

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

ANNÉE : 2022

N° : 103

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

Diplôme d'État
Mention MÉDECINE CARDIOVASCULAIRE

PAR

Antonin TRIMAILLE

Né le 09/01/1995 à Saint-Louis

**Valeur prédictive du volume plaquettaire moyen sur le risque
hémorragique après remplacement valvulaire aortique percutané**

Président de thèse : Professeur Patrick OHLMANN

Directeur de thèse : Professeur Olivier MOREL

LISTE DES MEMBRES DU JURY

Président

Professeur Patrick OHLMANN

Membres

Professeur Olivier MOREL (Directeur de Thèse)

Professeur Laurence JESEL

Professeur Michel KINDO

Docteur Benjamin MARCHANDOT

**FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ**

Edition FEVRIER 2022
Année universitaire 2021-2022



- **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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 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	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif 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	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 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	RP0 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	NRP0 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	NRP0 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 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 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	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 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	NRP0 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	RP0 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	NRP0 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	RP0 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	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 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	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 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	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - 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	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 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	NRP0 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 Hépatodigestif - 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 M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
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-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera M0131		• 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 M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIÉS Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• 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
HUBLE 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 M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Ciémenceau	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)
LAVAL 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 Hautepierre	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 Hautepierre 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 Hautepierre	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)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
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 / Hautepierre	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 Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
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 Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL 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 BONAHA Christian P0166

Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
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 Haute-pierre
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 Haute-pierre
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 Haute-pierre
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)**
 - BELLOCO 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	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameeddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.05.98	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'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 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



SERMENT D'HIPPOCRATE

“

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

À mon maître et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Olivier MOREL

Depuis le début de mon internat et mon premier semestre dans votre service, vous me guidez dans ma formation avec bienveillance, patience et rigueur. Votre soutien sans faille pour la supervision de cette thèse comme pour l'ensemble de mes projets m'honore. J'ai énormément appris à vos côtés auprès des patients, en salle de cardiologie interventionnelle et en recherche. Vous m'avez fait découvrir et transmis votre passion pour la vie universitaire. Veuillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

À mon maître et président de thèse, Monsieur le Professeur Patrick OHLMANN

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse après m'avoir accompagné tout au long de mon internat avec disponibilité et bienveillance, notamment au cours de mon semestre dans votre service des soins intensifs de Cardiologie. Vos compétences professionnelles sont des exemples précieux. Je vous en remercie profondément.

À mes maîtres et juges,

À Madame le Professeur Laurence JESEL

Travailler à vos côtés pendant un semestre en Rythmologie a été particulièrement enrichissant. J'exprime mon admiration devant vos compétences mais également votre rapport aux patients toujours rempli d'empathie et de bienveillance. Vous me faites désormais le privilège de faire partie de mon jury de thèse. Veuillez recevoir ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Michel KINDO

Vous me faites l'honneur de juger mon travail de Thèse et je vous en remercie. Merci également de m'avoir accueilli chaleureusement au sein de l'équipe de Chirurgie Cardiaque pour un stage très formateur à vos côtés où j'ai pu être le témoin de vos vastes compétences professionnelles et humaines.

À Monsieur le Docteur Benjamin MARCHANDOT

À la fois senior de très grande qualité lors de mes premières gardes et de mon semestre en USIC, partenaire infatigable de recherche et ami, j'ai toujours été impressionné par ton énergie inaltérable, ton enthousiasme sans limite et tes connaissances encyclopédiques. Tu es un modèle pour nous tous. Je te remercie ici pour tout ce que tu as fait pour moi et pour me faire l'honneur de faire partie de mon jury de Thèse.

La Thèse de Médecine représente l'achèvement d'un long parcours de formation que je n'aurais pas pu mener à bien sans de nombreuses personnes que je tiens à remercier ici par ordre chronologique :

Toute l'équipe du 1312 au sein de laquelle j'ai fait mes premiers pas d'interne et avec laquelle je clôture mon internat. Je tiens particulièrement à exprimer ma gratitude à **Dr Sébastien Hess**, excellent cardiologue interventionnel, fin pédagogue et surtout injouable en pari, **Dr Bogdan Radulescu**, j'ai fait mes premiers mois d'interne avec toi et je m'en souviendrai toujours, **Dr Antje Reydel**, merci pour ta disponibilité et le temps que tu nous accordes, ainsi que **Dr Jessica Ristoro** qui nous as appris nos premiers réflexes, trucs et astuces d'interne. Merci également à mes anciens co-internes devenus mes chefs, **Dr Adrien Carmona** pour tes précieux conseils, ta gentillesse et ta bienveillance à mon égard, **Dr Joé Heger** pour ta bonne humeur communicative et ton bon sens impressionnant. Merci enfin à **l'ensemble de l'équipe paramédicale** avec qui je prends beaucoup de plaisir à travailler.

L'ensemble du service de Médecine Vasculaire avec son chef le **Professeur Dominique Stephan**, **Dr Sébastien Gaertner**, **Dr Mihaela Cordeanu**, **Dr Corina Mirea**, **Dr Julie Di Cesare**, merci pour votre bel accueil au sein du 1311 qui m'a fait découvrir et apprécier le monde de la médecine vasculaire.

L'ensemble de **l'équipe du service de Réanimation Médicale** pour l'apprentissage théorique et pratique indispensable et enrichissant que représente le semestre de Médecine Intensive et Réanimation.

La grande et belle équipe de l'USIC avec notamment **Dr Marion Kibler**, **Dr Ulun Crimizade**, **Dr Pierre Attali** et **toute l'équipe paramédicale** pour votre accueil bienveillant et la formation de très grande qualité que m'a apporté mon semestre et mes gardes parmi vous. Un clin d'œil à **Dr Mathilde Hickel**, **Dr Antoine Felder** et **Dr Lucie Lachmet**, un temps co-internes puis chefs, travailler avec vous a toujours été un grand plaisir.

Le service de Rythmologie avec **Dr Halim Marzak**, **Dr Alexandre Schatz**, **Dr Thomas Cardi**, **Dr Mohammad Kanso**, **Fabienne** et **l'ensemble de l'équipe paramédicale** pour le semestre passé dans votre service dont je me souviendrai à la fois pour l'apprentissage enrichissant dont j'ai bénéficié mais également pour la très agréable ambiance qui y règne et les bons moments que j'y ai passé.

Le service du 1314 avec le **Professeur Gérald Roul, Dr Anne Koenig, Dr Marie-Pierre Douchet** et **Dr Jean-Jacques Von Hunolstein** pour les quelques semaines passées avec vous au cours de l'été 2018.

Les EFNI avec **Dr Floriane Zeyons, Dr Annie Trinh, Dr Alin Ionescu** ainsi que l'ensemble des infirmières, techniciennes et aides-soignantes pour votre accueil et l'apprentissage indispensable de l'échographie que vous dispensez dans la bonne humeur.

Le service de Chirurgie Cardiaque avec le **Professeur Jean-Philippe Mazzucotelli, Dr Arnaud Mommerot, Dr Dany Hoang, Dr Stéphanie Perrier, Dr Urgy Bayarsaikhan** et **Dr Darmesh Ramlugun**, pour votre chaleureux accueil et votre apport indispensable dans ma formation de cardiologue.

L'Hôpital de Jour de Cardiologie avec **Dr François Bronner, Catherine** et **Nathalie** ainsi que **l'ensemble de l'équipe paramédicale** pour les très bons moments passés à vos côtés.

L'équipe du service de Cardiologie de la clinique Rhéna avec **Dr Gilles Rochoux, Dr Eric Quiring, Dr Xavier Lamit, Dr Nicolas Lhoest, Dr Paola Di Marco, Dr Babe Boukouboula, Dr Matthieu Schaaf** ainsi que **toute l'équipe paramédicale de l'USIC et du GERC** pour votre accueil bienveillant, la qualité de votre apprentissage, la liberté que vous m'avez laissé au service et en salle de cathé, et pour tous les très bons moments passés avec vous (et pour la cantine bien sûr).

À l'ensemble des équipes paramédicales de la Cardiologie, de la Cardiologie Interventionnelle, des EFNI, de la Médecine Vasculaire, de la Chirurgie Cardiaque et de la Réanimation Médicale. Il n'est pas possible de citer tout le monde mais je vous remercie pour votre patience, votre bienveillance et votre humanité qui forcent l'admiration.

À tous mes co-internes, merci pour la solidarité et la bonne ambiance qui règnent au sein de la Cardiologie à Strasbourg. Je tiens à adresser un clin d'œil particulier à ceux qui ont partagé mon quotidien au sein des différents services :

Romain et **François** au 1312, merci pour ces premiers mois d'interne à vos côtés qui resteront à jamais dans ma mémoire, tout comme tous les bons moments passés avec vous en dehors de l'hôpital qui, je l'espère, seront encore nombreux.

François, Marie, Camille et **Joé** au 1311, pour ce semestre d'été riche en paris sportifs.

Marilou, François, Julie, Louise-Marie, Baptiste, Vincent et Théo, une belle équipe avec de beaux souvenirs en Réanimation.

Romain, François, Antonin et Antoine à l'USIC, une fine équipe qui restera dans les mémoires et avec à la clé un bureau tout neuf.

Kévin au 1313 puis bientôt au 1312, merci pour ta gentillesse.

Simon, fabuleux co-interne pour des virées échographiques épiques en réa et en néphro, toujours disponible pour aider, toujours de bonne humeur : merci pour tout.

Clément, Chloé et Lucile en Chirurgie Cardiaque, merci pour les quelques ASTRE que vous m'avez fait et pour les bons moments passés avec vous.

Maximilien, Anh et Amine au 1312, merci d'égailler mon dernier semestre d'interne.

Justine et Albane, anciens co-internes devenus grands, ainsi que **Anis, Amandine, Loïc et Gabrielle**, nouveaux co-internes de promo. **Anaïs**, merci pour toutes ces bases remplies ensemble. Les plus jeunes, **Maximilien, Jérémie, Hélène, Ophélie, Karen, Victor, Julien, Clément, Gora, Julie, Dorian, Baudoin** : l'avenir de la Cardiologie est assuré avec vous.

À **Kévin, Régis et Émilien**, les *Four Horsemen* aux quatre coins de la France. Bien qu'éloignés, je n'oublie pas nos folles années d'externat.

À **toute l'équipe du CCF** et tout particulièrement à **Guillaume Bonnet** qui m'a fait confiance très tôt et le reste de la *dream team* **Charles Fauvel, Théo Pezel et Oriane Weizmann**. Merci d'avoir accompagné mon internat avec la réalisation de nombreux projets que j'espère encore nombreux à l'avenir.

Je tiens également à remercier toute **l'équipe du laboratoire INSERM UMR-1260** avec le **Professeur Valérie Schini-Kerth, Professeur Florence Totti, Dr Nadia Benkirane-Jessel, Dr Gilles Kauffenstein, Dr Cyril Auger, Dr Fatiha Zobairi, Dr Kensuke Matsushita, Sandy Hmadeh** et **tous les doctorants**, pour votre chaleureux accueil au sein du laboratoire pour mon Master 2 et la découverte du monde de la Recherche à vos côtés, puis pour les débuts de ma Thèse de Science.

*

Enfin, parce que sans eux je ne serais rien, je remercie infiniment ma famille avec mes incroyables parents, **Maman** et **Papa**, pour leur soutien sans faille et leurs encouragements sans limite depuis tout petit, que ce soit sur une piste de ski ou pour mes études de Médecine. Vous êtes mes modèles depuis toujours et vous avez toujours tout fait pour que l'on ne manque de rien. C'est grâce à vous que je suis là et j'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

Merci également à **Manon**, aussi douée sur les skis qu'extraordinaire dans la vie, merci pour la complicité qui existe entre nous et tous les bons moments passés et à venir, à **Benjamin**, pour son intelligence, son humour et sa gentillesse, je sais que tu seras toujours là pour moi, et à **Mamie**, pour ton amour depuis toujours, nous avons la chance de t'avoir comme grand-mère. Je remercie particulièrement **Neige** pour ta présence et ton amour, tu m'accompagnes depuis la seconde et tu as participé grandement à mes études de Médecine.

Enfin, je remercie aussi **Mamie Sochaux** qui a probablement participé à la transmission de ma passion pour la Médecine. Tu n'es plus là pour assister à cette Thèse, mais j'espère que tu es fière de moi.

Pour finir, je remercie ma merveilleuse copine **Morgane** pour son amour, son soutien indéfectible et sa patience dont elle fait preuve depuis maintenant plus de 3 ans. Merci de partager ma vie que tu illumines au quotidien.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBREVIATIONS	21
LISTE DES ILLUSTRATIONS	24
INTRODUCTION	26
I. Le rétrécissement aortique	28
1) Définition et épidémiologie	28
2) Physiopathologie	29
a) Fonctionnement normal de la valve aortique	29
b) Pathogenèse du rétrécissement aortique	30
c) Conséquences hémodynamiques et cliniques	33
3) Diagnostic	34
4) Prise en charge du rétrécissement aortique en 2022	35
II. Le TAVI	38
1) Historique	38
2) Modalités pratiques	40
a) Voies d'abord	40
b) Types de valves	41
3) Complications	42
a) Les complications thrombotiques	42
b) Les complications hémorragiques	45
4) Traitement anti-thrombotique péri-procedural	49
a) Avant le TAVI	50
b) Pendant le TAVI	50
c) Après le TAVI	51
III. Hémostase primaire et TAVI	53
1) Généralités sur l'hémostase	53
a) L'hémostase primaire	53
b) L'hémostase secondaire	54
2) Le rôle de l'hémostase primaire au cours du rétrécissement aortique	55
3) Le rôle de l'hémostase primaire après TAVI	57
4) Le volume plaquettaire moyen	58
a) Généralités	58
b) Le volume plaquettaire moyen en pathologie cardiovasculaire	59
c) Le volume plaquettaire moyen dans le TAVI	61
IV. Rationnel et objectifs de l'étude	64

MÉTHODES	65
I. Population de l'étude	65
1) Critères d'inclusion	65
2) Critères d'exclusion	65
II. Plan expérimental de l'étude	65
1) Type d'étude.....	65
2) Caractéristiques de la procédure	65
3) Traitement anti-thrombotique.....	67
III. Recueil des données	68
1) Données cliniques	68
2) Données échocardiographiques	69
3) Données biologiques.....	69
4) Données procédurales.....	70
5) Suivi	70
IV. Critères de jugement	70
1) Critère de jugement principal.....	70
2) Critères de jugement secondaires	71
V. Analyses statistiques	72
RÉSULTATS	74
I. Caractéristiques de base des patients	74
II. Impact du MPV pré-TAVI sur les événements après la procédure	78
III. Déterminants du volume plaquettaire moyen	84
DISCUSSION	86
I. Rôle central des plaquettes dans l'hémostase primaire post-TAVI	87
II. Un volume plaquettaire moyen bas, marqueur du risque hémorragique après TAVI	88
III. Déterminants du volume plaquettaire moyen	91
IV. Implications cliniques	92
V. Limites de l'étude	93
CONCLUSIONS	95
REFERENCES	96
ANNEXE	117

LISTE DES ABBREVIATIONS

ACE2, enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ACT, activated clotting time

ADAMTS13, a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13

ADP, adénosine diphosphate

AOD, anticoagulant oral direct

ATX, autotaxin

AVC, accident vasculaire cérébral

AVK, anti-vitamine K

BARC, classification du consortium de recherche académique sur les saignements

BNP, B-natriuretic peptide

BMP-2, bone morphogenic protein-2

BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive

CT-ADP, closure time-adénosine diphosphate

DAPT, bithérapie anti-agrégante plaquettaire

DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé

DKK-1, Dickkopf-1

DTDVG, diamètre télédiastolique du ventricule gauche

DTSVG, diamètre télésystolique du ventricule gauche

ESC, Société Européenne de Cardiologie

ETT, échocardiographie transthoracique

FA, fibrillation atriale

FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche

GDF-15, growth differentiation factor 15

Gp, glycoprotéine plaquettaire

HALT, épaissement valvulaire avec hypoatténuation

H-MPV, volume plaquettaire moyen haut

HR, hazard ratio

IC 95%, intervalle de confiance à 95%

IDM, infarctus du myocarde

IL, interleukine

IMC, indice de masse corporelle

LDL, low-density lipoprotein

L-MPV, volume plaquettaire moyen bas

LPA, acide lysophosphatidique

MMP, métalloprotéases matricielles

MPV, volume plaquettaire moyen

OPG, osteoprotegerin

OR, odds ratio

PAP, pression artérielle pulmonaire

PDGF, platelet-derived growth factor

PFA, platelet function analyzer

PRI-VASP, index de réactivité plaquettaire par la méthode VASP

RA, rétrécissement aortique

RANK, receptor activator of nuclear factor kappa B

RANKL, RANK ligand

RLM, réduction du mouvement valvulaire

Runx-2, runt-related transcription factor 2

RVAo, remplacement valvulaire aortique chirurgical

SDF-1, stromal cell-derived factor-1

sHR, sub-distribution hazard ratio

SLT, thrombose subclinique de bioprothèse

SVAi, surface valvulaire aortique indexée

TAVI, transcatheter aortic valve implantation

TGF- β , transforming growth factor- β

TNF- α , tumor necrosis factor α

TP, taux de prothrombine

VASP, vasodilator-stimulated phosphoprotein

VEC, cellules valvulaires endothéliales

VESi, volume d'éjection systolique indexé

VG, ventricule gauche

VIC, cellules valvulaires interstitielles

vWF, facteur von Willebrand

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure 1. Représentation schématique d'une valvule aortique. Adapté de Rutkovskiy et al. (22).

