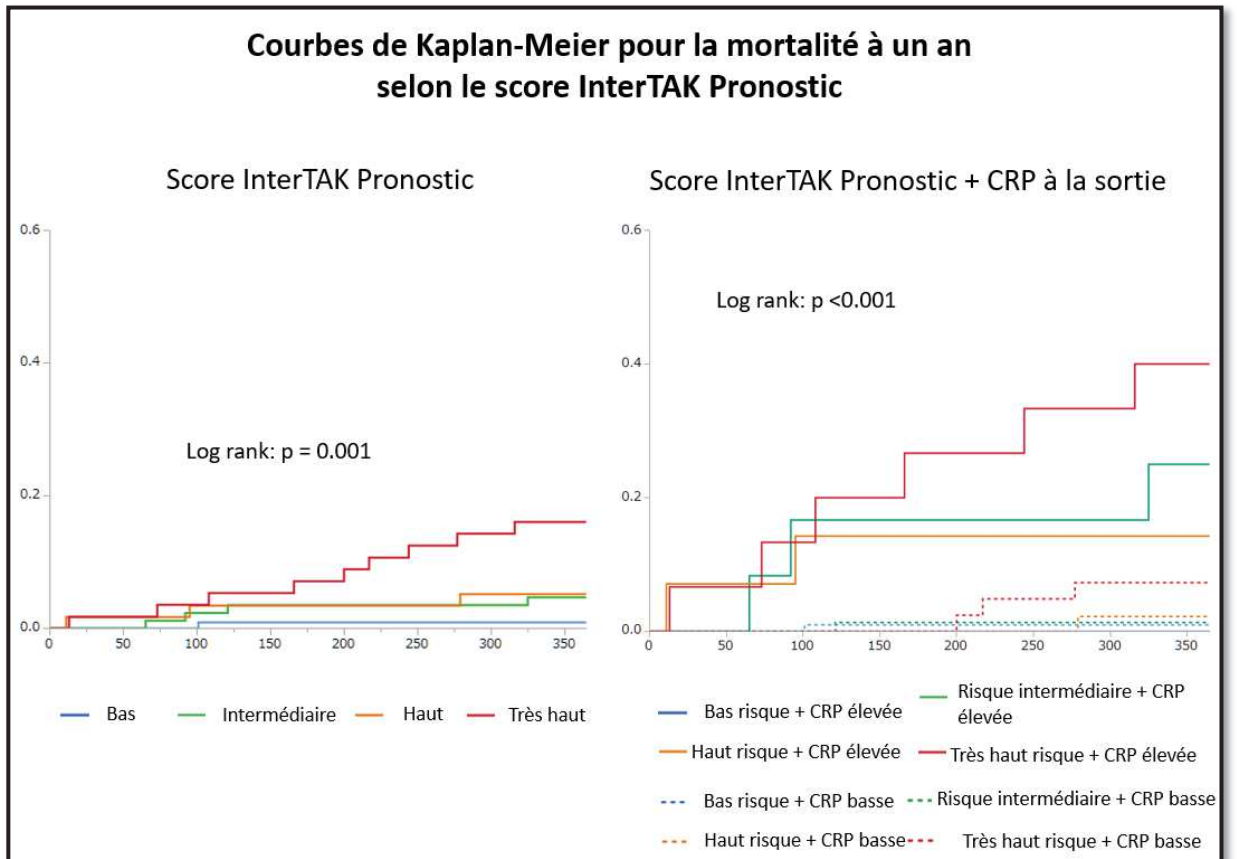


Figure 24 : Courbes de Kaplan-Meier pour le score InterTAK Pronostic (à gauche) et selon la prise en compte de la CRP à la sortie, supérieure ou inférieure à 33mg/ (à droite).

V. Discussion

Dans ce travail rétrospectif multicentrique portant sur une cohorte de 307 patients, nous avons évalué, par rapport au score pronostic InterTAK, l'apport de la mesure de la CRP dans la stratification du risque des patients présentant un STT.

Une élévation des taux de CRP à la sortie d'hospitalisation, parallèle au score InterTAK Pronostic a pu être démontrée. A distance, une amélioration

significative de la discrimination est apportée par la mesure de la CRP chez les patients présentant un risque InterTAK intermédiaire ou très élevé. A un an, la mortalité toute cause est de 40% chez les patients combinant un score InterTAK très élevé et une réponse inflammatoire intense.

Au total, ces données soulignent l'importance de la réponse inflammatoire dans la stratification du risque de mortalité après survenue d'un STT et plaident pour l'évaluation en clinique de stratégies thérapeutiques antiinflammatoires.

Si le score pronostic InterTAK a représenté une première ébauche de stratification du risque au cours des STT, une de ses limitations majeures réside dans l'absence de prise en compte de marqueurs biologiques reflétant l'activation neurohormonale (BNP), la nécrose myocardique (Troponine) ou la réponse inflammatoire (CRP, leucocytes).

V.I. Rôle pronostic de la réponse inflammatoire au cours du STT

A l'instar de nombreuses pathologies cardiovasculaires (athéromatose, insuffisance cardiaque), une réponse inflammatoire intense joue un rôle pronostic défavorable dans l'histoire évolutive du STT (18,40,82), et est associée à une prévalence accrue d'arythmies supraventriculaires (18), de mortalité intra hospitalière (81), de mortalité cardiovasculaire à distance (82), et est un facteur majeur d'absence de récupération totale de la fonction contractile du VG (40). Contrairement aux cardiopathies ischémiques, l'élévation de la troponine ne joue aucun rôle pronostic dans le STT.

V.2. Mécanismes physiopathologiques associant décharge catécholaminergique, inflammation et dysfonction myocardique

Il n'est à ce jour pas établi si l'inflammation joue un rôle trigger additionnel dans les STT ou ne reflète que l'importance des dommages induits par l'activation catécholaminergique. Plusieurs travaux ont établi que l'activation des voies de signalisation adrénérgiques s'accompagnait d'une augmentation de l'expression des cytoadhésines par les cellules inflammatoires circulantes mais également par les cellules endothéliales (89). D'autres auteurs ont montré l'importance de la dégradation du glycocalyx endothélial au cours des STT comparable à celle observée au cours des SCA (90). Cette altération du glycocalyx s'accompagne d'une modification de l'écoulement laminaire du flux, susceptible d'amplifier la dysfonction endothéliale de majorer la perméabilité vasculaire, l'œdème myocardique et la dysfonction de la microcirculation. Ces mécanismes pourraient permettre de favoriser la diapédèse de leucocytes dans le myocarde et le développement d'une réponse inflammatoire stérile (non liée à une activation microbienne). L'importance de la réponse inflammatoire systémique est reflétée dans plusieurs travaux par une élévation des cytokines plasmatiques, des données contradictoires étant rapportées sur l'importance respective des cytokines pro (IL-6) (39) ou anti-inflammatoires (IL-10) (91,92).

Des données récentes ont souligné l'existence d'une inflammation de bas grade résiduelle chez les patients ayant présenté un STT, marqué à 5 mois

par une élévation persistante des taux d'IL-6 plasmatiques (39). Parmi les nombreux mécanismes impliqués dans la libération par les cellules endothéliales de cytokines, où l'expression accrue de cytoadhesines, un rôle clé de la voie de la p53 a pu être démontré. Dans des modèles animaux d'insuffisance cardiaque, l'importance de l'activation catécholaminergique des récepteurs B2 à l'origine d'un stress oxydant et de l'activation p53 a été démontré. L'importance majeure de cette voie est illustrée par le fait que l'axe catécholamine/récepteur B2 stimule la p53 dans les cellules endothéliales et les macrophages et induit un infiltrat du myocarde par les cellules inflammatoires, cette dysfonction myocardique étant inhibée dans des modèles transgéniques de souris KO pour la p53 endothéliale (89).

Par ailleurs, les cytokines et les ROS relargués par les cellules inflammatoires (*neutrophil burst*) pourraient participer directement aux dommages myocardiques. Des données récentes ont montré qu'une libération accrue de NO survient au cours du STT, et que le NO en présence d'anion superoxydes (O_2^-) induit la formation d'anions peroxyntite ($ONOO^-$) responsables d'une majoration du stress, de l'activation de la poly (AADP) ribose polymérase-1 et de troubles du métabolisme énergétique intramyocardique ('energy sink'). Ce trouble énergétique est marqué par une déplétion en Nicotinamide Adénine Dinucléotide conduisant à une déplétion en phosphocréatine et à une inhibition de la glycolyse (93). Dans un modèle animal de STT (injection intrapérioténéale d'isoprénaline chez le rat), il a été démontré qu'un prétraitement par 3-aminobenzamide, un inhibiteur PARP-1,

diminuait significativement l'expression l'arrestine proinflammatoire thiorédoxine-interacting protein (TXNIP) et de la dysfonction contractile (94).