Figure 2. Forces biomécaniques s'exerçant sur la valve aortique au cours du cycle cardiaque. Adapté de Bäck et al (23).

Figure 3. Schéma récapitulatif des différentes étapes physiopathologiques du rétrécissement aortique. Adapté de Dweck et al. (24).

Figure 4. Algorithme décisionnel pour le timing et le choix de la modalité de remplacement valvulaire aortique. D'après Vahanian et al (5).

Figure 5. Schéma représentant l'hémostase primaire avec la formation du clou plaquettaire. Adapté de Borissoff et al (135).

Figure 6. Schéma représentant l'hémostase secondaire aboutissant à la formation d'un caillot stable. Adapté de Borissoff et al (135).

Figure 7. Flow-chart de l'étude.

Figure 8. Impact du volume plaquettaire moyen sur la survenue de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la première année après TAVI.

Figure 9. Impact du volume plaquettaire moyen pré-TAVI et du CT-ADP post-TAVI sur la survenue de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la 1ère année après TAVI.

Figure 10. Illustration centrale résumant les principaux résultats de notre étude.

Tableaux

Tableau 1. Incidences des complications thrombotiques et hémorragiques, et de la mortalité à 30 jours, 1 an et 2 ans post-TAVI calculées à partir des données des études SURTAVI, PARTNER-2 et US CoreValve high risk (60,68,77,78). Adapté de Vranckx et al (79).

Tableau 2. Classification VARC-2 des saignements (98).

Tableau 3. Classification VARC-3 des saignements (100).

Tableau 4. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude.

Tableau 5. Caractéristiques procédurales.

Tableau 6. Données biologiques pré-TAVI.

Tableau 7. Événements au cours de la première année après le TAVI.

Tableau 8. Analyses univariée et multivariée des facteurs prédictifs de la survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la première année après TAVI.

Tableau 9. Analyse de sensibilité évaluant l'association d'un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL et des saignements majeurs et menaçant le pronostic vital survenus au cours de la première année après le TAVI.

Tableau 10. Évènements durant la première année après TAVI dans le sous-groupe des patients traités avec une bioprothèse valvulaire de nouvelle génération (Sapien 3, Evolut-Pro et Accurate-Neo).

Tableau 11. Analyses univariée et multivariée des facteurs prédictifs d'un L-MPV pré-TAVI.

INTRODUCTION

Le rétrécissement aortique (RA) est la valvulopathie acquise la plus fréquente dans les pays développés (1–4). En l'absence de traitement médicamenteux validé pour freiner l'évolution du RA, son traitement consiste en un remplacement de la valve par voie chirurgicale ou percutanée lorsque les critères de sévérité sont atteints (5,6). Le remplacement valvulaire aortique percutané ou *transcatheter aortic valve implantation* (TAVI) est une alternative à la méthode chirurgicale en particulier chez les patients âgés de plus de 75 ans (5,6).

Bien que le taux de complications après TAVI ait considérablement diminué au cours des dernières années, cette intervention expose encore les patients à certains événements pouvant négativement impacter leur pronostic. Parmi eux, les événements hémorragiques surviennent chez une proportion non négligeable de patients et sont associés à une augmentation de la mortalité (7,8). Alors que la stratégie anti-thrombotique idéale après TAVI n'est pas encore clairement identifiée, l'évaluation fine de la balance entre le risque ischémique et le risque hémorragique est primordiale pour diminuer la survenue de ces complications (7).

A la recherche de biomarqueurs permettant d'apprécier le risque hémorragique après TAVI, plusieurs études se sont intéressées aux plaquettes. En effet, une thrombopénie survient chez 40 à 70% des patients bénéficiant d'un TAVI (9,10) et est significativement associée à une augmentation de mortalité (10), des événements thrombotiques comme les thromboses subcliniques de bioprothèse (11) et les accidents vasculaires cérébraux (12), ainsi que des saignements (13). En outre, il a été précédemment démontré que les plaquettes produites après une thrombopénie sont plus réactives (14). Le volume plaquettaire moyen (MPV), un paramètre mesuré en routine sur une numération-formule sanguine standard, a été proposé comme un marqueur de la réactivité plaquettaire (15). En raison de leur enrichissement en facteurs prothrombotiques et vasoactifs, les plaquettes larges avec un haut MPV représentent de potentiels marqueurs du risque thrombotique en pathologie cardiovasculaire (15). De

manière cohérente avec le caractère prothrombotique accru des plaquettes les plus larges, la présence d'un haut MPV a été associée à une diminution du temps de saignement (14).

Au cours du RA, il existe un intense *shear stress* lors du passage du sang au niveau de la valve aortique du fait de l'augmentation des vitesses et du gradient transaortiques associé à une perte des multimères de haut poids moléculaire du facteur von Willebrand (vWF) secondaire à leur protéolyse par la métalloprotéinase ADAMTS13 (16). Étant donné que les multimères de haut poids moléculaire du vWF sont stockés dans les granules α des plaquettes, un MPV bas pourrait être la conséquence de leur libération secondaire à l'élévation du *shear stress* au cours du RA. Cependant, les données concernant l'impact du MPV sur le risque thrombotique ou hémorragique après TAVI sont contradictoires et n'ont jamais été étudiées en prenant en compte l'évaluation de la protéolyse des multimères de haut poids moléculaire du vWF ou l'intensité du traitement anti-agrégant plaquettaire.

Notre étude avait donc pour objectif d'évaluer la valeur prédictive indépendante du MPV mesuré avant la procédure sur les événements hémorragiques et ischémiques après TAVI, et de comprendre les déterminants du MPV pré-TAVI.

I. Le rétrécissement aortique

1) Définition et épidémiologie

Le RA correspond à une sténose progressive de l'orifice valvulaire aortique situé entre le ventricule gauche et l'aorte. Il s'agit de la valvulopathie acquise la plus fréquente dans les pays développés (1,2).

Les données concernant la prévalence du RA en population générale proviennent principalement de deux études américaines portant sur 11 911 (17) et 5 201 individus (18), ainsi que d'une étude finlandaise ayant inclus 577 individus (19). Dans ces cohortes, la prévalence d'un RA au moins modéré était d'environ 2% chez les individus âgés de 70 à 80 ans, et de 3 à 9% après l'âge de 80 ans. Il faut noter que la sclérose aortique, correspondant à un épaissement de la valve aortique n'atteignant pas les critères du RA, concerne 26% des individus âgés d'au moins 65 ans et près de la moitié de ceux âgés d'au moins 85 ans (18). Du fait du vieillissement de la population, la prévalence du RA tend à progressivement augmenter. Les estimations actuelles basées sur les chiffres connus en population générale et sur les prédictions démographiques présagent d'une multiplication par deux à trois des cas de RA dans les 50 prochaines années (1).

Dans la majorité des cas, le RA est dit calcifié car il a une origine dégénérative. Il peut également être dû à un rhumatisme articulaire aigu, principalement rencontré dans les pays en voie de développement (1). Dans certains cas, la valve aortique est dite bicuspide car constituée de seulement deux valvules et expose alors au développement plus précoce d'un RA du fait de modifications de la répartition des forces biomécaniques qui s'exercent sur la valve ainsi que, dans certains cas, de variants génétiques impliquant des modifications moléculaires favorisant la calcification valvulaire. Les études de screening échocardiographique systématique de sujets jeunes ont observé une prévalence de bicuspidie aortique de 0.6 à 0.8% chez les hommes et 0.2% chez les femmes (20,21).

2) Physiopathologie

a) Fonctionnement normal de la valve aortique

Une valve aortique saine est dite tricuspide car constituée de trois valvules. Chacune d'entre elle, d'une épaisseur millimétrique, est recouverte de cellules valvulaires endothéliales (VEC) et est composée de trois couches : la ventricularis, la spongiosa et la fibrosa (1,22) (Figure 1).

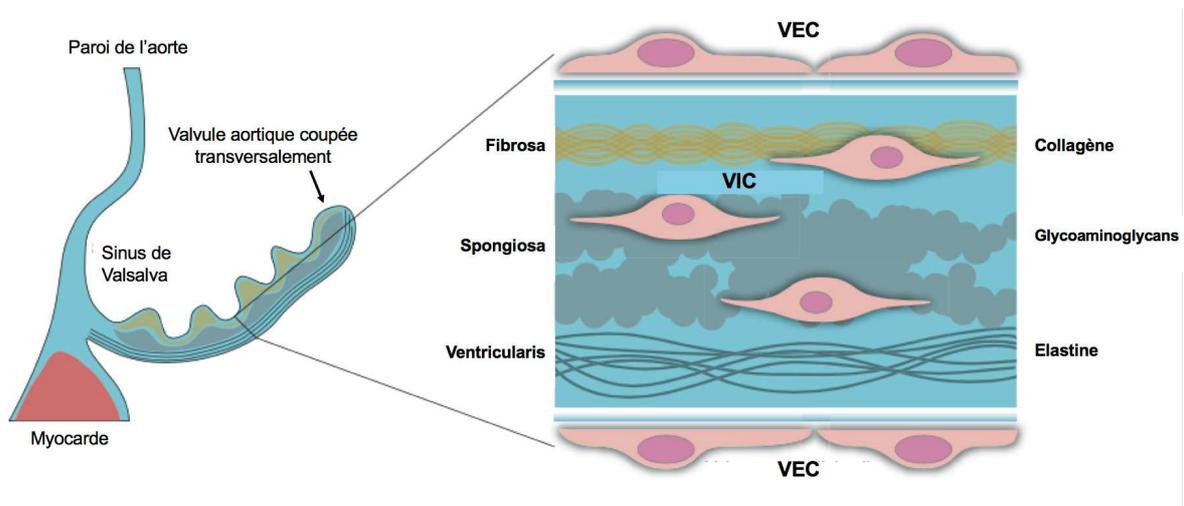


Figure 1. Représentation schématique d'une valvule aortique. Adapté de Rutkovskiy et al. (22).

Abréviations : VEC, cellules valvulaires endothéliales ; VIC, cellules valvulaires interstitielles.

Le principal type cellulaire rencontré dans le tissu valvulaire correspond aux cellules valvulaires interstitielles (VIC) (22). Afin de répondre aux forces biomécaniques auxquelles la valve aortique est soumise, la matrice extracellulaire possède une organisation complexe constituée d'une forte proportion de fibrilles de collagène de type I d'orientation circonférentielle au niveau de la fibrosa et de fibres d'élastine d'orientation radiale au niveau de la ventricularis. Au centre, dans la spongiosa, une grande quantité de glycosaminoglycans confère une capacité de déformation importante à la valve aortique (23).

La valve aortique s'ouvre passivement sous l'effet de la pression sanguine produite par la contraction du ventricule gauche au cours de la systole. En diastole, l'équilibration des pressions entre ventricule gauche et aorte ainsi que le reflux de la colonne de sang dans l'aorte

permettent de refermer la valve aortique. Cette dernière est soumise en permanence à des forces biomécaniques importantes de différentes natures (Figure 2). En systole, la colonne de sang passant du ventricule gauche à l'aorte étire la valve en longueur et entraîne une force de cisaillement ou *shear stress* laminaire sur la face ventriculaire des valvules. Simultanément, des forces de *shear stress* oscillatoire s'exercent sur la face aortique des valvules. En diastole, le reflux de la colonne de sang appuyant sur la valve exerce une forte pression axiale. La structure trilaminaire d'une valve aortique saine est ainsi adaptée à sa fonction et déterminée par ces forces biomécaniques (23).

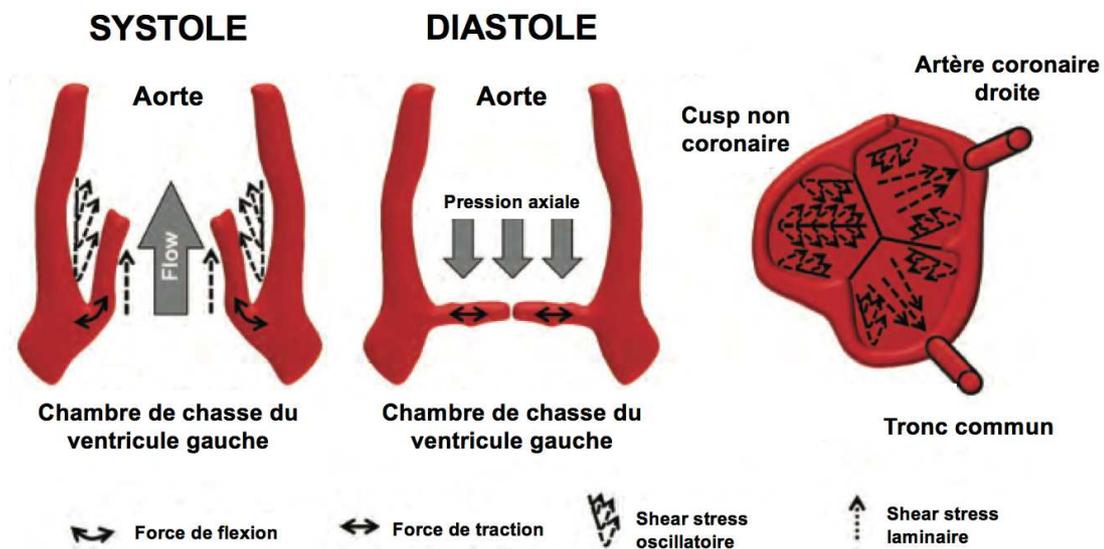


Figure 2. Forces biomécaniques s'exerçant sur la valve aortique au cours du cycle cardiaque. Adapté de Bäck et al (23).

b) Pathogenèse du rétrécissement aortique

Longtemps considéré comme un processus passif et dégénératif, il est désormais bien établi que le RA est un phénomène actif faisant intervenir de nombreux acteurs cellulaires et moléculaires (24,25) (Figure 3). Sa physiopathologie correspond à une séquence chronologique impliquant initialement des lésions et une dysfonction de l'endothélium valvulaire sous l'effet des forces biomécaniques s'exerçant sur la valve aortique, favorisant

l'inflammation et la néoangiogenèse intravalvulaire puis une différenciation myofibroblastique et ostéoblastique.

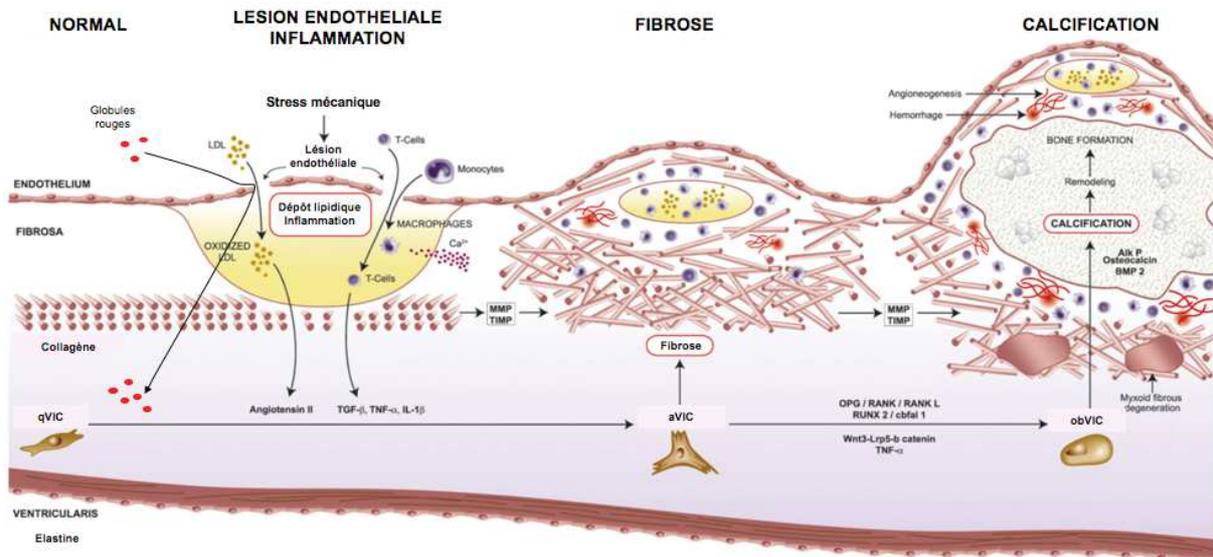


Figure 3. Schéma récapitulatif des différentes étapes physiopathologiques du rétrécissement aortique. Adapté de Dweck et al. (24).