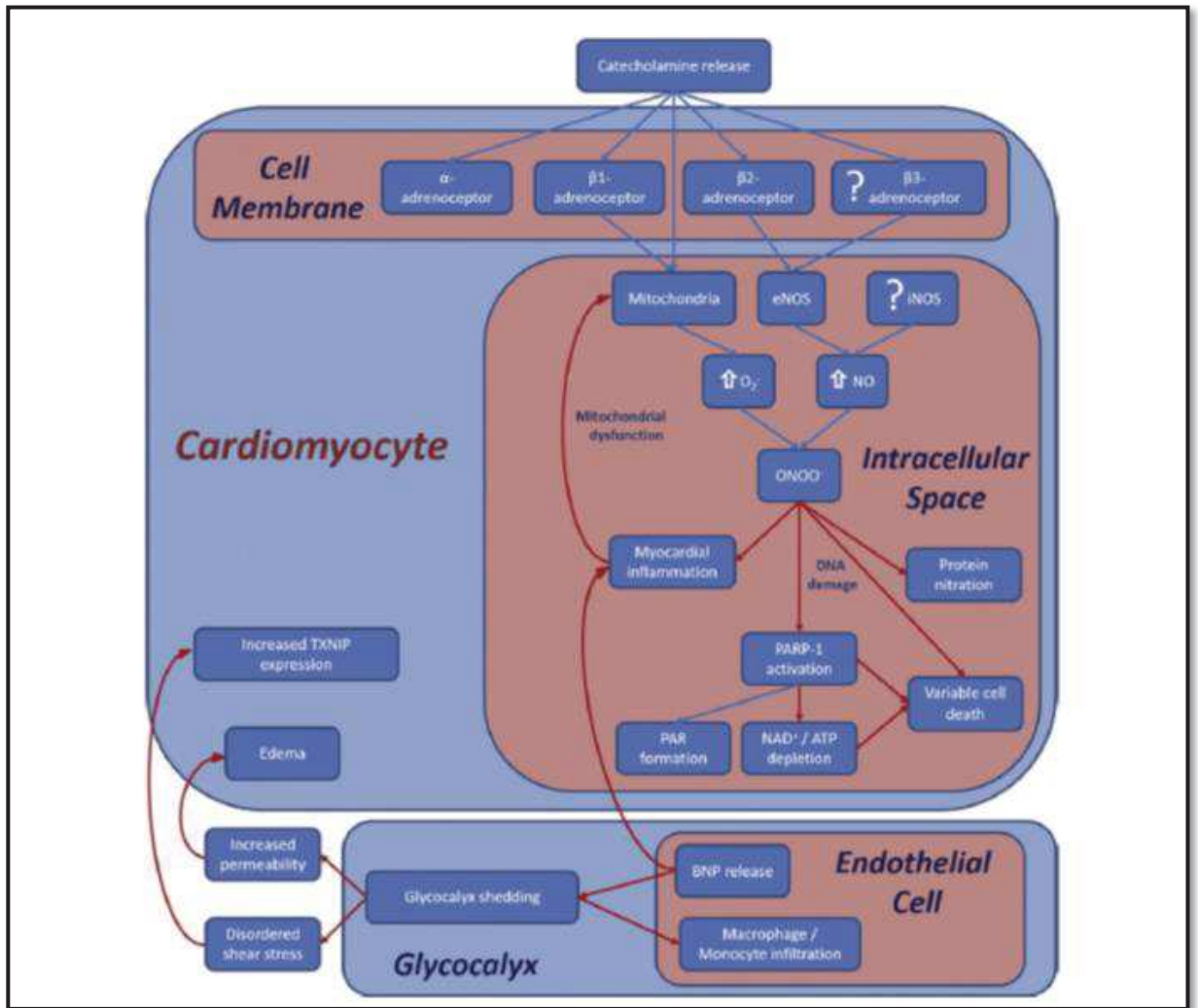


Figure 25 : Représentation schématique de la voie de signalisation du stress nitrosatif dans un modèle expérimental murin de STT : l'injection d'Isoprénaline entraîne l'activation des récepteurs couplés de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (NOS) et à la libération de ROS (augmentation de la production d'oxyde nitrique (NO) et de Peroxynitrite (ONOO-)). Cette voie de signalisation active chez la souris la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP)-1 qui est associée à une « déprivation énergétique » du myocarde. D'après Surikow et al. (94)

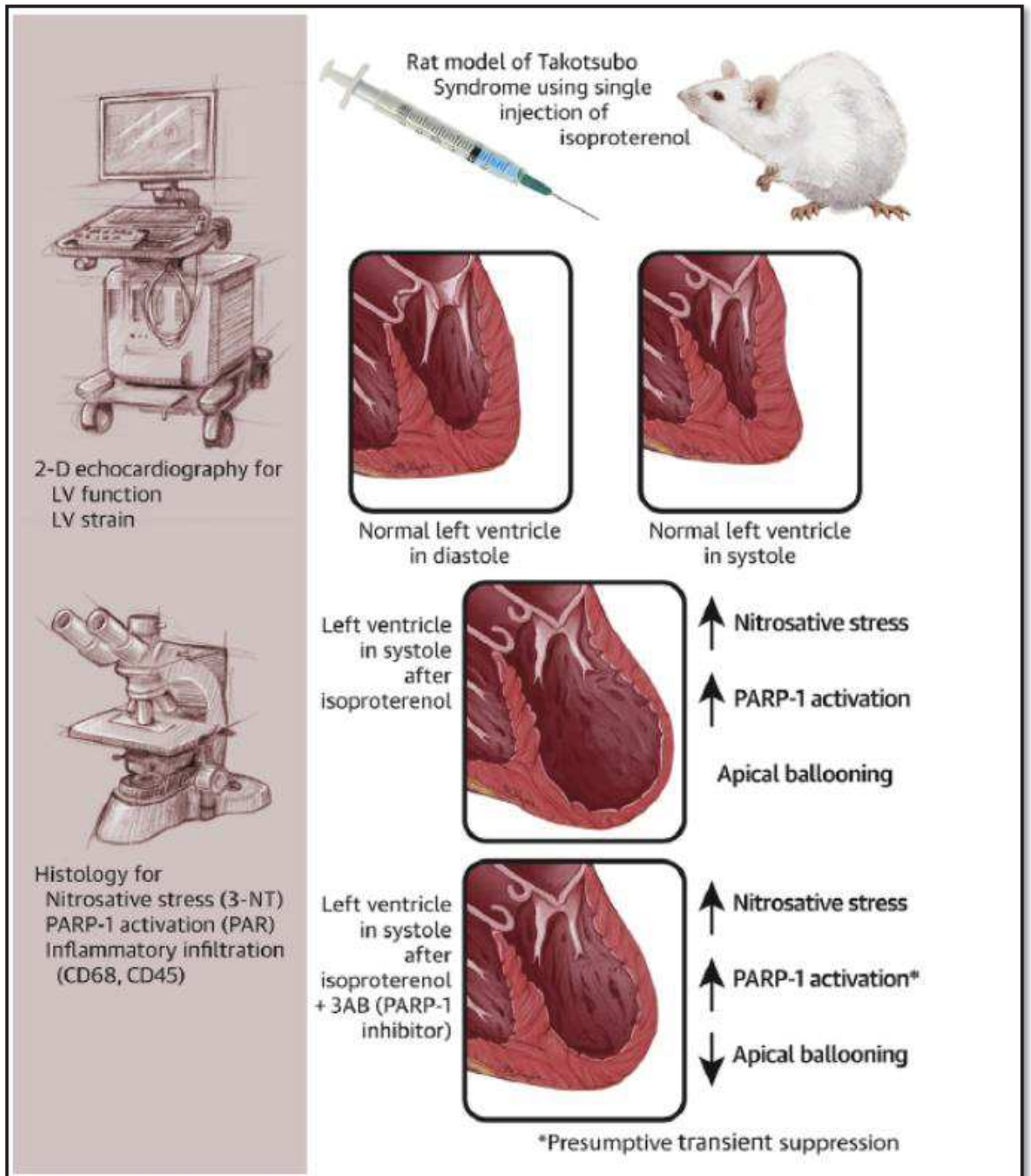


Figure 26 : Représentation schématique de l'étude de Surikow et Al. L'injection d'Isoprotérénol chez le rat est responsable d'un stress oxydatif et d'une activation de PARP-1. Un pré-traitement par 3-aminobenzamide, un inhibiteur de PARP-1 montre une atténuation de l'akinésie apicale (94).

Au laboratoire, nous avons pu très récemment établir qu'une stimulation béta-1 et béta-2-adrénergique par l'isoprénaline s'accompagnait d'un stress oxydant NADPHoxidase dépendant et d'une dysfonction myocardique, un mécanisme inhibé chez des souris KO pour l'expression endothéliale de la sous-unité p22phox de la NADPH oxidase (109).

V.3. Activation neuro-hormonale et inflammation

Plusieurs travaux ont mis en évidence l'existence d'un lien étroit entre élévation du BNP et réponse inflammatoire. Dans notre expérience, à altération équivalente de la FEVG, une activation neurohormonale plus importante (élévation des taux de BNP) a pu être établie chez les patients présentant une inflammation résiduelle intense (82). Ces données suggèrent qu'à côté des inducteurs classiques de libération de BNP (stretch, élévation des pressions intramyocardiques), la réponse inflammatoire s'accompagne d'une libération de BNP. Dans des modèles murins, l'induction d'un stress par immobilisation induit la formation de la Heat Shock Protein 70 par le myocarde, un activateur puissant de la réponse inflammatoire, et s'accompagne d'une augmentation de l'expression des peptides atrial natriuretic (ANP) et brain natriuretic (BNP) (95). Dans le contexte du STT, d'autres auteurs ont pu établir que le relargage du BNP survenait en présence d'une inflammation intramyocardique en dépit de modifications minimales de la tension pariétale (96). La liaison du BNP au natriuretic peptide A conduit à la génération du second message GMPc qui contrôle plusieurs fonctions pivots comme la relaxation myocardique, la réduction du stress oxydant et la réduction de la perméabilité vasculaire. A la

suite de ces travaux, un nouveau concept mettant en exergue les propriétés antiinflammatoires du BNP a été mis en avant, ces propriétés permettant une diminution des dommages myocardiques induits par l'infiltrat inflammatoire (97). Aussi, l'interprétation d'une élévation des taux de BNP au cours des STT est-elle complexe, ce mécanisme pouvant refléter à la fois l'élévation des pressions intramyocardiques, l'œdème myocardique mais également un mécanisme adaptatif permettant de limiter la réponse inflammatoire et les dommages myocardiques et vasculaires induits.

V.4. Inflammation, cardiopathies et syndrome de Takotsubo

Plusieurs travaux ont rapporté l'importance de l'inflammation au cours de l'insuffisance cardiaque. Dans le registre RELAX Trial évaluant 216 patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée, 57% des patients avaient une CRP augmentée (98). Son rôle pronostic est également bien démontré. Dans le registre VEST une relation entre taux de cytokines plasmatiques, stade d'insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire a été établie (99).

Une des hypothèses permettant d'expliquer au moins en partie la présence d'une inflammation systémique dans l'insuffisance cardiaque est représentée par la diminution de l'expression des récepteurs bêta-adrénergiques (80). En effet, à doses physiologiques de catécholamines, l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques périphériques, en opposition aux récepteurs alpha-adrénergiques, induit une diminution de la formation de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-alpha et stimule la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires. Dans l'insuffisance cardiaque, il a été montré

une diminution du taux de récepteurs béta-2-adrénergiques périphériques, pouvant expliquer, au moins en partie, l'augmentation du taux de cytokines inflammatoires. En rapport avec le STT, une étude en 2018 montra une diminution du taux de récepteurs béta-adrénergiques dans le ventricule gauche chez les patients avec une cardiopathie de stress aiguë, pouvant également expliquer en partie la présence d'une inflammation systémique dans le STT (100).

Cet état inflammatoire persistant dans l'insuffisance cardiaque est par exemple reflété par une élévation résiduelle importante de l'interleukine-1 (101). Au niveau cellulaire, l'Interleukine-1 est responsable d'une diminution des fonctions contractiles des myocytes (102). Cette cytokine pro-inflammatoire altère le couplage de l'adenylyl-cyclase avec le récepteur béta-adrénergique, réduisant donc la quantité d'AMPc disponible et conduit à une diminution de la réponse aux agonistes adrénergiques. Le canal calcique ICa est également affecté par l'interleukine-1, de même que la recapture de calcium par le réticulum sarcoplasmique (102). L'importance de cette voie a été caractérisée dans des modèles murins. Dans les travaux de Van Tassell et Al. des injections répétées d'Interleukine-1-béta chez souris conduisent à une altération aiguë de la FEVG survenant dès la première injection, un phénomène persistant après les injections suivantes. Ces données illustrent la pathogénicité de l'interleukine-1 sur la contractilité myocardique, et d'autre part de l'absence de phénomène de tolérance à l'interleukine par le myocarde. Dans cette étude, la pression télédiastolique et le temps de relaxation isovolumique étaient tous deux augmentés, témoins de la dysfonction diastolique. De même, la réserve

myocardique contractile, testée par injection d'Isoprototéréol était également diminuée chez les souris traitée par l'interleukine-1-béta (102).

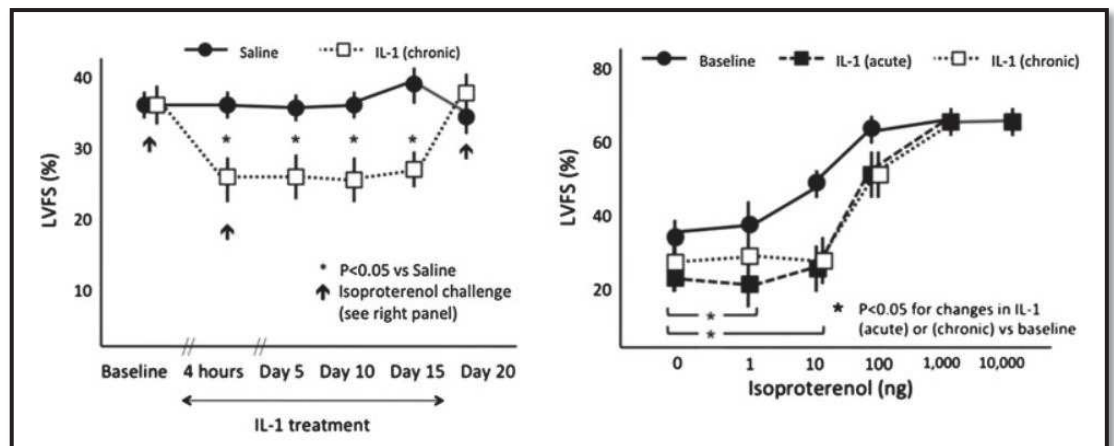


Figure 27 : A gauche : courbe de suivi de la FEVG chez les souris après injection d'interleukine-1-béta (carrés blancs) en comparaison au groupe contrôle (ronds noirs). Dès la première injection d'IL-1-béta, une diminution significative de la FEVG était notée, phénomène persistant tout au long du suivi. A J15, l'arrêt des injections d'Interleukine-1-béta était suivi d'une récupération de la FEVG. A droite : courbes de réponse à l'injection d'Isoprotéréol. Un décalage vers la droite de la courbe chez les souris sous IL-1-béta témoigne d'un besoin de doses d'Isoprotéréol plus élevées pour l'obtention d'une même FEVG, et donc d'une diminution de la réserve contractile. Tiré de Van Tassell et Al.

(102).

Si le rôle de l'interleukine-1 dans l'insuffisance cardiaque est fréquemment évoqué, son imputabilité dans le syndrome de Takotsubo n'est pas formellement démontrée. Ainsi, dans les travaux de Scally, aucune élévation significative de IL-1 à la phase aiguë ou plus tardivement n'a pu être mise en évidence chez les patients présentant un STT. A contrario, cette étude

a souligné l'importance de la libération de l'interleukine-6 aussi bien à la phase aiguë qu'à distance (39).

L'interleukine-6 est une cytokine pléiotropique pouvant être sécrétée par de nombreuses cellules, à la fois des cellules de l'inflammation (macrophages, monocytes etc.) mais également les cellules endothéliales. Sa sécrétion suit habituellement une stimulation par l'interleukine-1. Ses effets sont multiples et dépendent de trois voies de signalisation (103) :

- Une voie dite « classique » : par reconnaissance via un récepteur spécifique, avec création d'un complexe IL-6/IL-6-R. Ce complexe se lie ensuite à une autre protéine membranaire, la gp130, permettant d'activer les voies de signalisation intracellulaires. Cette voie n'est pas activable dans toutes les cellules car de nombreuses ne possèdent pas l'IL-6-R. Les cellules endothéliales cependant l'expriment fortement.
- La seconde est une voie de signalisation utilisant un récepteur intramembranaire soluble à l'Interleukine-6, le s-IL-6-R, qui une fois lié à l'interleukine 6, va venir activer la protéine membranaire gp130.
- La dernière voie de signalisation, découverte plus récemment, requière l'interaction entre les cellules dendritiques et un lymphocyte T (*receiver T-Cell*).

L'interleukine-6 présente un rôle central dans le système immunitaire inné. L'inactivation d'IL-6 chez la souris est responsable d'une augmentation du risque d'infections, d'un défaut de régénération hépatique et des troubles métaboliques. Elle module également le nombre de plaquettes circulantes, module la relaxation endothéliale, est impliquée dans la différenciation

monocytaire, exerce des effets pro-coagulants et favorise la migration trans-endothéliale en augmentant la perméabilité capillaire. Si, sa pathogénicité dans le syndrome de Takotsubo requiert des études plus approfondies, d'autres travaux ont souligné l'importance de son rôle dans d'autres pathologies cardiovasculaires. Ainsi dans les myocardites, une élévation des taux plasmatiques mais également intramyocardiques d'IL-6 a pu être démontré (104). Dans ce travail portant sur une cohorte limitée de patients (n=13), une élévation des taux plasmatiques d'IL-6 était associée (i) à une altération de la FEVG (ii) un recours plus fréquent à un support catécholaminergique (iii) un taux plus élevé de recours à l'assistance circulatoire.