Abréviations : aVIC, cellules valvulaires interstitielles activées ; BMP-2, bone morphogenetic protein-2 ; LDL, low-density lipoprotein ; IL-1 β , interleukine 1 β ; qVIC, cellules valvulaires interstitielles quiescentes ; MMP, matrix metalloproteinase ; obVIC, cellules valvulaires interstitielles ostéoblastiques ; TFG- β , transforming growth factor- β ; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinase ; TNF- α , tumor necrosis factor α .

Dysfonction endothéliale

L'étape initiale de la physiopathologie du RA fait intervenir des facteurs biomécaniques. En effet, la sensibilité des VEC au flux sanguin et aux différentes forces biomécaniques qui s'exercent sur la valve aortique influe sur le développement et l'homéostasie valvulaire. Le type de *shear stress* qui agit sur les VEC détermine leur morphologie, leur alignement et leur expression génique et protéique (26,27). Le *shear stress* laminaire exerce des effets positifs sur l'endothélium valvulaire via la stimulation de mécanismes anti-oxydants et l'inhibition de médiateurs pro-inflammatoires et pro-adhésifs, alors que le *shear stress* oscillatoire n'induit pas ces effets protecteurs (28,29). De plus, le flux diastolique coronaire en regard des valvules antéro-droite et antéro-gauche induit à leur niveau un *shear stress* laminaire alors que la

valvule non coronaire n'est soumise qu'à un *shear stress* oscillatoire (23). Cette répartition des forces biomécaniques explique pourquoi la première valvule touchée au cours du RA est dans la majorité des cas la valvule non coronaire (30) et le côté aortique des valvules est le siège des lésions initiales de RA (23). Le stress mécanique secondaire au *shear stress* oscillatoire déclenche la dysfonction des VEC à l'origine de l'infiltration dans la valve de cellules inflammatoires et de plaquettes, d'une transition endothélio-mésenchymateuse et du dépôt intravalvulaire de lipides et de fer (31).

Inflammation intravalvulaire et néoangiogenèse

La rupture de la barrière endothéliale secondaire aux forces biomécaniques entraîne l'infiltration dans la valve de lipides, d'hémoglobine et de cellules inflammatoires. L'ensemble de ces phénomènes provoque une inflammation intravalvulaire qui revêt la forme d'une infiltration chronique par des cellules du système immunitaire inné (31) mais également du système immunitaire adaptatif (32). De plus, il existe un dépôt de lipides au sein de la valve telles que des lipoprotéines de faible densité (LDL) et la lipoprotéine(a) qui subissent des modifications oxydatives (33,34) et stimulent alors également les mécanismes de l'inflammation et l'expression de molécules d'adhésion par les VEC (35). Les cellules infiltrantes la valve sécrètent également des médiateurs pro-inflammatoires tels que le transforming growth factor- β (TGF- β) (36), le tumor necrosis factor- α (TNF- α) et l'interleukine(IL)-1 β (37). Cette intense activité inflammatoire au sein de la valve aortique est à l'origine d'un remodelage de la matrice extracellulaire et de la libération par les cellules intravalvulaires de microparticules majorant la dysfonction endothéliale.

Plusieurs études histopathologiques ont mis en évidence l'apparition de néovaisseaux au sein de la valve aortique, avasculaire à l'état sain, au niveau des zones les plus sujettes à l'inflammation. Ces néovaisseaux provoquent des hémorragies intravalvulaires, secondaires à leur lésion, qui renforcent les dépôts de globules rouges, lipides et cellules inflammatoires (38–40).

Différentiation myofibroblastique et ostéoblastique

Les cytokines sécrétées par les cellules inflammatoires stimulent la transdifférenciation des VIC vers un phénotype myofibroblastique (25,41). Ces myofibroblastes, en association avec les cellules inflammatoires, libèrent des métalloprotéases matricielles (MMP) à l'origine d'un intense remodelage de la matrice extracellulaire (25). Le système rénine-angiotensine participe également à ce processus pro-fibrotique puisque l'enzyme de conversion de l'angiotensine, l'angiotensine II et les récepteurs à l'angiotensine ont été identifiés sur les myofibroblastes valvulaires et leur expression est augmentée au cours du RA (42). De plus, l'inhibition de l'axe impliquant l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), l'angiotensine-(1-7) et le récepteur Mas stimule la fibrogenèse, la prolifération cellulaire et l'inflammation chez les patients avec RA (43).

Calcification

La calcification est l'étape finale de la pathogenèse du RA menant à une restriction du jeu valvulaire et une diminution de la surface d'ouverture de la valve. Elle est secondaire à la transdifférenciation des VIC avec un phénotype myofibroblastique vers un phénotype ostéoblastique sous l'action de différents médiateurs pro-calcifiants comme ceux impliqués dans les voies osteoprotegerin (OPG) / receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) / RANK ligand (RANKL) (44), runt-related transcription factor 2 (Runx-2) / NOTCH-1 (45) ou encore Wnt3-Lrp5- β -catenin (46). Ce phénotype cellulaire mène à un processus de calcification similaire à celui observé lors de l'ostéogenèse et passe par la production locale de différentes molécules pro-calcifiantes telles que l'ostéopontine, l'ostéocalcine, et la bone morphogenic protein-2 (BMP-2) (47,48).

c) Conséquences hémodynamiques et cliniques du rétrécissement aortique

L'épaississement et la rigidification de la valve aortique secondaire à la fibrose et à la calcification entraînent une diminution du jeu valvulaire et donc de la surface d'ouverture de la

valve en systole, générateur d'un gradient de pression entre le ventricule gauche et l'aorte et ainsi d'une augmentation de la post-charge du ventricule gauche (24). Cette dernière est à l'origine de modifications biologiques et géométriques du myocarde. Dans un premier temps, l'adaptation physiologique du ventricule gauche en réponse à l'élévation de post-charge consiste en une augmentation de la masse ventriculaire gauche suite à une hypertrophie progressive des cardiomyocytes. Secondairement, un remodelage pathologique se met en place avec apparition d'une fibrose myocardique et dépassement des capacités du muscle cardiaque à faire face à la post-charge menant *in fine* à l'insuffisance cardiaque. Du fait du gradient de pression, les patients peuvent également présenter des syncopes à l'effort ou de l'angor. Au stade symptomatique, le RA possède un mauvais pronostic en l'absence de traitement avec une majorité de patients qui décèdent dans les deux ans suivant le diagnostic (49).

3) Diagnostic

Longtemps asymptomatique au cours de son histoire naturelle, le RA peut être suspecté cliniquement devant des signes fonctionnels comme une dyspnée, une syncope en particulier à l'effort ou encore de l'angor. Les signes physiques sont ceux retrouvés dans l'insuffisance cardiaque gauche ou droite, mais c'est surtout l'auscultation cardiaque qui fait le diagnostic devant un souffle de timbre dur et râpeux au temps systolique, irradiant aux carotides. L'association de ce souffle à une abolition du deuxième bruit du cœur (B2) signe le caractère serré du RA (50).

Le diagnostic de RA est posé par l'échocardiographie transthoracique (ETT) devant la mise en évidence d'une diminution du mouvement valvulaire avec limitation de l'ouverture des cusps en 2 dimensions (2D), ainsi que devant plusieurs critères de sévérité applicables lorsque le débit cardiaque et la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) sont conservés : une augmentation du gradient moyen transaortique de plus de 40 mmHg et de la vitesse transaortique de plus de 4 m/sec en mode doppler continu, une diminution de la surface valvulaire aortique de moins de 1 cm² ou 0.6 cm²/m² de surface corporelle calculée à partir de

la vitesse transaortique et du diamètre de la chambre de chasse ou mesurée par planimétrie (51). En cas de diminution du débit cardiaque défini par un volume d'éjection systolique indexé (VESi) inférieur ou égal à 35 mL/m^2 , le gradient moyen peut rester inférieur à 40 mmHg alors que la surface aortique est de moins de 1 cm^2 ou $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de surface corporelle : on parle alors de rétrécissement aortique serré bas débit – bas gradient. Dans certains cas, le VESi peut être inférieur ou égal à 35 mL/m^2 malgré une FEVG conservée. Dans cette situation, si la surface aortique mesure moins de 1 cm^2 ou $0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ de surface corporelle, on parle de rétrécissement aortique bas débit – bas gradient paradoxal (52).

4) Prise en charge du rétrécissement aortique en 2022

Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux validé permettant de freiner l'évolution du RA. Le traitement est donc radical et consiste en un remplacement de la valve aortique lorsque les critères de sévérité sont atteints. Celui-ci peut se faire selon deux modalités : chirurgicale ou percutanée. Le remplacement valvulaire aortique chirurgical (RVAo) consiste en une opération de chirurgie cardiaque et comprend une anesthésie générale, une sternotomie et la mise en place d'une circulation extracorporelle permettant l'exérèse de la valve aortique native pathologique puis l'implantation d'une prothèse valvulaire biologique ou mécanique. Le remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) consiste en une intervention de cardiologie interventionnelle qui se pratique dans la majorité des cas sous anesthésie locale par voie fémorale et qui consiste en l'implantation d'une prothèse biologique directement dans la valve native. Le timing du remplacement valvulaire ainsi que le choix de sa modalité dépendent de plusieurs facteurs.

Les dernières recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) sur la prise en charge des valvulopathies (5) ont proposé les indications suivantes de remplacement valvulaire aortique :

- RA serré symptomatique ;

- RA serré asymptomatique avec altération de la FEVG <50% voir <55% sans autre cause ;
- RA serré asymptomatique avec symptômes révélés par l'épreuve d'effort ou diminution de la pression artérielle d'au-moins 20 mmHg durant l'épreuve d'effort ;
- RA serré asymptomatique avec critères de gravité : caractère très serré du RA (gradient moyen transaortique ≥ 60 mmHg ou vitesse maximale transaortique > 5 m/sec), calcification sévère de la valve aortique au scanner, vitesse de progression rapide (≥ 0.3 m/sec), élévation marquée du taux de B-natriuretic peptide (BNP) > 3 fois la limite supérieure de la normale.

Le choix de la modalité du remplacement valvulaire dépend de plusieurs critères (5) :

- Cliniques : risque chirurgical, âge, antécédent de chirurgie cardiaque, fragilité, présence d'une endocardite infectieuse active ou suspectée ;
- Anatomiques : bicuspidie aortique, morphologie valvulaire non favorable à une procédure percutanée (risque d'occlusion coronaire, calcification massive valvulaire ou de la chambre de chasse), dimensions de l'anneau aortique faisant suspecter un risque de mismatch patient-prothèse ou non faisable pour les bioprothèses percutanées, faisabilité de l'abord fémoral, séquelle d'irradiation thoracique, déformations thoraciques sévères, aorte porcelaine, thrombus aortique ou intra-ventriculaire gauche ;
- Présence d'une autre pathologie cardiaque nécessitant une chirurgie cardiaque (maladie coronaire, autre pathologie valvulaire, dilatation de l'aorte ascendante, hypertrophie ventriculaire gauche).

L'ensemble de ces critères est inclus dans une évaluation globale de chaque patient et discuté par une équipe pluridisciplinaire appelée Heart Team composée de cardiologues spécialisés en cardiologie interventionnelle ou en imagerie cardiaque, et de chirurgiens cardiaques. Plusieurs scores incluant certains de ces critères ont été développés pour stratifier le risque opératoire et ainsi orienter le type d'intervention. Les plus couramment utilisés sont l'EuroScore I (53), l'EuroScore II (54) et le STS score (55,56).

L'algorithme décisionnel de l'ESC pour le choix de la modalité de remplacement valvulaire aortique est présenté dans la Figure 4 (5). Un RVAo chirurgical est recommandé en première intention pour les patients de moins de 75 ans avec un risque chirurgical faible (EuroScore II ou STS score <4%) ou non-éligible à un TAVI. Un TAVI est recommandé en première intention pour les patients de 75 ans ou plus, ou à haut risque chirurgical (EuroScore II ou STS score >8%) et éligibles à une procédure TAVI. Pour tous les autres patients, la modalité de remplacement valvulaire doit être discutée en Heart Team.

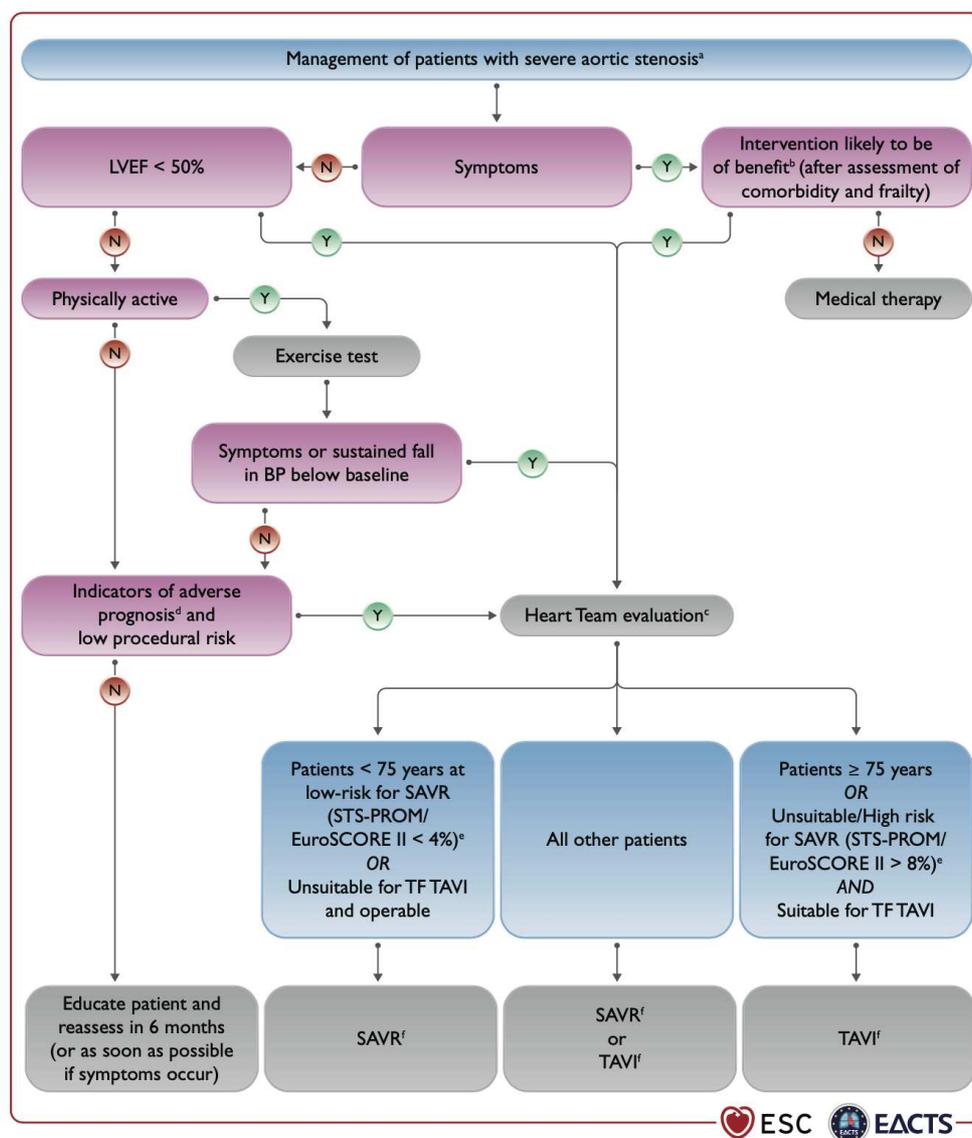


Figure 4. Algorithme décisionnel pour le timing et le choix de la modalité de remplacement valvulaire aortique. D'après Vahanian et al (5).