A côté de leurs rôles dans la dysfonction myocardique, les cytokines pro-inflammatoires et la CRP pourraient également exercer un effet arythmogène direct, par perturbation du métabolisme calcique au niveau cellulaire, et par action sur les périodes réfractaires atriales. Ces mécanismes, impliqués dans la prolongation de l'intervalle QT, dans l'hétérogénéité des périodes réfractaires pourraient favoriser la survenue d'arythmies notamment supraventriculaires. (18,19,80). Dans notre registre, un lien entre inflammation systémique, arythmies supraventriculaires de novo et mortalité à long terme a pu être établi. A contrario, nous n'avons pas pu démontrer le rôle délétère d'un état inflammatoire sur la survenue de troubles du rythme à l'étage ventriculaire (19).

Enfin, un état inflammatoire est susceptible de modifier profondément le phénotype prothrombotique de la cellule endothéliale.

En effet, les phénomènes prothrombotiques sont exacerbés par l'inflammation systémique, avec une activation majorée de la cascade de la coagulation et une diminution de l'activité du système fibrinolytique. Les conséquences dans le syndrome de Takotsubo pourraient ainsi être une augmentation du risque thrombotique, à la fois au niveau périphérique, mais également au niveau ventriculaire, où la formation de thrombus apicaux pourrait être liée (i) à l'akinésie segmentaire, (ii) à la majoration de l'activation de la coagulation (iii) à une dysfonction endothéliale marquée par une augmentation des interactions entre leucocytes et plaquettes au site de l'atteinte vasculaire.

V.5. Perspectives futures ?

Ce travail a permis de conforter les précédents travaux montrant l'importance de la pathogénicité de l'inflammation dans le syndrome de Takotsubo, ainsi que son impact pronostic. Si l'inflammation joue un rôle moteur dans la pathogénie du STT, l'évaluation de stratégies anti-inflammatoires paraît d'une importance majeure pour modifier le cours évolutif de la pathologie.

L'émergence grandissante de l'intérêt pour les thérapeutiques anti-inflammatoires, testées dans d'autres pathologies cardiovasculaires pourrait ainsi s'étendre au syndrome de Takotsubo.

V.5.1. Place des immunothérapies

V.5.1.1 Canakinumab

Le Canakinumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre l'Interleukine-1-béta. Il exerce son action anti-inflammatoire par diminution de

la sécrétion d'interleukine-6, de CRP et de fibrinogène. Ses principales indications à l'heure actuelle sont le traitement de la polyarthrite rhumatoïde résistante au méthotrexate.

L'étude CANTOS (Canakimumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) fût la première étude à réellement montrer un bénéfice des traitements anti-inflammatoires dans le développement des pathologies cardiovasculaires, plus particulièrement dans l'athérosclérose (105). Dans cette étude prospective randomisée portant sur un large effectif de patients (10 061 patients), l'administration d'un traitement par Canakimumab, chez des patients aux antécédents d'infarctus du myocarde s'accompagne d'une réduction de l'inflammation infraclinique et d'une diminution de 17% du risque relatif de survenue d'un événement cardiovasculaire. Par ailleurs, cette étude a permis d'établir que l'amplitude de la diminution du risque d'évènement cardiovasculaire était directement corrélée à l'amplitude de diminution de l'interleukine-6.

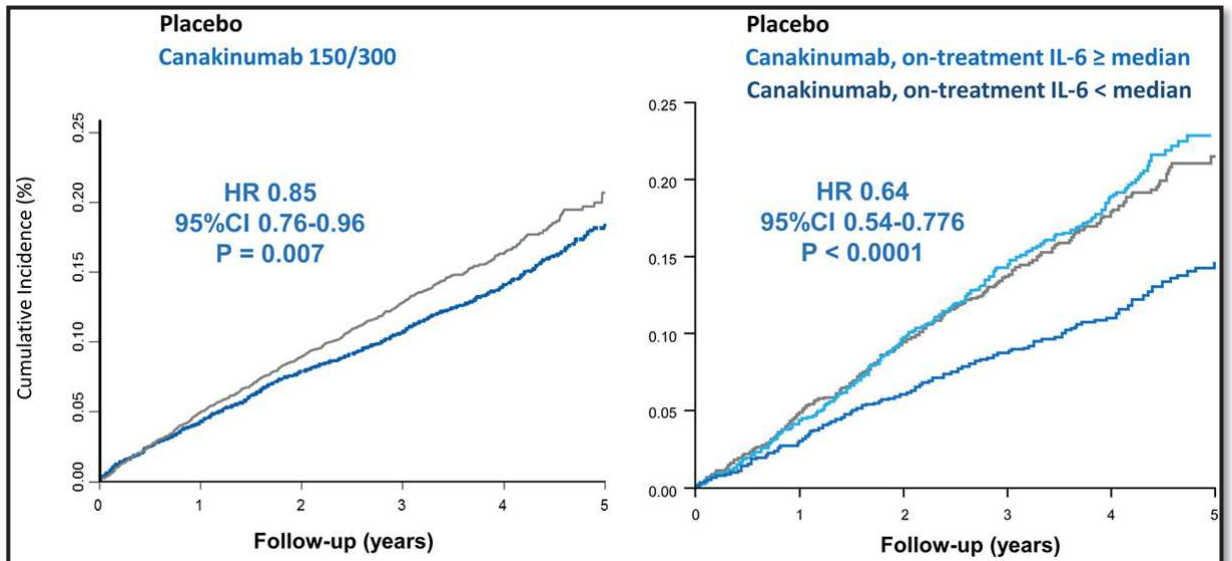


Figure 28 : Incidence des évènements cardiovasculaires majeurs dans l'étude CANTOS dans le groupe sous traitement par Canakinumab en comparaison au placebo dans l'ensemble de la population d'étude (à gauche). Incidence des évènements cardiovasculaires majeurs dans le groupe sous traitement en comparaison au groupe placebo, après stratification sur la réduction des taux sanguins d'interleukine-6 (à droite). Tiré de Ridker et Al. (105).

Compte-tenu de l'importance de l'IL-6 dans le STT, des études à grande échelle, pourraient être conduites afin d'étudier les bénéfices du Canakinumab dans cette pathologie.

V.5.1.2. Tocilizumab

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs à l'interleukine-6, principalement utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Les modèles expérimentaux ont montré un bénéfice du Tocilizumab dans le traitement de la myocardite (106). Après induction d'une myocardite à Coxsackie Virus, l'administration de Tocilizumab permettait une amélioration de la FEVG et une diminution de la charge virale en comparaison à l'injection contrôlée d'immunoglobulines G.

Dirigé spécifiquement contre les récepteurs à l'interleukine-6, des études pharmaceutiques permettraient d'étudier plus précisément les effets d'un traitement par Tocilizumab dans les pathologies cardiovasculaires et plus précisément ici dans le STT.

V.5.2. Colchicine

La colchicine est une molécule issue initialement du *Colchicum* ou Colchique, plante herbacée de la famille des *Colchicaceae*. Elle cible le microtubule en induisant une dépolymérisation des hétérodimères de tubuline. Les microtubules sont des constituants clés du cytosquelette, essentiels pour diverses fonctions comme les mouvements cellulaires et le maintien de leur intégrité. Cette action sur la tubuline induit une diminution de l'activation de l'inflammasome, une diminution de l'expression de IL1-B, IL18, altère le chimiotactisme, l'adhésion, la mobilisation, le recrutement, et la multiplication cellulaire.

Classiquement étudié dans le traitement de la péricardite, son emploi dans d'autres pathologies cardiovasculaires, telles que la maladie coronaire, tend à s'élargir ces dernières années.

Les études COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcome Trial) et LoDoCo2 (Low Dose Colchicine Trial 2) ont étudié les effets de faibles doses de colchicine en comparaison à un placebo en prévention d'évènements cardiovasculaires majeurs chez les patients coronariens, et ont montré une diminution des évènements cardiovasculaires chez ce groupe de patient.

Dans le cadre du STT, l'hypothèse d'un effet bénéfique du traitement par Colchicine par ses propriétés anti-inflammatoires reste à démontrer par des études pharmaceutiques.

V.5.3. Inhibiteurs du SGLT-2

L'arsenal thérapeutique en cardiologie s'est vu agrandir ces dernières années avec les inhibiteurs de SGLT2, traitements prometteurs dans l'insuffisance cardiaque. Classiquement utilisée à visée antidiabétique via une régulation du métabolisme glucidique et l'élimination urinaire du glucose, cette classe thérapeutique est maintenant indiquée dans la prévention de l'insuffisance cardiaque à FEVG altérée, y compris chez les patients non diabétiques.

En effet, outre les effets diurétiques et natriurétiques, les inhibiteurs de SGLT2 ont montré des effets métaboliques intéressants au niveau cardiomyocytaire (107). En résultent une meilleure activité mitochondriale et donc une augmentation des quantités d'ATP disponibles, une stimulation de la sécrétion rénale d'érythropoïétine et augmentant donc l'hémoglobine et la biodisponibilité de l'oxygène, facteur déterminant des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Ces effets pourraient être bénéfiques dans le

traitement du STT à long terme mais cette hypothèse nécessite des études appropriées. Plus intéressant encore, les inhibiteurs du SGLT2 pourraient exercer, dans le STT au même titre que dans l'insuffisance cardiaque, des effets anti-inflammatoires pléiotropes. En effet, les mécanismes anti-inflammatoires supposés des gliflozines sont nombreux. Ces effets pourraient résulter d'une diminution de l'inflammation au sein des tissus adipocytaires, d'une utilisation préférentielle corps cétoniques comme source énergétique, ces corps cétoniques possédant par eux-mêmes des propriétés anti-inflammatoires (108). Il a également été suggéré que les SGLT2i puissent favoriser l'expression des macrophages M2 réparateurs au dépend les macrophages M1 pro-inflammatoires (108). Plus récemment, nous avons établi au laboratoire que l'expression de SGLT2 jouait un rôle majeur dans l'induction d'une dysfonction endothéliale NADPH oxydase dépendante, caractérisée par un état prothrombotique (expression accrue de facteur tissulaire, diminution de synthèse de NO, agrégation plaquettaire, génération de thrombine), et proinflammatoire. Par ailleurs, nous avons pu démontrer que les cytokines proinflammatoires IL1-Beta, IL-6 et TNFalpha, tout comme la stimulation catécholaminergique étaient de puissants inducteurs de l'expression endothéliale de SGLT2 qui permet une majoration ultérieure du stress oxydant, de la dysfonction endothéliale, de l'inflammation endothéliale et du statut prothrombotique. Dans ces travaux, une inhibition de la dysfonction endothéliale induite par les cytokines a pu être démontrée en présence d'anticorps sélectifs anti-cytokines ou d'empaglifozine, un inhibiteur spécifique des SGLT2 (109, 110).

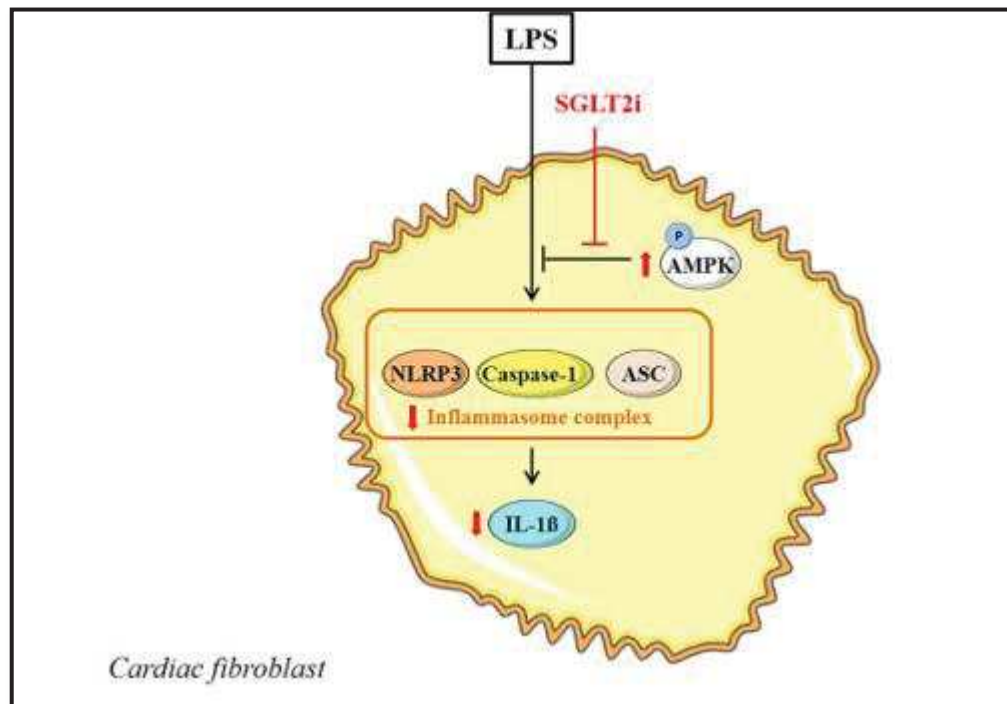


Figure 29 : L'inhibition du SGLT2 augmente l'activité de l'AMPK et inhibe l'activation de l'inflammasome dans le myofibroblaste. Tiré de Uthman et Al (108).

Ces données expérimentales couplées aux nombreuses études cliniques montrant un bénéfice important des SGLT2 inhibiteurs dans la prévention des événements cardiovasculaires quelle que soit la FEVG et indépendamment du statut diabétique suggèrent que les SGLT2 inhibiteurs pourraient être une voie pharmacologique particulièrement intéressante dans le traitement des STT.

V.6. Limites de l'étude

Notre étude comporte de nombreuses limitations, essentiellement liées à son caractère rétrospectif. Les données manquantes sont nombreuses, ne permettant de calculer le score InterTAK que chez 307 patients. L'analyse de la réponse inflammatoire s'est limitée à la mesure des taux de CRP, d'autres

cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 n'ont pas été mesurées. Aucune évaluation de l'infiltrat inflammatoire ou de l'œdème intramyocardique n'a pu être effectuée. Enfin, ces données n'ont pas été confirmées dans une cohorte contrôle indépendante.

VI. Conclusion

Dans ce travail rétrospectif multicentrique portant sur une cohorte de 307 patients présentant un STT, une élévation des taux de CRP à la sortie d'hospitalisation, parallèle au score InterTAK a pu être démontrée. A distance, une amélioration significative de la stratification du risque de mortalité est apportée par la mesure de la CRP chez les patients présentant un risque inter TAK intermédiaire ou très élevé.

A un an, la mortalité toute cause est de 40% chez les patients combinant un score InterTAK très élevé et une réponse inflammatoire intense. Ces résultats challengent la vision classique du STT comme une pathologie bénigne et spontanément réversible.

Au total, ce travail souligne l'importance de la réponse inflammatoire dans la stratification du risque de mortalité après survenue d'un STT et représente un plaidoyer pour l'évaluation en clinique de stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires.

VU

Strasbourg, le 27/7/22

La présidente du jury de thèse

Professeur Laurence JESEL-MOREL


Professeur Laurence JESEL-MOREL
Responsable d'UFR - Rythmologie
Cardiologie
Nec de activité Médico-Chirurgicale Cardio-vasculaire
Nouvel Hôpital Civil
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Tél : 03 69 55 09 45 - Fax : 03 69 55 17 88
Email : Laurence.JESEL-MOREL@chu-strasbourg.fr
N° RPPS : 10002462173

Vu et approuvé
Strasbourg, le 28/07/2022
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



ANNEXES

Table 1 International Takotsubo Diagnostic Criteria (InterTAK Diagnostic Criteria)

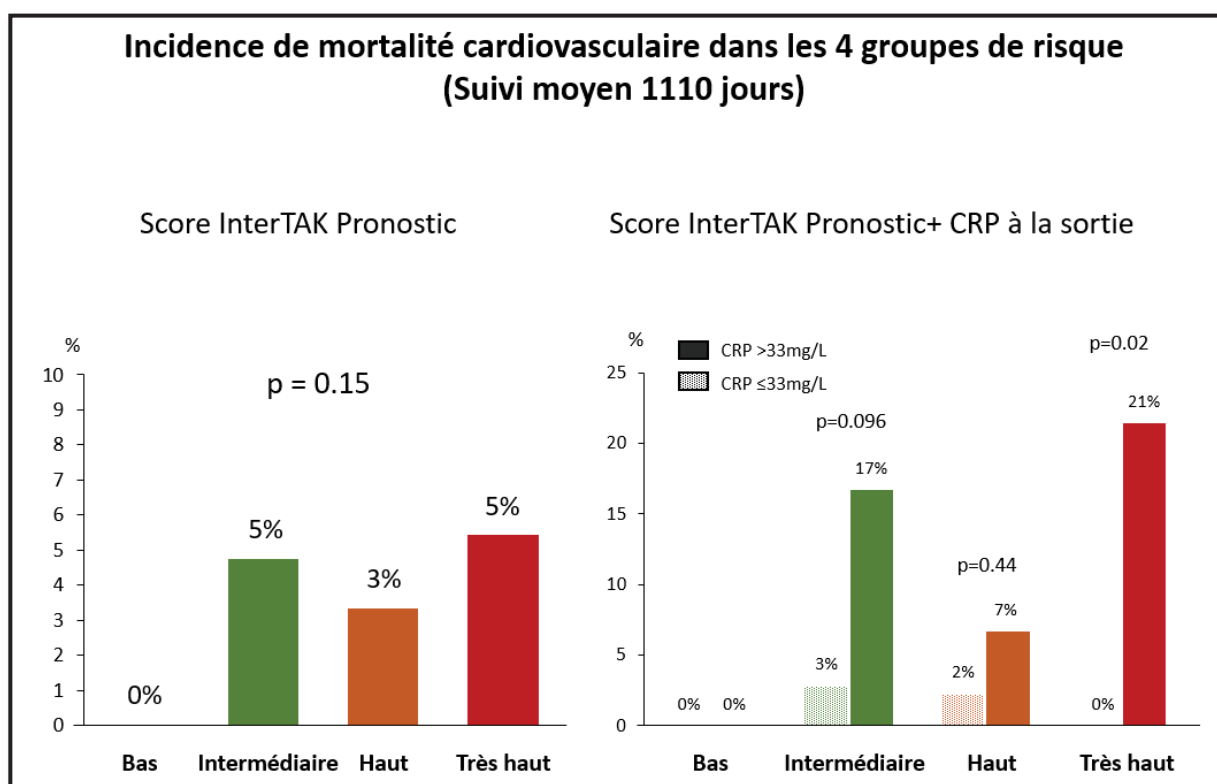
1. Patients show transient^a left ventricular dysfunction (hypokinesia, akinesia, or dyskinesia) presenting as apical ballooning or midventricular, basal, or focal wall motion abnormalities. Right ventricular involvement can be present. Besides these regional wall motion patterns, transitions between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