En cas d'instabilité hémodynamique, il est possible de recourir à une valvuloplastie au ballonnet afin de permettre d'organiser secondairement un RVAo chirurgical ou un TAVI. Cette intervention peut aussi être proposée à visée palliative en cas de non-éligibilité au RVAo chirurgical et au TAVI (5). En dehors de ces deux situations, la valvuloplastie au ballonnet ne doit pas être utilisée dans la mesure où elle expose à un risque important d'insuffisance aortique et de resténose de la valve aortique dans les semaines ou mois qui suivent.

II. Le TAVI

1) Historique

Le TAVI a été développé par le français Alain Cribier et son équipe de Rouen. La fréquence du RA, son pronostic très péjoratif à partir de l'apparition des symptômes ainsi que l'impossibilité de proposer un RVAo chirurgical aux patients les plus âgés et fragiles a poussé Alain Cribier à développer la technique de la valvuloplastie au ballonnet. Il réalise ainsi en 1986 la première valvuloplastie aortique par ballonnet chez une patiente de 72 ans atteinte d'un RA serré symptomatique et contre-indiquée à la chirurgie en raison de son âge et d'une maladie coronaire sévère (57). Le succès de cette nouvelle technique est immédiat avec de nombreux registres incluant des milliers de cas dans le monde entier. Cependant, bien qu'elle permette l'amélioration rapide des symptômes et des paramètres hémodynamiques, la valvuloplastie aortique percutanée possède des limites avec un taux important de resténose valvulaire à court et moyen terme expliquant l'absence de bénéfice sur la mortalité à long terme.

L'idée du TAVI naît de ce constat : pour empêcher la resténose de la valve aortique tout en conservant le recours à des techniques percutanées, Alain Cribier imagine l'utilisation d'un stent sur lequel serait fixé une bioprothèse valvulaire. La réticence de la majeure partie de la communauté cardiovasculaire face à cette idée à l'époque s'explique par la crainte de léser les structures environnantes comme les artères coronaires, le septum interventriculaire ou la

valve mitrale, la difficulté de repousser les calcifications aortiques, le risque d'embolie calcaire ou encore la migration de la prothèse valvulaire. Malgré ces inquiétudes, Alain Cribier et son équipe mettent au point au début des années 2000 un stent en acier inoxydable d'un diamètre de 23 mm sur lequel est fixée une valve tricuspide en péricarde bovin. Après des essais encourageants sur les animaux, le premier TAVI est réalisé à Rouen le 16 avril 2002 avec succès sur un patient de 57 ans atteint d'un RA serré en choc cardiogénique (58). Par la suite, une première série de 40 cas compassionnels a permis de confirmer la faisabilité et l'efficacité de la technique (59).

L'obtention du marquage CE en 2007 de la prothèse valvulaire Sapien développée par la compagnie Edwards Lifesciences et de la CoreValve développée par la compagnie Medtronic est suivie en 2008 par le lancement de l'étude randomisée pivot Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial (PARTNER) comparant le TAVI avec une valve Sapien au traitement médical d'une part (PARTNER IB) (60), et au RVAo chirurgical d'autre part (PARTNER IA) (61). Ces données démontrent la supériorité du TAVI par rapport au traitement médical chez les patients inopérables avec une augmentation du taux de survie de 20% à 1 an, ainsi que la non-infériorité du TAVI en comparaison avec la chirurgie chez les patients à haut risque chirurgical pour la survie à 1 an.

Parallèlement à ce premier essai randomisé, de nombreux registres nationaux sont mis en place. En France, le registre FRANCE a inclus 244 patients traités par TAVI dans 16 centres entre février et juin 2009 (62) et a été suivi par les registres FRANCE-2 incluant 5552 patients dans 34 centres entre 2010 et 2012 (63) puis FRANCE-TAVI en cours depuis 2013 avec plus de 60000 patients déjà inclus dans 50 centres (64).

Fort de ces données, le TAVI a été intégré dans les recommandations européennes en 2012 et américaines en 2014 avec un grade IA chez les patients inopérables et IIA chez les patients à haut risque chirurgical (65,66).

Par la suite, les études PARTNER2A publiée en avril 2016 (67) et SURTAVI publiée en mars 2017 (68) ont démontré la non-infériorité à 2 ans en termes de mortalité et de risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) du TAVI en comparaison avec le RVAo chirurgical chez les patients

à risque chirurgical intermédiaire. Les recommandations américaines proposent alors en 2017 le TAVI également chez les patients à risque intermédiaire et le grade de recommandation passe à IA pour les patients à haut risque (69).

Enfin, les études PARTNER3 (70) et EVOLUT-Low risk (71) publiée en mai 2019 ont démontré la non-infériorité du TAVI en comparaison avec la chirurgie chez les patients à faible risque chirurgical. Ces récentes données expliquent le choix des dernières recommandations européennes de 2021 de proposer le TAVI comme une méthode de première intention chez les patients à partir d'un âge de 75 ans (5). Les recommandations américaines de 2020 proposent le TAVI comme méthode possible en première intention dès l'âge de 65 ans (6).

2) Modalités pratiques

a) *Voies d'abord*

Différentes voies d'abord sont possibles pour réaliser un TAVI. La voie d'abord fémorale est la plus fréquemment utilisée car elle permet de recourir uniquement à des techniques percutanées similaires à celles employés pour le traitement des artères coronaires. La voie d'abord a été utilisée chez 73.4% des patients du registre FRANCE-2 et chez 82.8% de ceux inclus dans le registre FRANCE-TAVI de 2012 à 2015 (64).

Dans un certain nombre de cas, la voie d'abord fémorale n'est pas possible du fait d'une artériopathie sévère de l'axe ilio-fémoral, de tortuosités artérielles marquées, de calcifications vasculaires sévères, d'un anévrysme de l'aorte, d'un thrombus mural aortique ou encore d'un antécédent de chirurgie vasculaire (72). Dans ces situations, plusieurs voies d'abord alternatives existent comme la voie carotidienne, la voie subclavière, la voie transaortique directe, la voie transapicale ou encore la voie transcavale (73).

L'évaluation précise de la taille et de l'anatomie vasculaire par un angioscanner réalisé avant le TAVI est indispensable pour sélectionner la voie d'abord adaptée au patient. Bien que la voie fémorale soit proposée en première intention du fait de sa facilité d'utilisation et parce

qu'elle permet une anesthésie locale, les voies d'abord alternatives ont prouvé leur faisabilité et leur bonne tolérance (74).

b) Types de valves

Il existe différents types de bioprothèses valvulaires implantables par TAVI selon la nature du feuillet valvulaire, la forme du stent supportant la valve ainsi que le mode de délivrabilité. Parallèlement à l'élargissement progressif des indications du TAVI, les prothèses valvulaires utilisées ont été progressivement optimisées afin d'améliorer les résultats de la procédure et d'en diminuer les complications. On distingue deux principaux types de valves :

- Les valves expansibles par ballonnet : c'est le programme de développement de la valve Edwards Sapien qui a progressivement évolué vers la valve Sapien 3 produite par la compagnie Edwards® ;
- Les valves auto-expandables : c'est le programme de développement de la CoreValve produite par la compagnie Medtronic® qui a évolué vers les valves EVOLUT-R et EVOLUT-PRO. La valve ACURATE de la compagnie Boston® et la valve PORTICO de la compagnie St-Jude Medical® sont également des bioprothèses de ce type.

La valve SAPIEN 3 est la bioprothèse la plus fréquemment implantée en France (64). Elle est constituée de trois feuillets de péricarde bovin fixés sur un support de chrome-cobalt avec une jupe en péricarde. Elle est délivrée par un système spécifique avec expansion par un ballonnet en position annulaire. Plusieurs tailles sont disponibles : 20, 23, 26 et 29 mm. La taille des introducteurs est de 14F pour les valves de 20 à 26 mm et de 16F pour la valve de 29 mm. Cette bioprothèse permet tout type de voie d'abord.

Les valves CoreValve EVOLUT-R et EVOLUT-PRO sont constituées de péricarde porcine fixé sur un stent auto-expandable en nitinol délivré par un système spécifique en position supra-annulaire. Plusieurs tailles sont disponibles : 23, 26 et 29 mm pour les deux modèles, ainsi que 34 mm pour l'EVOLUT-R. La taille des introducteurs est de 14F ou 16F pour l'EVOLUT-

R et de 16F pour l'EVOLUT-PRO. Cette bioprothèse permet tout type de voie d'abord à l'exception de la voie transapicale.

Le choix du type de valve dépend de plusieurs paramètres : habitudes des équipes, caractéristiques anatomiques déterminées par le scanner cardiaque (taille de l'anneau, abondance et disposition des calcifications valvulaires), voie d'abord utilisée, contexte clinique (trouble de conduction pré-existant, procédure de valve-in-valve, maladie coronaire).

3) Complications

Plusieurs types de complications peuvent survenir après un TAVI dont les principales sont les événements thrombotiques, les événements hémorragiques, les troubles de la conduction, les fuites péri-prothétiques et l'insuffisance rénale aiguë (75). Nous nous focaliserons ici principalement sur la difficile balance entre le risque hémorragique et le risque thrombotique après TAVI (7) car c'est elle qui conditionne toute la discussion thérapeutique autour de la stratégie anti-thrombotique post-TAVI et parce qu'elle exerce un impact significatif sur le pronostic des patients (76).

a) Les complications thrombotiques

Les événements thromboemboliques correspondent aux AVC et aux thromboses de prothèse. Ils sont le résultat de l'implantation d'une bioprothèse potentiellement thrombogène et de modifications physiopathologiques au cours de l'évolution du RA et post-TAVI favorisant la thrombose (7). L'épidémiologie des complications thrombotiques, survenant chez une proportion non négligeable de patients, est décrite dans le Tableau 1.

Tableau 1. Incidences des complications thrombotiques et hémorragiques, et de la mortalité à 30 jours, 1 an et 2 ans post-TAVI calculées à partir des données des études SURTAVI, PARTNER-2 et US CoreValve high risk (60,68,77,78). Adapté de Vranckx et al (79).

Événement après TAVI (%)	<30 jours	1 an	2 ans
AVC	4.1 ± 0.7	7.0 ± 1.7	8.5 ± 2.3
IDM	0.9 ± 0.1	2.1 ± 0.3	2.7 ± 0.8
Thrombose de valve	0.03–0.07 par an		
Saignements majeurs et menaçant le pronostic vital	10.2 ± 3.5	15.9 ± 0.9	17.6 ± 0.7
Mortalité toute cause	2.8 ± 0.6	10.3 ± 3.7	15.9 ± 5.6
Mortalité cardiovasculaire	2.6 ± 0.6	7.1 ± 2.9	10.7 ± 4.1

Les données sont présentées en moyenne ± déviation standard.

AVC, accident vasculaire cérébral ; IDM infarctus du myocarde ; TAVI, transcatheter aortic valve implantation

Accidents vasculaires cérébraux

Malgré l'amélioration des techniques et du matériel, les AVC post-TAVI surviennent encore chez environ 4% des patients à 1 mois et jusqu'à 7% à 1 an (79,80). Il existe un pic d'événements cérébrovasculaires au cours des 48 premières heures suivant la procédure dont le mécanisme correspond principalement à l'embolisation de débris valvulaires (81). L'étude histologique de débris capturés lors de TAVI par des filtres de protection cérébrale a révélé qu'il s'agissait principalement de fibrine, de matériel calcifié et de parties de la valve native (82). Les événements cérébrovasculaires survenant entre le 2^{ème} et le 30^{ème} jour après la procédure sont significativement associés à la survenue de complications hémorragiques (83). Enfin, les AVC survenant après le 30^{ème} jour post-TAVI sont principalement liés aux arythmies supraventriculaires, en particulier la fibrillation atriale (84). Il faut souligner que la majorité des événements cérébrovasculaires post-TAVI sont dits silencieux car ils restent asymptomatiques et sont visualisés uniquement par l'imagerie. Le pronostic des événements

cérébrovasculaires reste incertain mais pourrait à long terme favoriser la survenue d'un déclin cognitif précoce voire d'une démence (84).

Thromboses de bioprothèse

Une thrombose de bioprothèse valvulaire est un processus pathologique défini par la formation d'une thrombose à la surface de la valve (85). La thrombose de bioprothèse peut être vue comme un *continuum* allant de la thrombose subclinique de bioprothèse (SLT) détectée par le scanner cardiaque jusqu'à la dysfonction valvulaire et aux événements thromboemboliques (86). Les thromboses totales de bioprothèse et symptomatiques sont rares avec une incidence annuelle de moins de 1% (87,88). En revanche, les SLT surviennent plus fréquemment avec une incidence d'environ 15% au cours de la première année après TAVI (89–91). Les premières données ayant mis en évidence l'existence de SLT après TAVI proviennent des travaux de Makkar et al en 2015 (92) qui ont analysé les données des scanners cardiaques de patients ayant bénéficié d'un TAVI ou d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical inclus dans l'étude PORTICO-IDE et les registres SAVORY et RESOLVE. Les SLT sont diagnostiquées devant une réduction du mouvement valvulaire (RLM) associée à un épaississement valvulaire avec hypoatténuation (HALT) coexistant avec des paramètres hémodynamiques valvulaires normaux à l'échocardiographie et l'absence de symptômes (93). Plusieurs travaux ont démontré que l'incidence des SLT était plus importante après TAVI qu'après RVAo chirurgical, de manière indépendante de la prise d'un traitement anticoagulant (94,95). Plusieurs pistes physiopathologiques expliquant cette différence ont été avancées comme des facteurs en lien avec le patient (facteurs de risque thrombotique, statut hémodynamique, degré d'inhibition plaquettaire) et avec la bioprothèse (structure des valves bioprothétiques, création d'un néosinus, syndrome de Kounis) (7). Ce phénomène peut être expliqué également par la thrombogénicité de la valve aortique native, laissée en place après TAVI à la différence du RVAo chirurgical, qui se développe au cours de l'histoire naturelle du RA incluant une forte expression de facteur tissulaire et de thrombine ainsi que la libération de microparticules procoagulantes (96).

b) Les complications hémorragiques

Définitions

Les complications hémorragiques représentent l'une des principales complications précoces et tardives après TAVI (97). Plusieurs définitions des événements hémorragiques après TAVI existent. Selon la sévérité du saignement, la classification VARC-2 distingue les saignements mineurs, majeurs et menaçant le pronostic vital ou fatal (98) (Tableau 2).

La classification VARC-2 apporte une gradation intuitive des complications hémorragiques et a été validé après TAVI (99). Cependant, cette classification ne permettait pas de décrire avec précision l'ensemble du spectre des saignements post-procédure et a donc été récemment actualisée sous la forme de la classification VARC-3 (100) (Tableau 3) qui s'inspire en grande partie de la classification du consortium de recherche académique sur les saignements (BARC) (101) et distingue les saignements de type 1 (mineur), type 2 (majeur), type 3 (menaçant le pronostic vital) et de type 4 (menant au décès).

Tableau 2. Classification VARC-2 des saignements (98).

Type de saignement	Description
Saignement menaçant le pronostic vital ou fatal	Saignement fatal OU
	Saignement d'un organe critique comme un saignement intra-crânien, intraspinal, intraoculaire ou péricardique nécessitant un drainage péricardique, ou intramusculaire avec syndrome compartimental OU
	Saignement causant un choc hypovolémique ou une hypotension sévère nécessitant le recours à des traitements vasopresseurs ou à une chirurgie OU Saignement à l'origine d'une diminution de l'hémoglobine d'au moins 5 g/dL ou nécessitant la transfusion d'au moins 4 culots de globules rouges

<p>Saignement majeur</p>	<p>Tout saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL ou nécessitant la transfusion de 2 ou 3 culots de globules rouges ou nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie, ou à l'origine de séquelles définitives</p> <p>ET</p> <p>Saignement ne répondant pas aux critères de saignement menaçant le pronostic vital ou fatal</p>
<p>Saignement mineur</p>	<p>Tout saignement significatif cliniquement (par exemple un hématome au site d'accès) qui ne répond pas aux critères des saignements majeurs, menaçant le pronostic vital ou fatal</p>

Tableau 3. Classification VARC-3 des saignements (100).