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

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

ANNEXE 1. Critères International Takotsubo (InterTAK), extrait de Ghadri et Al. (8)

ANNEXE 2 : Mortalité cardiovasculaire selon le Score InterTAK Pronostic, en fonction de la prise en compte ou non de la CRP à la sortie d'hospitalisation



L'analyse de la mortalité cardiovasculaire (résultant d'une mort subite, d'une insuffisance cardiaque, d'un SCA, d'un AVC, d'une récurrence de STT, d'un trouble du rythme ou d'un trouble conducteur), montre une majoration significative du risque dans le groupe à « très haut risque » en cas de CRP à la sortie >33mg/L.

Dans les groupes « Risque Intermédiaire » et « Haut Risque », nos résultats montrent une tendance positive. Néanmoins le seuil de significativité n'est pas obtenu, probablement par un manque de puissance de notre étude.

Bibliographie :

1. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J.* juill 2006;27(13):1523-9.
2. Porter WT. On the Results of Ligation of the Coronary Arteries. *J Physiol.* sept 1893;15(3):121-248.1.
3. Hektoen L: Embolism of the left coronary artery; sudden death. *Med News* 61: 210, 1892.
4. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 11 mars 1993;328(10):673-9.
5. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. [Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases]. *J Cardiol.* 1991;21(2):203-14.
6. Pavin D, Le Breton H, Daubert C. Human stress cardiomyopathy mimicking acute myocardial syndrome. *Heart.* nov 1997;78(5):509-11.
7. Desmet WJR, Adriaenssens BFM, Dens J a. Y. Apical ballooning of the left ventricle: first series in white patients. *Heart.* sept 2003;89(9):1027-31.
8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. *Eur Heart J.* 7 juin 2018;39(22):2047-62.
9. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, Yu J, Gersh BJ, Mehran R, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 15 févr 2014;83(3):343-8.
10. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, Killermann DP, Mayer B, Hartmann F, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest.* sept 2007;132(3):809-16.
11. Park JH, Kang SJ, Song JK, Kim HK, Lim CM, Kang DH, et al. Left ventricular apical ballooning due to severe physical stress in patients admitted to the medical ICU. *Chest.* juill 2005;128(1):296-302.
12. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 3 sept 2015;373(10):929-38.
13. Dagrenat Charlotte. [Thèse de Docteur en Médecine Diplôme d'Etat]. Université de Strasbourg ; 2018.

14. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, et al. Differences in the Clinical Profile and Outcomes of Typical and Atypical Takotsubo Syndrome: Data From the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol.* 1 juin 2016;1(3):335-40.
15. Messas N, Morel O, Collange O, Kremer H, Jesel L, Ohlmann P. Biventricular Takotsubo cardiomyopathy and “eclipsed” tricuspid regurgitation: insights from contrast right ventriculography. *EuroIntervention.* oct 2016;12(8):e1072-e1072.
16. Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, et al. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 21 août 2018;72(8):874-82.
17. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, Bataiosu DR, Cammann VL, Jurisic S, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J.* 1 oct 2016;37(37):2823-9.
18. Jesel L, Berthon C, Messas N, Lim HS, Girardey M, Marzak H, et al. Atrial arrhythmias in Takotsubo cardiomyopathy: incidence, predictive factors, and prognosis. *Europace.* 1 févr 2019;21(2):298-305.
19. Jesel L, Berthon C, Messas N, Lim HS, Girardey M, Marzak H, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac arrest in Takotsubo cardiomyopathy: Incidence, predictive factors, and clinical implications. *Heart Rhythm.* août 2018;15(8):1171-8.
20. Dagrenat C, Von Hunolstein JJ, Matsushita K, Thebaud L, Greciano S, Tuzin N, et al. Value of Cardiac Biomarkers in the Early Diagnosis of Takotsubo Syndrome. *JCM.* 15 sept 2020;9(9):2985.
21. Alekhin NM. [Syndrome Takotsubo: the Value of Echocardiography]. *Kardiologija.* juill 2017;57(7):80-9.
22. Citro R, Lyon AR, Meimoun P, Omerovic E, Redfors B, Buck T, et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr.* janv 2015;28(1):57-74.
23. Mansencal N, Abbou N, Pillière R, El Mahmoud R, Farcot JC, Dubourg O. Usefulness of two-dimensional speckle tracking echocardiography for assessment of Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1 avr 2009;103(7):1020-4.
24. Mansencal N, Pellerin D, Lamar A, Beauchet A, El Mahmoud R, Pillière R, et al. Diagnostic value of contrast echocardiography in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Archives of Cardiovascular Diseases.* août 2010;103(8-9):447-53.
25. Gili S, Cammann VL, Schlossbauer SA, Kato K, D’Ascenzo F, Di Vece D, et al. Cardiac arrest in takotsubo syndrome: results from the InterTAK Registry. *Eur Heart J.* 1 juill 2019;40(26):2142-51.
26. Messas N, Caspar T, Jesel L, Hess S, Girardey M, Radulescu B, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by ischemic injury: When lateralmyocardial infarction precipitate apical ballooning syndrome. *Int J Cardiol.* 1 janv 2016;202:858-60.

27. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA*. 20 juill 2011;306(3):277-86.
28. Scally C, Rudd A, Mezincescu A, Wilson H, Srivanasan J, Horgan G, et al. Persistent Long-Term Structural, Functional, and Metabolic Changes After Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 6 mars 2018;137(10):1039-48.
29. Wilson HM, Cheyne L, Brown PAJ, Kerr K, Hannah A, Srinivasan J, et al. Characterization of the Myocardial Inflammatory Response in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *JACC: Basic to Translational Science*. déc 2018;3(6):766-78.
30. Redfors B, Vedad R, Angerås O, Råmunddal T, Petursson P, Haraldsson I, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction — A report from the SWEDEHEART11Swedish web system for enhancement of evidence-based care in heart disease evaluated according to recommended therapies. registry. *International Journal of Cardiology*. avr 2015;185:282-9.
31. Vallabhajosyula S, Dunlay SM, Murphree DH, Barsness GW, Sandhu GS, Lerman A, et al. Cardiogenic Shock in Takotsubo Cardiomyopathy Versus Acute Myocardial Infarction: An 8-Year National Perspective on Clinical Characteristics, Management, and Outcomes. *JACC Heart Fail*. juin 2019;7(6):469-76.
32. Di Vece D, Citro R, Cammann VL, Kato K, Gili S, Szawan KA, et al. Outcomes Associated With Cardiogenic Shock in Takotsubo Syndrome. *Circulation*. 15 janv 2019;139(3):413-5.
33. Singh K, Carson K, Usmani Z, Sawhney G, Shah R, Horowitz J. Systematic review and meta-analysis of incidence and correlates of recurrence of takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1 juill 2014;174(3):696-701.
34. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 7 déc 2004;141(11):858-65.
35. De Backer O, Debonnaire P, Gevaert S, Missault L, Gheeraert P, Muyltermans L. Prevalence, associated factors and management implications of left ventricular outflow tract obstruction in takotsubo cardiomyopathy: a two-year, two-center experience. *BMC Cardiovasc Disord*. 22 oct 2014;14:147.
36. Villareal RP, Achari A, Wilansky S, Wilson JM. Anteroapical stunning and left ventricular outflow tract obstruction. *Mayo Clin Proc*. janv 2001;76(1):79-83.
37. Santoro F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L, Moeller C, Guastafierro F, et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc*. 4 déc 2017;6(12):e006990.
38. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a