Type de saignement	Description
<p>Type 1</p>	<p>Saignement ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale ou percutanée mais nécessitant un traitement médical par un professionnel de santé, menant à une hospitalisation, augmentant le niveau de soin ou une évaluation médicale (BARC2)</p> <p>OU</p> <p>Saignement nécessitant la transfusion de 1 culot de globules rouges (BARC3a)</p>
<p>Type 2</p>	<p>Saignement nécessitant la transfusion de 2 à 4 culots de globules rouges (BARC3a)</p> <p>OU</p> <p>Saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL (BARC3a)</p>
<p>Type 3</p>	<p>Saignement d'un organe critique comme un saignement intra-crânien, intraspinal, intraoculaire ou péricardique nécessitant un drainage péricardique, ou intramusculaire avec syndrome compartimental (BARC3b, BARC3c)</p> <p>OU</p> <p>Saignement à l'origine d'un choc hypovolémique ou</p>

	<p>d'une hypotension artérielle sévère (pression artérielle systolique <90 mmHg pendant au moins 30 minutes et ne répondant pas à l'expansion volémique) ou nécessitant le recours à des traitements vasopresseurs ou à une chirurgie (BARC3b)</p> <p>OU</p> <p>Saignement nécessitant une ré-intervention ou une exploration chirurgicale pour le contrôler (BARC3b, BARC4)</p> <p>OU</p> <p>Drainage post-thoracotomie d'au moins 2 L en 24 heures (BARC4)</p> <p>OU</p> <p>Saignement nécessitant la transfusion d'au moins 5 culots de globules rouges (BARC3a)</p> <p>OU</p> <p>Saignement associé à une diminution de l'hémoglobine d'au moins 5 g/dL (BARC3b)</p>
Type 4	<p>Saignement menant au décès qui doit être classifié comme probable (suspicion clinique, BARC5a) ou défini (confirmé par l'autopsie ou l'imagerie, BARC5b)</p>

Puisque les facteurs de risque et les mécanismes différent, on distingue également les saignements (7) :

- Selon leur timing de survenue après TAVI en précoces survenant dans les 30 jours après la procédure et tardifs survenant après le 30^{ème} jour ;
- Selon leur localisation en saignement lié au site d'accès et saignement non lié au site d'accès.

Épidémiologie et impact clinique

Bien que les données de l'étude PARTNER I aient démontré une incidence de saignements plus importante après remplacement valvulaire aortique chirurgical chez des patients à haut risque chirurgical (102), ils ont concerné environ 10% des patients des études SURTAVI,

PARTNER-2 et US-CoreValve high risk dans les 30 premiers jours après le TAVI et jusque 20% dans les deux premières années (79,103) (Tableau 1).

Dans un travail publié en 2017, Piccolo et al ont observé une incidence de saignements de 18% au cours du premier mois après le TAVI et de 31% au terme d'un suivi moyen de 3 ans (8). Dans une méta-analyse de 16 études incluant au total 3519 patients, le taux de saignement menaçant le pronostic vital à 30 jours était de 15.6% et de saignements majeurs de 22.3% (104). Une transfusion d'au moins un culot de globules rouges a eu lieu chez 42.6% des patients dans cette étude. Dans l'étude PARTNER-I, 11.3% des patients ont présenté un saignement majeur à 30 jours (102).

Les saignements tardifs surviennent également chez une proportion significative de patients. Dans une analyse des données de l'étude PARTNER-I, les saignements majeurs tardifs sont survenus chez près de 6% des patients et étaient principalement des saignements d'origine digestive (41%) et neurologiques (15%) (105). Dans cette étude, la survenue d'un saignement majeur tardif était associée à une multiplication par quatre du risque de mortalité. Dans l'étude de Piccolo et al, bien que la majorité des événements hémorragiques soit survenue au cours des 30 premiers jours, 20% des événements étaient tardifs et associés à une mortalité multipliée par 1.5 en comparaison avec les saignements précoces (8). Dans notre expérience strasbourgeoise basée sur une cohorte de près de 400 patients avec un suivi médian de 383 jours, les saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital sont survenus chez 11.8% des patients, étaient principalement d'origine digestive (42.8%) et avaient un impact majeur sur le risque de mortalité totale (hazard ratio (HR) de 5.6) et cardiovasculaire (HR de 11.6) (16).

Les déterminants n'étant pas les mêmes, il est intéressant de noter que les saignements au site d'accès sont principalement des saignements précoces alors que les saignements non liés au site d'accès sont surtout tardifs (8). Les saignements non liés au site d'accès correspondent fréquemment à des hémorragies digestives et augmentent considérablement la mortalité des patients (8). Une analyse secondaire des patients inclus dans l'étude PARTNER-I a révélé que les saignements majeurs survenant dans les 30 premiers jours après TAVI étaient un facteur prédictif indépendant de la mortalité à 1 an (102). Plusieurs autres

travaux ont également démontré que les saignements post-TAVI avaient un impact négatif majeur sur le risque de mortalité à court et long terme (8,106–108), d'insuffisance rénale aiguë (109) et de réhospitalisation (16).

Facteurs prédisposant

Les saignements précoces sont principalement liés aux complications périprocédurales du TAVI : complications vasculaires au site d'accès et complications cardiaques (comme par exemple une tamponnade) (102). Les facteurs prédictifs des saignements précoces identifiés dans les études sont les complications vasculaires, les complications procédurales majeures, le sexe féminin et un faible taux d'hémoglobine pré-TAVI (102,110). Les saignements sont également favorisés par l'environnement antithrombotique agressif péri-procédural visant à diminuer le risque de thrombose. Notre équipe a ainsi démontré que l'étendue de l'inhibition du récepteur P2Y12 par le clopidogrel, et donc le caractère répondeur du patient au clopidogrel, était un facteur prédictif majeur des saignements précoces après TAVI (111).

Les saignements tardifs reflètent le profil de risque et de fragilité du patient. Leurs déterminants incluent les comorbidités, le traitement antithrombotique et les troubles de l'hémostase primaire (8,105). Ces derniers peuvent en effet survenir en cas de fuite paravalvulaire significative, facteur prédictif majeur de saignement tardif post-TAVI (16,105), qui entretient un flux turbulent et un intense *shear stress* au niveau de la fuite à l'origine d'un clivage des multimères de haut poids moléculaire du vWF.

4) Traitement anti-thrombotique péri-procédural

Le traitement anti-thrombotique péri-TAVI vise à limiter le risque de thrombose mais peut majorer le risque hémorragique. Des recommandations concernant le traitement anti-thrombotique avant, pendant et après TAVI ont récemment été proposées dans un consensus de la Société Européenne de Cardiologie (112).

a) Avant le TAVI

En l'absence d'indication d'anticoagulation, une monothérapie anti-agrégante plaquettaire est le traitement de choix qui est habituellement commencé avant la procédure et qui consiste le plus souvent en de l'aspirine à faible dose. La bithérapie anti-agrégante plaquettaire qui était recommandée lors des débuts du TAVI de manière similaire à une intervention coronaire percutanée n'est plus recommandée. De plus, les données de l'étude BRAVO-3 ont démontré que, chez les patients sous clopidogrel, le recours à une dose de charge avant le TAVI n'améliorait pas le taux d'événements thrombo-emboliques péri-procéduraux mais était associé à une augmentation des complications vasculaires (113).

En présence d'une indication à une anticoagulation au long cours (fibrillation atriale, maladie veineuse thrombo-embolique, présence d'une prothèse valvulaire mécanique), le traitement anticoagulant est le plus souvent arrêté avant la procédure avec ou sans relais selon la situation clinique. La poursuite du traitement anticoagulant peut également être envisagée car des travaux récents n'ont pas retrouvés d'augmentation des événements hémorragiques ou des complications vasculaires dans cette situation (114).

b) Pendant le TAVI

Au cours de la procédure, il est recommandé d'utiliser de l'héparine non fractionnée par voie intraveineuse directe avec un objectif d'activated clotting time (ACT) compris entre 250 et 300 secondes afin de réduire le risque de thrombose de cathéter et d'événement thromboembolique. En cas de contre-indication à l'héparine, la bivalirudine peut être utilisée. Afin de prévenir le risque de complications au site d'accès, une réversion de l'héparine par du sulfate de protamine peut être utilisée avant la fermeture de la voie d'abord.

c) Après le TAVI

Le traitement anti-thrombotique optimal après TAVI fait encore l'objet de nombreux débats. Il faut distinguer deux catégories de patients en fonction de l'indication ou non d'une anticoagulation au long cours.

Chez les patients sans indication d'anticoagulation au long cours, le recours à une bithérapie anti-agrégante plaquettaire par aspirine et clopidogrel a été un temps recommandé de manière similaire au traitement anti-thrombotique après intervention coronaire percutanée (65,115,116). Cependant, plusieurs études observationnelles rétrospectives et trois études randomisées avec des effectifs limités ont démontré qu'une bithérapie anti-agrégante plaquettaire par aspirine et clopidogrel ne permettait pas de diminuer le taux d'événements thromboemboliques cérébraux mais était associée à une augmentation significative des événements hémorragiques majeurs et menaçant le pronostic vital (117–119). La cohorte A de l'essai clinique de plus grande ampleur POPular TAVI a récemment confirmé que l'aspirine seule permettait une réduction des événements hémorragiques sans impact sur le critère composite associant les décès, les AVC et les infarctus du myocarde, en comparaison avec une bithérapie par aspirine et clopidogrel (120). De plus, notre équipe a précédemment démontré que les patients bons répondeurs au clopidogrel définis par un test de réactivité plaquettaire de type vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) $\leq 50\%$ présentaient un risque d'événements hémorragiques et cérébrovasculaires plus important que les patients non répondeurs (111,121).

Chez les patients sans indication d'anticoagulation, l'essai clinique GALILEO avait comparé un traitement par rivoxaroban 10 mg/jour au long cours associé à l'aspirine pendant 3 mois avec un traitement par aspirine au long cours associé au clopidogrel pendant 3 mois (122). Cet essai a dû être interrompu précocement en raison d'une augmentation de la mortalité toute cause, des saignements majeurs et menaçant le pronostic vital, et des événements thromboemboliques dans le groupe rivaroxaban et aspirine. Ainsi, chez les patients sans indication d'anticoagulation, il est recommandé de poursuivre une monothérapie par aspirine après TAVI (112).

Chez les patients avec indication d'anticoagulation au long cours après TAVI (fibrillation atriale, maladie veineuse thrombo-embolique, présence d'une prothèse valvulaire mécanique), il est recommandé de poursuivre l'anticoagulation seule au long cours (112). La modalité optimale de l'anticoagulation n'est pas connue à l'heure actuelle car les données ayant comparées les anticoagulants oraux directs (AOD) aux anti-vitamine K (AVK) sont contradictoires et rares. Un registre danois a montré un risque thrombotique identique entre les deux types d'anticoagulant (123) alors qu'un registre allemand a observé une augmentation de la mortalité toute cause, du taux d'infarctus du myocarde et d'AVC à 1 an après le TAVI chez les patients recevant des AOD en comparaison avec ceux sous AVK (124). Il n'est pas recommandé d'associer au traitement anticoagulant un traitement anti-agrégant plaquettaire en dehors d'une intervention coronaire percutanée récente dans la mesure où le traitement anticoagulant seul est associé à un taux d'hémorragies plus faible sans modification du risque thrombotique (125,126).

Chez les patients ayant bénéficié d'une intervention coronaire percutanée en péri-TAVI, représentant près d'un patient sur cinq (112), il est recommandé de suivre les recommandations en rapport avec le traitement anti-thrombotique dans ce contexte (127) : 6 mois de bithérapie anti-agrégante plaquettaire en cas d'intervention coronaire percutanée pour une maladie coronaire chronique et 12 mois en cas de syndrome coronaire aigu. Chez les patients à haut risque hémorragique, la durée de la bithérapie peut être de 1 à 3 mois en cas de maladie coronaire chronique et de 3 à 6 mois en cas de syndrome coronaire aigu. Enfin, en cas d'anticoagulation au long cours, il est recommandé de recourir à une trithérapie pendant un mois dans le cas général, voire pendant une semaine si l'on se base sur les résultats de l'étude AUGUSTUS (128), avant de poursuivre une bithérapie par anticoagulant et clopidogrel ou aspirine pendant 6 à 12 mois.

III. Hémostase primaire et TAVI

1) Généralités sur l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des processus physiologiques qui participent à la prévention et à l'arrêt des saignements au site d'une lésion d'un vaisseau sanguin (129). Les deux principales phases de l'hémostase sont l'hémostase primaire qui correspond à l'activation et à l'agrégation plaquettaire formant le clou plaquettaire ou thrombus primaire, et l'hémostase secondaire qui correspond à la cascade de la coagulation et qui aboutit à la formation de fibrine.

a) *L'hémostase primaire*

Les principaux acteurs de l'hémostase primaire sont les vaisseaux, les plaquettes, le fibrinogène et le facteur von Willebrand (vWF).

Les plaquettes sont de petites cellules anucléées produites à partir des mégacaryocytes dans la moelle osseuse (130). Elles circulent pendant environ 10 jours dans le sang à une concentration normale comprise entre 150 et 400 millions par millilitre (131). Dans un vaisseau sanguin sain et au sein d'un flux normal, les plaquettes restent quiescentes, n'adhèrent pas à la structure vasculaire et ne s'agrègent pas entre elles.

En cas de lésion vasculaire, l'exposition du sous-endothélium au flux sanguin déclenche l'adhésion, l'activation et l'agrégation plaquettaire (Figure 5). L'adhésion plaquettaire est provoquée par la liaison de la glycoprotéine plaquettaire (Gp) Ib-V-IX au facteur vWF et de la Gp Ia-IIa au collagène sous-endothélial (132). Lorsque les plaquettes adhèrent au sous-endothélium via le vWF, la Gp IIb-IIIa fixe alors le fibrinogène formant des ponts entre les plaquettes activées : c'est l'agrégation plaquettaire. Le vWF peut aussi former un pont entre deux plaquettes via la Gp IIb-IIIa.

L'adhésion des plaquettes induit également leur activation, notamment via la liaison de la Gp VI au collagène sous-endothélial, qui mène à la libération de médiateurs tels que l'adénosine diphosphate (ADP), la thrombine, l'épinéphrine et le thromboxane A₂, qui ont pour effet

d'amplifier la réponse plaquettaire via l'activation et le recrutement au site de la lésion d'autres plaquettes. La majorité de ces médiateurs agissent via des récepteurs couplés aux protéines G qui aboutissent *in fine* à l'activation de la Gp IIb-IIIa, le principal récepteur déclenchant l'agrégation des plaquettes entre elles et ainsi la formation du clou plaquettaire (133,134).

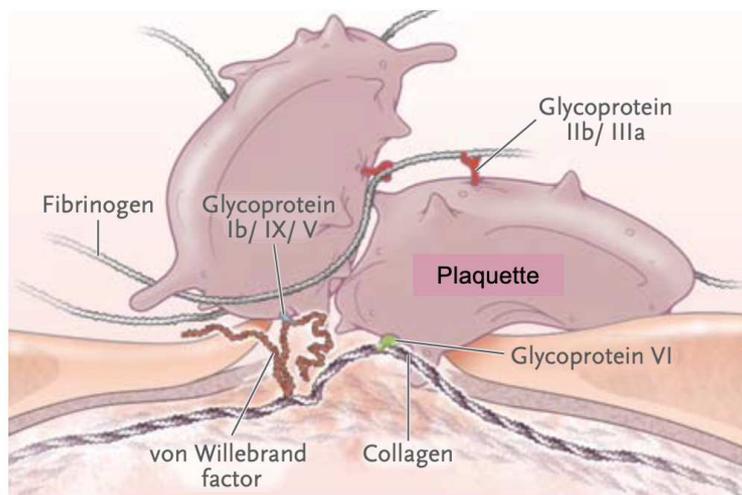


Figure 5. Schéma représentant l'hémostase primaire avec la formation du clou plaquettaire. Adapté de Borissoff et al (135).

b) L'hémostase secondaire

L'hémostase secondaire correspond aux étapes qui permettent de consolider le clou plaquettaire par la production et la stabilisation de la fibrine. Elle correspond à la cascade de la coagulation impliquant les différents facteurs de la coagulation ayant pour but la production de thrombine, enzyme centrale de la coagulation qui permet à la fois la transformation du fibrinogène en fibrine mais également d'entretenir le processus de la coagulation par le renforcement de l'activation plaquettaire et des boucles de rétrocontrôle positif sur certains facteurs de la coagulation (Figure 6).