- report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 29 janv 2013;127(4):e362-425.
39. Scally C, Abbas H, Ahearn T, Srinivasan J, Mezincescu A, Rudd A, et al. Myocardial and Systemic Inflammation in Acute Stress-Induced (Takotsubo) Cardiomyopathy. *Circulation*. 26 mars 2019;139(13):1581-92.
 40. Matsushita K, Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, Trimaille A, Sato C, Dagrenat C, et al. Incomplete Recovery From Takotsubo Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Mortality. *Circ J*. 24 sept 2021;85(10):1823-31.
 41. Böhm M, Cammann VL, Ghadri JR, Ukena C, Gili S, Di Vece D, et al. Interaction of systolic blood pressure and resting heart rate with clinical outcomes in takotsubo syndrome: insights from the International Takotsubo Registry. *Eur J Heart Fail*. juin 2018;20(6):1021-30.
 42. Wischnewsky MB, Candreva A, Bacchi B, Cammann VL, Kato K, Szawan KA, et al. Prediction of short- and long-term mortality in takotsubo syndrome: the InterTAK Prognostic Score. *Eur J Heart Fail*. nov 2019;21(11):1469-72.
 43. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 14 janv 2016;37(3):267-315.
 44. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of « tako-tsubo » cardiomyopathy. *Circ J*. juill 2002;66(7):712-3.
 45. Peters S, Klein HU. WCD LifeVest: risk stratification in a case of Tako-Tsubo cardiomyopathy with QT interval prolongation. *Herz*. mars 2012;37(2):219-21.
 46. Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, Ma L, Moeller FG, Berrocal D, et al. Stress Cardiomyopathy Diagnosis and Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 16 oct 2018;72(16):1955-71.
 47. Omerovic E, Citro R, Bossone E, Redfors B, Backs J, Bruns B, et al. Pathophysiology of Takotsubo syndrome – a joint scientific statement from the Heart Failure Association Takotsubo Syndrome Study Group and Myocardial Function Working Group of the European Society of Cardiology – Part 1: overview and the central role for catecholamines and sympathetic nervous system. *European J of Heart Fail*. févr 2022;24(2):257-73.
 48. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, Ienco V, Carpagnano G, Lodispoto M, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther*. déc 2013;31(6):e133-137.
 49. Madias JE. If channel blocker ivabradine vs. β -blockers for sinus tachycardia in patients with takotsubo syndrome. *Int J Cardiol*. 15 nov 2016;223:877-8.

50. Ueyama T, Ishikura F, Matsuda A, Asanuma T, Ueda K, Ichinose M, et al. Chronic estrogen supplementation following ovariectomy improves the emotional stress-induced cardiovascular responses by indirect action on the nervous system and by direct action on the heart. *Circ J. avr* 2007;71(4):565-73.
51. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JAC, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med.* 10 févr 2005;352(6):539-48.
52. Madias JE. Blood norepinephrine/epinephrine/dopamine measurements in 108 patients with takotsubo syndrome from the world literature: pathophysiological implications. *Acta Cardiol.* déc 2021;76(10):1083-91.
53. Y-Hassan S. Plasma Epinephrine Level and its Causal Link to Takotsubo Syndrome Revisited: Critical Review with a Diverse Conclusion. *Cardiovasc Revasc Med.* oct 2019;20(10):907-14.
54. Kume T, Kawamoto T, Okura H, Toyota E, Neishi Y, Watanabe N, et al. Local Release of Catecholamines From the Hearts of Patients With Tako-Tsubo-Like Left Ventricular Dysfunction. *Circ J.* 2008;72(1):106-8.
55. Gagnon N, Mansour S, Bitton Y, Bourdeau I. TAKOTSUBO-LIKE CARDIOMYOPATHY IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH PHEOCHROMOCYTOMA AND PARAGANGLIOMA. *Endocr Pract.* oct 2017;23(10):1178-92.
56. Wittstein IS. Stress cardiomyopathy: a syndrome of catecholamine-mediated myocardial stunning? *Cell Mol Neurobiol.* juill 2012;32(5):847-57.
57. Morel O, Jesel L, Morel N, Nguyen A, Trinh A, Ohlmann P, et al. Transient left ventricular dysfunction syndrome during anaphylactic shock: vasospasm, Kounis syndrome or epinephrine-induced stunned myocardium? *Int J Cardiol.* 3 déc 2010;145(3):501-3.
58. Lyon AR, Citro R, Schneider B, Morel O, Ghadri JR, Templin C, et al. Pathophysiology of Takotsubo Syndrome: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 23 févr 2021;77(7):902-21.
59. Nef HM, Mollmann H, Kostin S, Troidl C, Voss S, Weber M, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *European Heart Journal.* 7 sept 2007;28(20):2456-64.
60. H. Sato, H. Tateishi, T. Uchida. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure (1990)*, pp. 56-64.
61. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *Journal of the American College of Cardiology.* mars 2003;41(5):737-42.
62. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Nishioka K, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology.* mars 2003;41(5):743-8.

63. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Manisty CH, Aguado-Sierra J, Willson K, et al. Evidence of a dominant backward-propagating « suction » wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 11 avr 2006;113(14):1768-78.
64. Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Oguri M, Kato K, et al. A pathophysiologic study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J*. nov 2007;28(21):2598-604.
65. Naegele M, Flammer AJ, Enseleit F, Roas S, Frank M, Hirt A, et al. Endothelial function and sympathetic nervous system activity in patients with Takotsubo syndrome. *International Journal of Cardiology*. déc 2016;224:226-30.
66. Carbonara R, Giardinelli F, Pepe M, Luzzi G, Panettieri I, Vulpis V, et al. Correlation between endothelial dysfunction and myocardial damage in acute phase of Tako-Tsubo cardiomyopathy: brachial flow mediated dilation as a potential marker for assessment of patient with Tako-Tsubo. *Heart Vessels*. mars 2018;33(3):291-8.
67. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. juill 2001;38(1):11-8.
68. Cimarelli S, Sauer F, Morel O, Ohlmann P, Constantinesco A, Imperiale A. Transient left ventricular dysfunction syndrome: patho-physiological bases through nuclear medicine imaging. *Int J Cardiol*. 8 oct 2010;144(2):212-8.
69. Meimoun P, Malaquin D, Sayah S, Benali T, Luyckx-Bore A, Levy F, et al. The Coronary Flow Reserve Is Transiently Impaired in Tako-Tsubo Cardiomyopathy: A Prospective Study Using Serial Doppler Transthoracic Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. janv 2008;21(1):72-7.
70. Cohen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM. Prejunctional and postjunctional actions of endogenous norepinephrine at the sympathetic neuroeffector junction in canine coronary arteries. *Circ Res*. janv 1983;52(1):16-25.
71. Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, Möllmann H, Troidl C, Szardien S, et al. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. oct 2013;168(3):1943-50.
72. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, Tranter MH, Mansfield C, O'Gara P, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation*. 7 août 2012;126(6):697-706.
73. Wright PT, Bhogal NK, Diakonov I, Pannell LMK, Perera RK, Bork NI, et al. Cardiomyocyte Membrane Structure and cAMP Compartmentation Produce Anatomical Variation in β 2AR-cAMP Responsiveness in Murine Hearts. *Cell Reports*. avr 2018;23(2):459-69.
74. Rienzi Díaz-Navarro. Takotsubo syndrome: the broken-heart syndrome. *Br J Cardiol* [Internet]. 2021 [cité 16 juin 2022]; Disponible sur: <https://bjcardio.co.uk/2021/03/takotsubo-syndrome-the-broken-heart-syndrome/>

75. Machuki JO, Zhang HY, Harding SE, Sun H. Molecular pathways of oestrogen receptors and β -adrenergic receptors in cardiac cells: Recognition of their similarities, interactions and therapeutic value. *Acta Physiol.* févr 2018;222(2):e12978.
76. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and Estrogen Are Involved in the Pathogenesis of Emotional Stress-induced Acute Heart Attack. *Annals of the New York Academy of Sciences.* déc 2008;1148(1):479-85.
77. Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, Lüscher TF, Camici GG. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. *Cardiovascular Research.* 21 janv 2021;117(2):411-22.
78. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. *Curr Atheroscler Rep.* sept 2014;16(9):435.
79. Morel O, Sauer F, Imperiale A, Cimarelli S, Blondet C, Jesel L, et al. Importance of Inflammation and Neurohumoral Activation in Takotsubo Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure.* avr 2009;15(3):206-13.
80. Yalta K, Yetkin E, Yalta T. Systemic inflammation in patients with Takotsubo syndrome: a review of mechanistic and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis.* 12 mars 2021;91(2).
81. Lachmet-Thébaud L, Marchandot B, Matsushita K, Dagrenat C, Peillex M, Sato C, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Determinant of Cardiovascular Outcome in Takotsubo Syndrome. *Circ J.* 25 mars 2020;84(4):592-600.
82. Lachmet-Thebaud L, Marchandot B, Matsushita K, Sato C, Dagrenat C, Greciano S, et al. Impact of residual inflammation on myocardial recovery and cardiovascular outcome in Takotsubo patients. *ESC Heart Fail.* févr 2021;8(1):259-69.
83. Girardey M, Jesel L, Campia U, Messas N, Hess S, Imperiale A, et al. Impact of Malignancies in the Early and Late Time Course of Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 23 sept 2016;80(10):2192-8.
84. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA, Chen AJ, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature.* 11 oct 2007;449(7163):721-5.
85. Kim MH, Gorouhi F, Ramirez S, Granick JL, Byrne BA, Soulika AM, et al. Catecholamine stress alters neutrophil trafficking and impairs wound healing by β 2-adrenergic receptor-mediated upregulation of IL-6. *J Invest Dermatol.* mars 2014;134(3):809-17.
86. Zelinka T, Petrák O, Štrauch B, Holaj R, Kvasnička J, Mazoch J, et al. Elevated Inflammation Markers in Pheochromocytoma Compared to Other Forms of Hypertension. *Neuroimmunomodulation.* 2007;14(1):57-64.
87. Neil C, Nguyen TH, Kucia A, Crouch B, Sverdlov A, Chirkov Y, et al. Slowly resolving global myocardial inflammation/oedema in Tako-Tsubo cardiomyopathy: evidence from T2-weighted cardiac MRI. *Heart.* 1 sept 2012;98(17):1278-84.