La voie extrinsèque de la coagulation correspond à l'exposition au flux sanguin des tissus sous-endothéliaux qui expriment en grande quantité le facteur tissulaire, un cofacteur

indispensable à une sérine protéase appelée facteur VIIa (136). Ce dernier active alors le facteur Xa qui, en présence de son cofacteur, le facteur Va, clive la prothrombine en thrombine (facteur IIa) qui va alors mener à la formation de fibrine à partir du fibrinogène. La fibrine est polymérisée sous l'action du facteur XIIIa, permettant de constituer un véritable maillage de fibrine qui renforce le clou plaquettaire pour former le thrombus définitif.

La voie intrinsèque de la coagulation correspond à une boucle d'amplification qui passe par l'activation du facteur XI par la thrombine, qui activera à son tour le facteur IX (137). Ce dernier, en présence de son cofacteur, le facteur VIIIa, activera le facteur X.

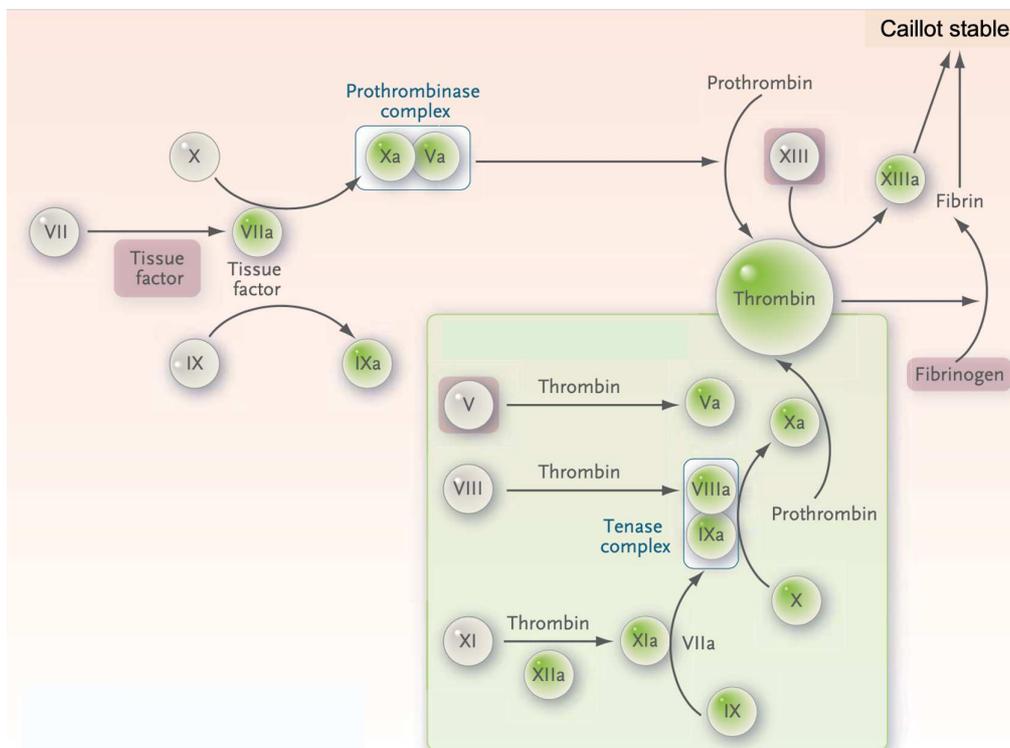


Figure 6. Schéma représentant l'hémostase secondaire aboutissant à la formation d'un caillot stable. Adapté de Borissoff et al (135).

2) Le rôle de l'hémostase primaire au cours du rétrécissement aortique

Comme cela a déjà été démontré au cours de l'athérosclérose (135), les différents acteurs de l'hémostase primaire semblent jouer un rôle clé dans l'histoire naturelle du RA. En particulier, des données récentes mettent en évidence l'action centrale des plaquettes (138). Ces

dernières, à l'état d'adhésion, ont été mises en évidence à la surface de valves sténosées (139). Il a été également démontré qu'un *shear stress* important, comme il existe au contact de la valve aortique au cours du RA, induit une activation plaquettaire et la libération de TGF- β par les plaquettes, qui participe à la dysfonction endothéliale et favorise l'adhésion des plaquettes (140). Les plaquettes adhérentes à la valve exercent également un effet paracrine sur le tissu interstitiel valvulaire qui participe à la physiopathologie du RA via la sécrétion de différents médiateurs comme le TGF- β , le stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), l'axe ADP / autotaxin (ATX) / acide lysophosphatidique (LPA), le Dickkopf-1 (DKK-1) et la sérotonine (140).

Le vWF, autre acteur majeur de l'hémostase primaire, joue également un rôle pivot dans le développement du RA. Le vWF est une large glycoprotéine multimérique de 270 kDa constituée d'une répétition de dimères liés par des ponts disulphides. Il est synthétisé dans les cellules endothéliales et les mégacaryocytes, stocké dans les corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales et les granules α des plaquettes, et sécrété dans le plasma après stimulation de ces cellules dans diverses situations physiologiques ou pathologiques (141). Après sécrétion dans le plasma, le clivage du propeptide entraîne la libération de multimères de haut poids moléculaire de forme repliée qui prennent une forme allongée dans la circulation sanguine sous l'effet des forces biomécaniques liées au flux. Cette élongation expose les domaines fonctionnels de chaque monomère qui leur permet de jouer leur rôle dans les fonctions de liaison et qui mène à leur clivage physiologique par une métalloprotéase spécifique appelée a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type I repeats-13 (ADAMTS13). Une fois clivé, le vWF se fixe à des structures sous-endothéliales comme le collagène d'une part et au récepteur plaquettaire Gp Ib-V-IX d'autre part pour permettre l'adhésion plaquettaire. Il peut également jouer le rôle de pont entre les plaquettes en se fixant à la Gp IIb-IIIa dans le cadre de l'agrégation plaquettaire. L'importance du vWF dans l'hémostase est illustré par le syndrome de Willebrand. Il s'agit d'une maladie hémorragique

causée par une quantité insuffisante ou une qualité anormale de vWF à l'origine d'un processus d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaire anormal (142).

Au cours du RA, l'implication du vWF est principalement connue dans le cadre du syndrome de Heyde. Il s'agit d'un syndrome de Willebrand acquis au cours duquel se développent des angiodyplasies gastro-intestinales chez des patients avec RA sévère (142). Le flux sanguin turbulent qui existe au passage d'une valve sténosée est à l'origine d'un intense *shear stress* menant au déploiement et au clivage anormalement important des multimères de haut poids moléculaire du vWF qui apparaît donc en quantité diminuée.

Enfin, plusieurs travaux sont en faveur de la participation active du vWF dans la physiopathologie du RA via sa participation à la dysfonction des VEC et à la calcification valvulaire (143,144).

3) Le rôle de l'hémostase primaire après TAVI

Plusieurs études ont évalué le rôle des plaquettes dans la régulation de la balance hémostatique après TAVI. Une thrombopénie, définie par un compte plaquettaire inférieur à 150 G/L, survient chez 40 à 70% des patients après TAVI (9,10) et est associée à une augmentation du risque de mortalité (10), d'AVC (12) et de survenue d'une HALT au scanner cardiaque, marqueur de SLT (11). Les données récentes du large registre japonais OCEAN-TAVI ont mis en évidence qu'une thrombopénie post-TAVI était un facteur prédictif majeur d'événements hémorragiques et de décès (13). De plus, une thrombopénie chronique préexistante à la procédure a été corrélée avec une augmentation du risque de complications après TAVI (145). Les déterminants de la thrombopénie post-TAVI ne sont pas encore complètement compris mais la normalisation rapide du nombre de plaquettes dans les jours qui suivent l'intervention suggère qu'il s'agit d'une consommation plaquettaire en lien avec leur activation induite par le *shear stress* ainsi que leur agrégation et leur interaction avec les autres plaquettes et les constituants de la valve bioprothétique. Sans que cette relation ne soit

expliquée au plan physiopathologique, il a aussi été précédemment observé une association entre la thrombopénie post-TAVI et l'utilisation de valves expansibles par ballonnet (146).

Concernant le vWF, notre équipe ainsi que d'autres travaux ont précédemment démontré que le remplacement de la valve aortique permettait une correction rapide des troubles de l'hémostase primaires secondaires aux défauts de ses multimères de haut poids moléculaire (147,148). En présence d'une fuite paravalvulaire significative, il existe un *shear stress* persistant après TAVI à l'origine d'un entretien des défauts de multimères de haut poids moléculaire du vWF. Dans cette situation, nous avons démontré que le closure time-ADP (CT-ADP), un paramètre mesuré après TAVI comme un reflet des défauts de multimères de haut poids moléculaire du vWF, était un facteur prédictif majeur de l'existence d'une fuite paravalvulaire mais également du risque d'événement hémorragique et ischémique (16,149,150).

4) Le volume plaquettaire moyen

a) Généralités

Chez un même individu, les plaquettes sont hétérogènes en taille et en densité (15). Le volume plaquettaire moyen (MPV) est le paramètre d'analyse de la taille des plaquettes le plus couramment utilisé. Sa mesure est automatisée et se fait lors d'une numération-formule sanguine classique. Deux principales méthodes existent pour déterminer le MPV : la mesure d'impédance et la mesure de la densité optique (151,152). La plupart des automates d'hématologie utilisent la mesure d'impédance qui permet une estimation précise du volume des particules mais qui peut se retrouver biaisée si des fragments cellulaires ou de petites hématies sont pris en compte comme des plaquettes car apparaissent dans leur gamme de taille. La mesure de la densité optique permet de s'affranchir de cette limite car elle évalue la taille, la structure et la granulation des particules. Sa limite est qu'elle est faussée en cas de dégranulation des plaquettes. A l'aide des mesures effectuées par ces deux techniques, chaque constructeur a mis au point un algorithme qui permet de calculer un MPV. Il en résulte

que la méthode de mesure du MPV n'est pas standardisée et peut varier selon celle qui est utilisée. Les valeurs habituellement obtenues varient ainsi entre 7 et 12 fL (151).

D'un point de vue biologique, les plaquettes larges avec un haut MPV sont métaboliquement et enzymatiquement plus actives (153) et ont donc un potentiel pro-thrombotique plus important (154). Les haut MPV ont aussi été corrélés à d'autres marqueurs de la réactivité plaquettaire tels que l'augmentation des paramètres d'agrégation plaquettaire, de synthèse du thromboxane A₂, de libération de β -thromboglobuline et de l'expression des différentes glycoprotéines d'adhésion (155).

Un haut MPV est également associé à un temps de saignement plus faible en lien avec l'augmentation de la réactivité plaquettaire dont il témoigne, les plaquettes étant plus prompts à adhérer, s'activer et s'agréger (14). A l'inverse, un faible MPV a été associé à des épistaxis récidivantes (156) et à une activité plus forte du purpura d'Henoch-Schonlein (157).

b) Le volume plaquettaire moyen en pathologie cardiovasculaire

Une élévation du MPV a été notée chez les patients avec diabète (158), hypertension artérielle (159), hypercholestérolémie (160), tabagiques (161) et obèses (162). Cette corrélation suggère un mécanisme commun par lequel la taille des plaquettes augmente le risque thrombotique simultanément au risque cardiovasculaire global. En ce sens, une méta-analyse de 24 études incluant plus de 6000 patients a démontré que l'élévation du MPV était associée à un risque cardiovasculaire accru (15). En effet, les auteurs ont observé que les patients ayant présenté un infarctus du myocarde avaient un MPV significativement plus élevé que ceux n'en ayant pas eu. De plus, un MPV augmenté était associé à une mortalité plus importante après infarctus du myocarde et un taux de resténose plus important après angioplastie coronaire. De manière intéressante, il a également été suggéré que le MPV pouvait guider le traitement antithrombotique lors d'une intervention coronaire percutanée pour infarctus du myocarde car seuls les patients avec MPV élevé avaient une réduction de mortalité induite par l'utilisation d'abciximab (163).

Les mécanismes par lesquels le MPV pourrait influencer les événements cardiovasculaires ne sont pas complètement élucidés pour le moment mais plusieurs hypothèses sont proposées. Les plaquettes larges sont métaboliquement et enzymatiquement plus réactives que les plaquettes plus petites car elles contiennent plus de matériel prothrombotique comme le thromboxane A₂ ou les granules alpha (164), et expriment d'avantage la Gp IIb-IIIa (154,165). *In vitro*, les plaquettes larges ont un taux d'agrégation plus important en présence d'ADP (166) et une inhibition de leur agrégation plus modeste en présence de prostacycline (167). Elles possèdent également une concentration plus importante de platelet-derived growth factor (PDGF), un facteur chémoattractif et mitogénique qui participe à la prolifération néointimale et pourrait donc expliquer en partie le taux de resténose plus important en cas de haut MPV (168). Enfin, les plaquettes larges sont plus souvent réticulées, ce qui est un facteur prédictif indépendant de mauvaise réponse à la bithérapie anti-agrégante plaquettaire (169).

La régulation de la taille des plaquettes est multifactorielle et déterminée à la fois durant la mégacaryopoïèse et la thrombopoïèse, sans nécessairement être corrélée avec l'âge des plaquettes (170). Le MPV semble influencé par les taux circulants de thrombopoïétine et d'interleukine-6, deux cytokines qui régulent également la ploïdie des mégacaryocytes et le nombre de plaquettes (14,171,172). Cependant, la relation entre le MPV et le nombre de plaquettes n'est pas clairement démontrée : plusieurs études ont observé une association entre l'augmentation du MPV et la baisse du nombre de plaquettes (163,173,174) avec pour hypothèse un mécanisme de régulation de la masse plaquettaire totale en cas de thrombopénie mais un autre travail a démontré que la stimulation de la thrombopoïèse induisait à la fois une augmentation de MPV et du nombre de plaquettes (175). De plus, le taux de plaquettes ne présente aucune association significative avec le risque d'événement cardiovasculaire, contrairement au MPV y compris après ajustement sur le compte plaquettaire (15). Des analyses génétiques ont par ailleurs identifié des variants génétiques impliqués dans la régulation du MPV (176,177).

Le volume plaquettaire moyen au cours du rétrécissement aortique

Étant donné l'impact du RA sur la physiologie plaquettaire décrit précédemment, plusieurs travaux se sont intéressés à l'impact du RA sur le MPV. Une augmentation du MPV au cours du RA a ainsi été observé dans plusieurs études et une corrélation entre le MPV et le gradient moyen transaortique, reflet de la sévérité de la pathologie valvulaire, a été démontrée (178,179). L'activation plaquettaire induite par le *shear stress* est une des explications à l'augmentation du MPV en cas de RA. Cependant, le MPV est également augmenté dès le stade de sclérose aortique (180), définie par une augmentation de l'épaisseur valvulaire sans sténose significative, suggérant que la dysfonction endothéliale valvulaire présente aux stades précoces de l'histoire naturelle du RA pourrait engendrer un début d'activation plaquettaire et donc commencer à majorer le MPV. De manière concordante avec cette hypothèse, une étude a montré que le MPV était aussi augmenté chez les patients avec bicuspidie aortique sans dysfonction valvulaire en comparaison avec des sujets contrôles sains (181).

c) Le volume plaquettaire moyen dans le TAVI

Les données concernant le MPV chez les patients bénéficiant d'un TAVI sont rares et contradictoires. On peut retenir principalement six études :

- En 2012, Gu et al ont analysé l'évolution du MPV chez 33 patients bénéficiant d'un TAVI (182). Ils ont observé une diminution progressive du MPV après TAVI avec une cinétique partant de 8.8 ± 1.1 fL en pré-TAVI à 8.1 ± 1.2 fL à la sortie, 8.0 ± 1.2 fL à 1 mois et 7.9 ± 1.0 fL à 4 mois, suggérant une diminution progressive de la réactivité plaquettaire secondaire au traitement de la pathologie aortique ;
- En 2013, Magri et al avaient pour objectif d'étudier en quoi le MPV était un facteur prédictif de complications vasculaires et hémorragiques après un TAVI par voie fémorale (183). L'analyse rétrospective d'une cohorte de 330 patients a révélé que le MPV était un facteur prédictif indépendant de la survenue dans les 30 jours suivant le TAVI d'un critère composite associant mortalité toute cause, AVC, saignement

menaçant le pronostic vital, complication vasculaire majeure, insuffisance rénale aigue, obstruction coronaire nécessitant une intervention urgente et dysfonction valvulaire nécessitant une ré-intervention. Le MPV était également indépendamment associé aux complications vasculaires et aux saignements menaçant le pronostic vital à 30 jours pris isolément, de manière indépendante des traitements antiplaquettaires, de l'hémoglobine et du taux de plaquettes pré-TAVI. Le seuil de 10.75 fL de MPV a été avancé par les auteurs comme la limite au-dessous de laquelle le risque de complications vasculaires et hémorragiques augmente. Il faut souligner le caractère rétrospectif de cette étude ainsi que la non prise en compte des troubles de l'hémostase primaire mesuré par CT-ADP avant la procédure ;

- En 2015, Mitrosz et al ont analysé les déterminants de la chute des plaquettes qui suit un TAVI (184). Ils ont observé une corrélation inverse entre la diminution du nombre de plaquettes et l'augmentation du MPV ($r = -0.37$, $p = 0.046$) ;
- En 2015, Huczek et al ont évalué le pouvoir prédictif de différents indices plaquettaires, tels que le nombre de plaquettes, le MPV, l'indice de distribution plaquettaire et le plateletcrit mesuré chez 110 patients la veille du TAVI, sur la survenue des saignements intra-hospitaliers après la procédure (185). Dans cette étude, le MPV était le seul indice associé significativement au risque de saignement intra-hospitalier de toute sévérité, mais également au risque de saignement majeur et menaçant le pronostic vital, et au besoin en transfusion. Dans l'analyse multivariée, un haut MPV défini par une valeur >10.6 fL était associé à une augmentation du risque de présenter un saignement intra-hospitalier de toute sévérité [odds ratio (OR) 4.08, intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 1.66-10.07, $p=0.0022$], un saignement majeur et menaçant le pronostic vital (OR 10.76, IC 95% 3.05-38, $p=0.0002$) et une transfusion (OR 4.11, IC 95% 1.71-9.86, $p=0.0016$) ;
- En 2015, Özen et al ont mesuré l'impact du TAVI sur l'évolution du MPV avant puis dans les 6 mois suivant la procédure sur une population de 100 patients avec RA serré (186). Alors qu'il n'y avait pas de modification significative du MPV à court terme après

TAVI, les auteurs ont observé une diminution significative du MPV à 1 mois et 6 mois post-procédure : MPV moyen de 10.7 ± 0.8 fL la veille du TAVI, 10.5 ± 0.8 fL à J1, 10.5 ± 1.3 fL à la sortie d'hospitalisation, 10.3 ± 1.0 fL à 1 mois et 10.4 ± 1.0 fL à 6 mois ;

- En 2021, Komosa et al ont comparé l'évolution de différents indices de fonction plaquettaire (nombre de plaquettes, indice de distribution plaquettaire, MPV, rapport MPV/nombre de plaquettes, niveau de peroxydation des lipides plaquettaires) entre 12 patients bénéficiant d'un remplacement valvulaire aortique chirurgical et 12 patients bénéficiant d'un TAVI (187). Globalement, le remplacement valvulaire aortique chirurgical était associé à une activation plaquettaire plus importante que le TAVI reflétée par une augmentation de niveau de peroxydation des lipides plaquettaires plus importante. En revanche, l'évolution du MPV ne différait pas significativement après ces deux procédures bien que le MPV de base était légèrement plus important dans le groupe TAVI que dans le groupe chirurgie (8.83 ± 0.91 vs 8.62 ± 1.04 respectivement, $p=0.04$).

En résumé, ces six études ont apporté des éléments importants sur l'évolution du MPV chez des patients traités par TAVI pour RA. Cependant, la question du pouvoir prédictif du MPV mesuré avant la procédure sur le risque d'événements hémorragiques et vasculaires survenant après TAVI n'est pas résolue et les données disponibles sont rares, contradictoires et reposent sur des études de faibles effectifs.

IV. Rationnel et objectifs de l'étude

Les événements hémorragiques sont une des plus fréquentes complications après TAVI et exercent un impact négatif sur le pronostic des patients. L'amélioration du matériel utilisé lors de cette intervention ainsi que l'optimisation du traitement anti-thrombotique administré après la procédure pour équilibrer la balance entre le risque ischémique et le risque hémorragique ont permis de diminuer la survenue de saignements après l'intervention. Afin d'apprécier le plus précisément possible cette balance, il est important de disposer de marqueurs du risque hémorragique et du risque ischémique. L'un d'entre eux pourrait être le MPV qui a déjà démontré par le passé son pouvoir prédictif des événements ischémiques dans plusieurs pathologies cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, le syndrome coronaire chronique ou les AVC. Certaines études suggèrent qu'il pourrait être également un marqueur du risque de complications vasculaires et hémorragiques post-TAVI. Cependant, ces études sont rares, ont porté sur de faibles effectifs et ont été marquées par des résultats contradictoires.

L'objectif principal de cette étude était ainsi d'évaluer l'association entre le MPV mesuré avant le TAVI et les complications hémorragiques survenant après la procédure.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser le pouvoir prédictif du MPV mesuré avant l'intervention avec la mortalité et les événements ischémiques post-TAVI, ainsi que de rechercher les déterminants du MPV chez des patients bénéficiant d'une telle procédure.

MÉTHODES

I. Population de l'étude

1) Critères d'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient des adultes d'un âge ≥ 18 ans atteints d'un RA serré diagnostiqué en accord avec les recommandations actuelles (5) et qui ont été traités par TAVI entre février 2010 et mai 2019 dans notre établissement (Nouvel Hôpital Civil, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, France).

2) Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient le refus du patient de participer à l'étude et l'absence de valeur disponible du MPV pré-procédure.

II. Plan expérimental de l'étude

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, monocentrique, avec inclusion prospective des participants dans le registre et analyse rétrospective des événements au suivi.

2) Caractéristiques de la procédure

Tous les patients inclus ont bénéficié d'un TAVI. Les procédures ont été effectuées par une équipe comprenant deux cardiologues interventionnels expérimentés, un médecin anesthésiste, une infirmière anesthésiste et trois intervenants paramédicaux spécialisés en cardiologie interventionnelle. En accord avec les recommandations (5,6) et pratiques actuelles, la procédure a suivi les étapes suivantes :

- Cathétérisme sous contrôle échographique par un introducteur de 6 ou 7F du site d'accès secondaire (artère fémorale controlatérale au site d'accès principal ou artère radiale pour les procédures par voies fémorales). Cet abord permet la réalisation des angiographies de repérage au niveau de l'aorte ascendante et le contrôle angiographique final de l'axe ilio-fémoral controlatéral en cross-over en fin de procédure ;
- Cathétérisme sous contrôle échographique de la veine fémorale du côté du site d'accès secondaire permettant la mise en place d'une sonde de stimulation temporaire à l'apex du ventricule droit ;
- Cathétérisme sous contrôle échographique du site d'accès principal avec mise en place du dispositif de fermeture percutanée en « pré-closing » (Progflide®) et d'un introducteur de 14 à 22F ;
- Franchissement de la valve aortique par un guide ;
- Dans certains cas, laissés à l'appréciation de l'opérateur, réalisation d'une valvuloplastie au ballon sous stimulation ventriculaire rapide dite pré-dilatation ;
- Introduction du cathéter sur lequel la bioprothèse valvulaire est sertie et placement de la valve au niveau de l'anneau aortique ;
- Largage de la valve sous stimulation ventriculaire rapide ;
- Réalisation d'une post-dilatation selon les cas laissés à l'appréciation de l'opérateur ;
- Évaluation multimodale du bon positionnement et du bon fonctionnement de la bioprothèse, et recherche d'une insuffisance aortique para-prothétique significative par mesure des paramètres hémodynamiques, contrôle échographique et angiographique ;
- Fermeture du site d'accès principal par le dispositif de fermeture mis en place en début de procédure après contrôle angiographique en cross-over de l'intégrité de l'axe vasculaire aorto-iliaque ;

- Fermeture du site d'accès secondaire par compression manuelle ou mise en place d'un dispositif de fermeture (Angioseal®, Femoseal®, TR-Band®) ;
- Retrait de la sonde de stimulation si aucun trouble de la conduction cardiaque n'a été observé pendant la procédure.

La technique anesthésique correspondait à une anesthésie locale par Lidocaïne administrée par voie sous-cutanée (dose maximale de 4 mg/kg) associée à une sédation par Remifentanil (dose initiale de 0.025 µg/kg/min, dose maximale de 0.2 µg/kg/min).

Les bioprothèses suivantes ont été utilisées dans notre étude :

- Les valves expandables par ballonnet Edwards SAPIEN XT et Edwards SAPIEN 3 (Edwards Life sciences LLC, Irvine, CA) ;
- Les valves auto-expandables CoreValve Evolute-R et Evolut Pro (Medtronic CV, Minneapolis, MN), et ACURATE Neo (Boston Scientific, Marlborough, MA).

Le choix du type de valve était laissé à l'appréciation de l'opérateur référent en fonction des caractéristiques cliniques et anatomiques du patient.

3) Traitement anti-thrombotique

La gestion du traitement anti-thrombotique s'est faite en accord avec les recommandations en vigueur au moment de la prise en charge des patients (65,66,69).

Avant la procédure, tous les patients recevaient de l'aspirine (75 à 160 mg) et du clopidogrel (dose de charge 300 mg) sauf les patients sous traitement anti-coagulant chez qui l'aspirine seule était administrée.

Pendant la procédure, de l'héparine non fractionnée était administrée à raison 100 UI/kg puis la quantité suffisante pour atteindre un ACT de 250 à 350 secondes. A la fin de la procédure, l'héparine était antagonisé par du sulfate de protamine (100 UI/kg).

Après l'intervention, les patients bénéficiaient d'une bithérapie anti-agrégante plaquettaire par aspirine et clopidogrel pendant trois mois, puis d'une monothérapie par aspirine seule au long cours. Chez les patients avec indication d'un traitement anti-coagulant au long cours, seul l'aspirine était administrée.

III. Recueil des données

A leur inclusion, les caractéristiques de base des patients ont été recueillies à partir de leurs dossiers médicaux informatisés et entrées dans une base de données anonymisée et validée par le comité d'éthique. Les événements survenus en cours d'hospitalisation ont également été recueillis à partir des dossiers médicaux informatisés. L'étude a été approuvée par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, numéro 911262). Le protocole de l'étude a été conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1975.

1) Données cliniques

Les données cliniques suivantes ont été collectées pour tous les patients inclus dans l'étude :

- Âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), surface corporelle ;
- Facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme ;
- Antécédents cardiovasculaires : maladie coronaire, fibrillation atriale (FA), insuffisance cardiaque, implantation de pacemaker, AVC, maladie vasculaire périphérique ;
- Antécédents médicaux non-cardiovasculaires : maladie rénale chronique (définie par un taux de créatinine sérique $>150 \mu\text{mol/L}$), bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), cancer ;
- Les scores de risque : EuroScore I, EuroScore II, STS score ;
- Le traitement antithrombotique : aspirine, clopidogrel, anticoagulant.

2) Données échocardiographiques

Tous les patients ont bénéficié d'une échocardiographie transthoracique avant le TAVI avec recueil des paramètres suivants : fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), masse ventriculaire gauche, diamètres télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche, gradient moyen transaortique, surface valvulaire aortique, pression artérielle pulmonaire systolique.

3) Données biologiques

Les données biologiques étaient recueillies à partir d'une prise de sang réalisé par ponction veineuse la veille du TAVI et acheminé immédiatement au laboratoire. Il s'agissait des paramètres suivants :

- La numération-formule sanguine permettant de collecter le taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes et le MPV (tube EDTA, technique impédance et densité optique en cytométrie en flux, XN Sysmex®) ;
- Le taux de créatinine (technique créatininase, Advia 2400, Siemens®) et l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule CKD-EPI ;
- Le taux de B-natriuretic peptide (BNP) (technique d'immunoanalyses, Centaur, Siemens®) ;
- Le CT-ADP (technique platelet function analyzer (PFA), Siemens®) ;
- Le taux de prothrombine (technique chromométrique).

Le CT-ADP et l'index de réactivité plaquettaire par la mesure de la vasodilator stimulated phosphoprotein (PRI-VASP) étaient également évalués le lendemain de la procédure.

Selon les données de la littérature sur le MPV dans les maladies cardiovasculaires, un seuil fréquemment observé pour différencier les MPV haut des MPV bas est 10 fL. Pour cette raison, nous avons divisé la population de l'étude en deux groupes selon le MPV mesuré la veille du TAVI : un MPV bas (L-MPV) était défini par un MPV ≤ 10 fL et un MPV haut était défini par un MPV > 10 fL.

4) Données procédurales

Les caractéristiques de la procédure correspondaient au type de voie d'abord (fémorale ou carotidienne), à la taille de l'introducteur utilisé au niveau du site d'accès principal, au recours ou non à une pré-dilatation, au type de bioprothèse valvulaire utilisée, au recours ou non à une post-dilatation.

5) Suivi

Lors du suivi, les patients étaient contactés par téléphone et le recueil des données a été effectué à l'aide d'un questionnaire standardisé permettant de conclure à la survenue ou non du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires. En cas d'impossibilité de contacter le patient, les données étaient collectées auprès du médecin traitant, du cardiologue traitant, de la personne de confiance ou à l'aide des rapports d'hospitalisation ayant eu lieu depuis l'inclusion.

IV. Critères de jugement

1) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de notre étude était la survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital dans la première année suivant le TAVI.

Les saignements majeurs et les saignements menaçant le pronostic vital étaient définis en accord avec la classification VARC-2 (98) :

- Saignement majeur : Tout saignement associé à une diminution de l'hémoglobine de 3 à 5 g/dL ou nécessitant la transfusion de 2 ou 3 culots de globules rouges ou nécessitant une hospitalisation ou une chirurgie, ou à l'origine de séquelles définitives,

et saignement ne répondant pas aux critères de saignement menaçant le pronostic vital ou fatal ;

- Saignement menaçant le pronostic vital ou fatal : Saignement fatal ou saignement d'un organe critique comme un saignement intra-crânien, intraspinal, intraoculaire ou péricardique nécessitant un drainage péricardique, ou intramusculaire avec syndrome compartimental ou saignement causant un choc hypovolémique ou une hypotension sévère nécessitant le recours à des traitements vasopresseurs ou à une chirurgie ou saignement à l'origine d'une diminution de l'hémoglobine d'au moins 5 g/dL ou nécessitant la transfusion d'au moins 4 culots de globules rouges.

2) Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survenue à 1 an après le TAVI d'un décès toute cause, d'un décès cardiovasculaire, d'un AVC ischémique, d'un infarctus du myocarde ;
- La survenue à 30 jours d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital, d'un saignement mineur, de la transfusion de plus de 2 culots de globules rouges ou d'une complication vasculaire au site d'accès.

Le décès cardiovasculaire était défini comme un décès résultant d'une mort subite, d'un infarctus du myocarde, d'un AVC, d'une insuffisance cardiaque ou de toute autre étiologie cardiovasculaire.

Un saignement mineur était défini comme tout saignement significatif cliniquement (par exemple un hématome au site d'accès) qui ne répond pas aux critères des saignements majeurs, menaçant le pronostic vital ou fatal.

Une complication vasculaire au site d'accès était définie, en accord avec la classification VARC-2 (98), comme toute lésion au site d'accès (dissection, sténose, perforation, rupture, fistule artério-veineuse, pseudo-anévrisme, hématome, lésion nerveuse irréversible, syndrome compartimental, échec de fermeture par dispositif percutané).

V. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées par la moyenne \pm la déviation standard et comparées selon les cas par un test paramétrique t de student ou par un test non-paramétrique de Mann-Whitney. Les variables qualitatives étaient exprimées par la valeur absolue de l'effectif et le pourcentage correspondant, et comparées par un test du chi-2 ou par un test exact de Fischer.

Le temps jusqu'à la survenue de l'événement était défini comme le temps entre le TAVI et la date de l'événement, avec censure des patients au décès, à la date de perdu de vue ou à la fin de l'étude. Des analyses de Kaplan-Meier ont été utilisés pour construire des courbes de survie jusqu'à la survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital après TAVI. Les comparaisons de cette survie ont été effectuées par des tests du log-rank. L'association entre de potentiels facteurs prédictifs (caractéristiques cliniques, biologiques, procédurales et post-procédurales) et le risque de survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la première année après TAVI a été analysée par le modèle de Fine et Gray (188). La mortalité toute cause était considérée comme un risque compétitif. Les variables avec un $p < 0.05$ lors de l'analyse univariée ont été incluses dans le modèle multivarié. Les résultats étaient présentés en sub-distribution hazard ratio (sHR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

Une analyse de sensibilité a été effectuée via une méthode de score de propension ajustant la prise d'un traitement anticoagulant et d'une bithérapie anti-agrégante plaquettaire post-TAVI entre les patients avec L-MPV et ceux avec H-MPV. Le modèle de score propension a été développé en utilisant une régression logistique avec le traitement anticoagulant et la bithérapie anti-agrégante plaquettaire comme co-variables. Un algorithme du plus proche voisin a été utilisé pour appairer les patients avec L-MPV et ceux avec H-MPV avec un ratio 1:1 et un caliper de 20% de l'écart-type du logit du score de propension.