88. Dawson DK, Neil CJ, Henning A, Cameron D, Jagpal B, Bruce M, et al. Tako-Tsubo Cardiomyopathy: A Heart Stressed Out of Energy? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(8):985-7.
89. Katsuumi G, Shimizu I, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Suda M, et al. Catecholamine-Induced Senescence of Endothelial Cells and Bone Marrow Cells Promotes Cardiac Dysfunction in Mice. *Int Heart J*. 31 juill 2018;59(4):837-44.
90. Nguyen TH, Liu S, Ong GJ, Stafford I, Frenneaux MP, Horowitz JD. Glycocalyx shedding is markedly increased during the acute phase of Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 15 sept 2017;243:296-9.
91. Santoro F, Costantino MD, Guastafierro F, Triggiani G, Ferraretti A, Tarantino N, et al. Inflammatory patterns in Takotsubo cardiomyopathy and acute coronary syndrome: A propensity score matched analysis. *Atherosclerosis*. juill 2018;274:157-61.
92. Santoro F, Tarantino N, Ferraretti A, Ieva R, Musaico F, Guastafierro F, et al. Serum interleukin 6 and 10 levels in Takotsubo cardiomyopathy: Increased admission levels may predict adverse events at follow-up. *Atherosclerosis*. nov 2016;254:28-34.
93. Surikow SY, Raman B, Licari J, Singh K, Nguyen TH, Horowitz JD. Evidence of nitrosative stress within hearts of patients dying of Tako-tsubo cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. juin 2015;189:112-4.
94. Surikow SY, Nguyen TH, Stafford I, Chapman M, Chacko S, Singh K, et al. Nitrosative Stress as a Modulator of Inflammatory Change in a Model of Takotsubo Syndrome. *JACC: Basic to Translational Science*. avr 2018;3(2):213-26.
95. Ueyama T. Emotional stress-induced Tako-tsubo cardiomyopathy: animal model and molecular mechanism. *Ann N Y Acad Sci*. juin 2004;1018:437-44.
96. Nguyen TH, Neil CJ, Sverdlov AL, Mahadavan G, Chirkov YY, Kucia AM, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Protein Levels in Takotsubo Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. nov 2011;108(9):1316-21.
97. Liu S, Chirkov Y, Horowitz J. Neutrophil-Initiated Myocardial Inflammation and Its Modulation by B-Type Natriuretic Peptide: A Potential Therapeutic Target. *IJMS*. 31 déc 2018;20(1):129.
98. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 27 mars 2013;309(12):1268.
99. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and Cytokine Receptors in Advanced Heart Failure: An Analysis of the Cytokine Database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 24 avr 2001;103(16):2055-9.
100. Nakano T, Onoue K, Nakada Y, Nakagawa H, Kumazawa T, Ueda T, et al. Alteration of β -Adrenoceptor Signaling in Left Ventricle of Acute Phase Takotsubo Syndrome: a Human Study. *Sci Rep*. déc 2018;8(1):12731.

101. Abbate A, Toldo S, Marchetti C, Kron J, Van Tassell BW, Dinarello CA. Interleukin-1 and the Inflammasome as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 24 avr 2020;126(9):1260-80.
102. Van Tassell BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting Interleukin-1 in Heart Disease. *Circulation.* 22 oct 2013;128(17):1910-23.
103. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 28 mai 2021;128(11):1728-46.
104. Amioka N, Nakamura K, Kimura T, Ohta-Ogo K, Tanaka T, Toji T, et al. Pathological and clinical effects of interleukin-6 on human myocarditis. *Journal of Cardiology.* août 2021;78(2):157-65.
105. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 21 sept 2017;377(12):1119-31.
106. Savvatis K, Müller I, Fröhlich M, Pappritz K, Zietsch C, Hamdani N, et al. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis. *Basic Res Cardiol.* nov 2014;109(6):449.
107. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology.* févr 2020;75(4):422-34.
108. Uthman L, Baartscheer A, Schumacher CA, Fiolet JWT, Kuschma MC, Hollmann MW, et al. Direct Cardiac Actions of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Target Pathogenic Mechanisms Underlying Heart Failure in Diabetic Patients. *Front Physiol.* 21 nov 2018;9:1575.
109. Kerth S. Poster ESC 2022, Sympathetic nervous system hyperactivity-induced oxidative stress promoting endothelial dysfunction is dependent on the NADPH oxidases/SGLT2 crosstalk: Potential role in cardiogenic shock
110. Mroueh A. Communication orale ESC 2022, COVID-19 promotes acute and long-term endothelial dysfunction and thrombogenicity: Role of the pro-inflammatory cytokines/SGLT2 pro-oxidant pathway

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : F. AUCHER Prénom : Lionel

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 :

À Strasbourg, le 10/09/2011

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

RESUME :

Introduction : le syndrome de Takotsubo (STT) est une pathologie cardiaque de plus en plus diagnostiquée depuis sa description initiale en 1990 par une équipe de médecins japonais. Souvent considérée comme pathologie bénigne, il est maintenant démontré qu'à l'inverse, le STT est doté d'un pronostic redoutable, aussi bien à la phase aiguë qu'à long terme. Plusieurs études ont suggéré que ce mauvais pronostic résidait dans une inflammation myocardique non résolue, ayant des effets délétères sur le myocarde longtemps encore après la récupération de la FEVG. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'apport de la mesure de la CRP dans la stratification du risque de mortalité à long terme par rapport au score InterTAK Pronostic.

Matériels et méthode : entre 2008 et 2020, 307 patients avec STT ont été rétrospectivement inclus au Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg, aux Hôpitaux Civils de Colmar et au Centre Hospitalier de Haguenau. Les patients ont été répartis en quartiles selon le score INTERTAK Pronostic. Le critère de jugement principal était mortalité toute cause à 1 an.

Résultats : Les patients ont été séparés en 4 groupes selon le score de risque InterTAK Pronostic (InterTAK (bas risque < 16, intermédiaire 16-22), haut risque 23-28, très haut risque > 28). Une corrélation positive était retrouvée entre le score InterTAK Pronostic et la CRP à la sortie ($r^2=0,078$; $p<0,01$). La valeur de CRP à la sortie garantissant le meilleur rapport sensibilité/spécificité était retrouvée à 33mg/L (AUC = 0,81 [95%CI = 0,68-0,90]). Dans notre cohorte, la prise en compte de la CRP à la sortie avec comme cut-off 33mg/L montrait une amélioration de la prédictibilité de la mortalité à un an dans les groupes de patients à risque « intermédiaire » (25% vs 1% ; $P=0,008$) ou à « très haut » risque (40% vs 10% ; $P=0,02$) selon le score InterTAK pronostic. Le seuil de significativité n'était pas atteint pour le groupe à « haut risque » (20% vs 4% ; $P=0,09$). Le risque de mortalité à un an en cas de score InterTAK Pronostic « très élevé » et de CRP à la sortie >33mg/L était de 40%.

Conclusion : notre étude a permis de démontrer que la présence d'un syndrome inflammatoire non résolu à la sortie d'hospitalisation était un facteur prédictif indépendant de mortalité toute cause. L'ajout de la CRP au score INTERTAK Pronostic permet, sur notre cohorte d'améliorer la discrimination du risque de mortalité à long terme.

Rubrique de classement (2) : Médecine. Cardiologie et maladies vasculaires,

Mots-clés : Syndrome de Takotsubo ; Inflammation ; coronaropathie ; infarctus du myocarde InterTAK

Président : Professeur Laurence JESEL-MOREL

Assesseurs : Professeur Olivier MOREL, Professeur Patrick OHLMANN, Docteur Kensuke MATSUSHITA, Docteur Mohamad KANSO

Adresse de l'auteur : 17 Rue de Saint-Dié
67100 Strasbourg