Étant donné que les nouvelles générations de bioprothèses valvulaires (Sapien 3, Evolut-Pro et Acurate-Neo) permettent des taux de complications vasculaires plus faibles que les anciennes générations, une sous-analyse supplémentaire a porté uniquement sur les patients ayant bénéficié de ces bioprothèses de nouvelle génération.

Pour toutes les analyses, un $p < 0.05$ était considéré significatif. Les analyses statistiques ont été effectuées avec les logiciels suivants : JMP 13 software (SAS Institute, Cary, NC), GraphPad Prism (version 6.0 pour Mac, GraphPad Software, La Jolla California USA) et R (version du logiciel 3.6.3).

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de base des patients

Au total, 1125 patients ont bénéficié d'un TAVI pour RA serré entre février 2010 et mai 2019 dans notre institution (Nouvel Hôpital Civil, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, France). Le MPV avant la procédure n'étant pas disponible chez 14 patients, 1111 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, le MPV moyen était de 10.45 ± 1.03 fL. Ainsi, 398 patients (35.8%) avaient un L-MPV (MPV ≤ 10 fL) et 713 (64.2%) avaient un H-MPV (MPV > 10 fL) (Figure 7).

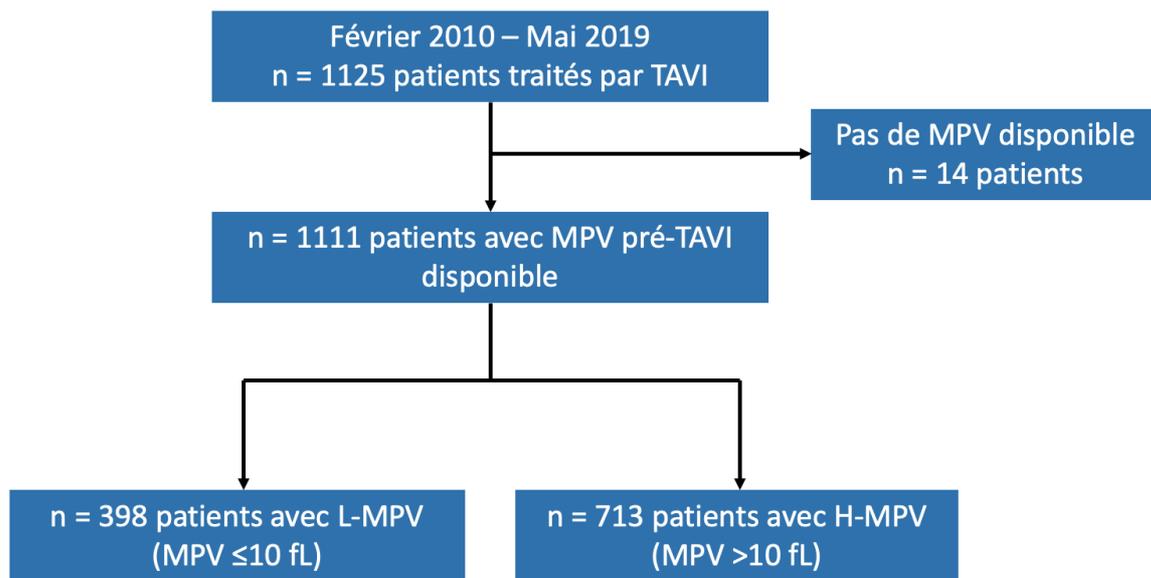


Figure 7. Flow-chart de l'étude.

H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; MPV, volume plaquettaire moyen ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané.

Les caractéristiques de base des patients étaient similaires à l'admission, à l'exception du taux de maladie rénale chronique qui était plus important chez les patients avec L-MPV en comparaison avec ceux avec H-MPV (15.8% vs 21.2%, $p = 0.03$) (Tableau 4).

Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant la FEVG pré-procédure et les paramètres échocardiographiques d'évaluation de la sévérité du RA (Tableau 4). En revanche, la masse ventriculaire gauche, le diamètre télédiastolique du ventricule gauche et le diamètre télésystolique du ventricule gauche étaient significativement plus faibles dans le groupe des patients avec L-MPV ($p < 0.05$ pour ces trois comparaisons).

Tableau 4. Caractéristiques de base des patients inclus dans l'étude.

Variables	MPV pré-TAVI		p
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Caractéristiques démographiques			
Âge – années	82.6 ± 7.2	83.0 ± 7.0	0.48
Sexe masculin – n (%)	181 (45.5)	326 (45.7)	0.94
IMC – kg/m ²	26.5 ± 5.3	27.1 ± 5.9	0.08
EuroSCORE 1 – %	18.4 ± 13.2	20.0 ± 14.1	0.053
EuroSCORE 2 – %	5.6 ± 7.3	6.0 ± 6.5	0.36
Score STS – %	6.5 ± 6.7	6.5 ± 5.3	0.93
Facteurs de risque cardiovasculaire			
Tabagisme actif – n (%)	14 (3.5)	27 (3.8)	0.82
Hypertension artérielle – n (%)	323 (81.1)	595 (83.5)	0.33
Dyslipidémie – n (%)	232 (58.5)	427 (59.9)	0.60
Diabète – n (%)	131 (32.9)	219 (30.7)	0.45
Antécédents			
Maladie coronaire – n (%)	201 (50.5)	331 (46.4)	0.67
Artériopathie périphérique – n (%)	108 (27.1)	187 (26.2)	0.74
Fibrillation atriale – n (%)	176 (44.2)	331 (46.4)	0.48
Insuffisance cardiaque – n (%)	169 (42.5)	322 (45.2)	0.40
Maladie rénale chronique – n (%)*	63 (15.8)	151 (21.2)	0.03
BPCO – n (%)	49 (12.3)	101 (14.2)	0.39
Cancer – n (%)	96 (24.1)	192 (26.9)	0.31
Paramètres échocardiographiques pré-TAVI			
FEVG, %	53.1 ± 14.7	52.5 ± 15.5	0.50
Masse VG, g/m ²	128 ± 35	138 ± 40	<0.001

DTDVG, mm	49.0 ± 8.4	50.8 ± 8.4	0.001
DTSVG, mm	33.4 ± 9.1	35.6 ± 10.0	<0.001
Gradient moyen transaortique, mmHg	46.6 ± 14.6	47.1 ± 14.7	0.58
SVAi, cm ² /m ²	0.76 ± 0.24	0.75 ± 0.24	0.44
PAP systolique, mmHg	40.7 ± 14.8	42.1 ± 14.4	0.15
Traitement anti-thrombotique pré-TAVI			
Bithérapie anti-agrégante plaquettaire – n (%)	99 (24.9)	159 (22.3)	0.32
Traitement anticoagulant – n (%)	152 (37.9)	304 (42.6)	0.14
Traitement anti-thrombotique à la sortie d'hospitalisation post-TAVI			
Aspirine – n (%)	360 (90.5)	665 (93.3)	0.09
Clopidogrel – n (%)	230 (57.8)	367 (51.5)	0.031
Bithérapie anti-agrégante plaquettaire – n (%)	223 (56.0)	364 (51.1)	0.091
Traitement anticoagulant – n (%)	165 (41.5)	342 (48.0)	0.041

En l'absence de mention contraire, les données sont exprimées en moyenne ± déviation standard.

* La maladie rénale chronique était définie par un taux de créatinine >150 µmol/L

Abréviations : BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; DTDVG, diamètre télédiastolique du ventricule gauche ; DTSVG, diamètre télésystolique du ventricule gauche ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; IMC, indice de masse corporelle ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; MPV, volume plaquettaire moyen ; PAP, pression artérielle pulmonaire ; SVAi, surface valvulaire aortique indexée ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané ; VG, ventricule gauche.

Le traitement anti-thrombotique pré-TAVI était également similaire entre les deux groupes, tout comme les caractéristiques procédurales (Tableau 5).

A la sortie d'hospitalisation, les patients avec L-MPV étaient moins fréquemment sous traitement anticoagulant (41.5% vs 48.0%, $p = 0.041$) et moins fréquemment sous clopidogrel (57.8% vs 51.5%, $p = 0.031$) que les patients avec H-MPV.

Tableau 5. Caractéristiques procédurales.

Variables	MPV pré-TAVI		p
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Voie fémorale	367 (92.2)	650 (91.2)	0.55
Voie carotidienne	17 (4.3)	36 (5.0)	0.56

Taille de l'introducteur			
14 F	219 (55.0)	407 (57.1)	0.44
16 F	68 (17.1)	140 (19.6)	0.27
18 F	91 (22.9)	131 (18.4)	0.14
20 F ou plus	18 (4.5)	27 (3.8)	0.82
Pré-dilatation au ballon			
Post-dilatation	34 (8.5)	43 (6.0)	0.11
Type de valve			
Sapien	47 (11.8)	87 (12.2)	0.47
CoreValve	240 (60.3)	429 (60.2)	0.95
Acurate	155 (38.9)	285 (40.0)	0.75
	2 (0.5)	1 (0.1)	0.29

Les données sont exprimées en n (%).

Abréviations : H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané.

Les patients avec L-MPV avaient, lors du bilan biologique pré-TAVI, un taux d'hémoglobine plus bas (11.9 ± 1.7 g/dL vs 12.1 ± 1.7 g/dL, $p = 0.016$) et un taux de BNP plus bas (532 ± 780 pg/mL vs 753 ± 996 pg/mL, $p < 0.001$) que les patients avec H-MPV. En revanche, leur taux de plaquettes était plus haut (249 ± 78 G/L vs 215 ± 69 G/L, $p < 0.001$) (Tableau 6).

Tableau 6. Données biologiques pré-TAVI.

Variables	MPV pré-TAVI		p
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Hémoglobine – g/dL	11.9 ± 1.7	12.1 ± 1.7	0.016
Plaquettes – G/L	249 ± 78	215 ± 69	<0.001
Rapport MPV / plaquettes	4.2 ± 1.5	5.8 ± 2.9	<0.001
Leucocytes – G/L	7.6 ± 2.4	7.5 ± 2.4	0.55
Créatinine – μmol/L	113 ± 64	121 ± 80	0.055
DFGe – mL/min	55 ± 21	53 ± 21	0.065
BNP – pg/mL	532 ± 780	753 ± 996	<0.001
CT-ADP	191 ± 81	189 ± 77	0.74
TP – %	81 ± 20	80 ± 19	0.59

Les données sont exprimées en moyenne \pm déviation standard.

Abréviations : BNP, B-natriuretic peptide ; CT-ADP, closure time adenosine diphosphate ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; MPV, volume plaquettaire moyen ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané ; TP, taux de prothrombine.

II. Impact du MPV pré-TAVI sur les événements après la procédure

Le taux de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital à 1 an était de 22.9% chez les patients avec L-MPV et de 17.7% chez les patients avec H-MPV ($p=0.034$) (Tableau 7, Figure 6). De plus, un L-MPV était significativement associé à un risque plus important de présenter dans les 30 premiers jours suivant le TAVI une complication vasculaire au site d'accès (36.2% vs 28.9%, $p = 0.012$), un saignement majeur précoce (15.6% vs 9.4%, $p<0.01$) et une transfusion de plus de 2 culots de globules rouges (23.9% vs 17.5%, $p = 0.01$) (Tableau 7). En revanche, le MPV pré-TAVI n'avait pas d'impact sur la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire et les événements thrombotiques (infarctus du myocarde et AVC) à 1 an ($p >0.05$ pour toutes ces variables).

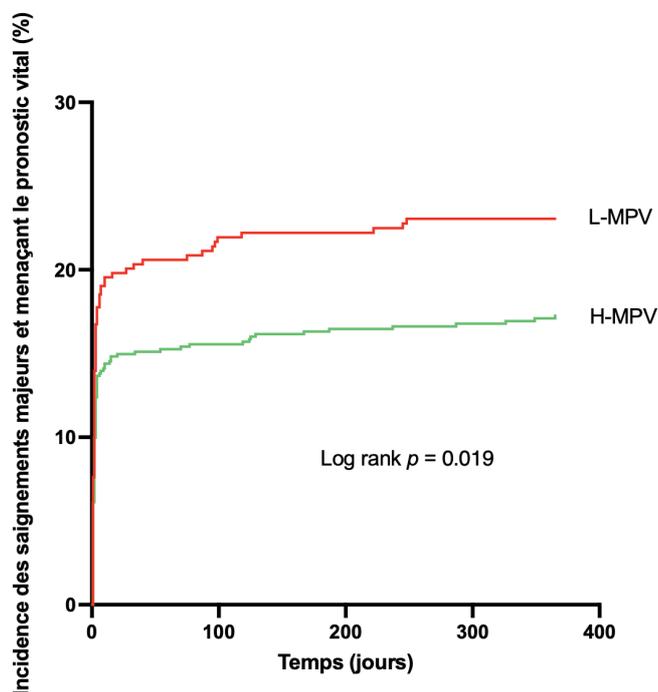


Figure 8. Impact du volume plaquettaire moyen sur la survenue de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la première année après TAVI.

Abréviations : H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; MPV, volume plaquettaire moyen.

Tableau 7. Événements au cours de la première année après le TAVI.

Variables	MPV pré-TAVI		p
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Évènements hémorragiques			
Saignement majeur et menaçant le pronostic vital <1 an	91 (22.9)	126 (17.7)	0.034
Saignement majeur et menaçant le pronostic vital <30 jours	82 (20.6)	115 (16.1)	0.057
Saignement majeur <30 jours	62 (15.6)	67 (9.4)	<0.01
Saignement majeur entre 30 jours et 1 an	21 (5.3)	30 (4.2)	0.41
Saignement menaçant le pronostic vital <30 jours	28 (7.0)	54 (7.6)	0.75
Saignement menaçant le pronostic vital entre 30 jours et 1 an	11 (2.8)	15 (2.1)	0.48
Transfusion de plus de 2 culots de globules rouges	95 (23.9)	125 (17.5)	0.01
Saignements mineurs	74 (18.6)	126 (17.7)	0.68
Complications vasculaires au site d'accès	144 (36.2)	206 (28.9)	0.012
Mortalité			
Mortalité toute cause	60 (15.1)	104 (14.6)	0.84
Mortalité cardiovasculaire	38 (9.5)	58 (8.1)	0.41
Évènements ischémiques			
Infarctus du myocarde	14 (3.5)	18 (2.5)	0.34
AVC	35 (8.8)	59 (8.3)	0.77

Les données sont exprimées en n (%).

Abréviations : AVC, accident vasculaire cérébral ; H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; MPV, volume plaquettaire moyen ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané.

En analyse multivariée, les variables suivantes étaient indépendamment associées à la survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital à 1 an (Tableau 8) :

- L'EuroSCORE 1 (sHR 1.01, IC 95% [1.00–1.03], p = 0.03) ;
- L'hémoglobine pré-TAVI (sHR 0.84, IC 95% [0.75–0.93], p = 0.001) ;
- Un L-MPV pré-TAVI (sHR 1.64, IC 95% [1.16–2.32], p = 0.005) ;
- Un CT-ADP post-TAVI >180 sec (sHR 2.71, IC 95% [1.87–3.95], p<0.001).

Tableau 8. Analyses univariée et multivariée des facteurs prédictifs de la survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la première année après TAVI.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée*	
	sHR (IC 95%)	p	sHR (IC 95%)	p
Age – années	1.02 (1.00 - 1.04)	0.03	1.02 (0.99 - 1.05)	0.17
Sexe masculin	0.68 (0.52 - 0.89)	0.004	0.88 (0.62 - 1.23)	0.45
IMC – kg/m ²	0.98 (0.96 - 1.01)	0.14		
IMC >30kg/m ²	1.01 (0.75 - 1.38)	0.93		
EuroSCORE 1 – %	1.01 (1.00 - 1.02)	0.002	1.01 (1.00 - 1.03)	0.03
EuroSCORE 2 – %	1.01 (1.00 - 1.03)	0.12		
STS score – %	1.03 (1.02 - 1.04)	<0.001	1.01 (0.98 - 1.03)	0.60
Tabagisme actif	0.87 (0.41 - 1.83)	0.70		
Hypertension artérielle	1.15 (0.80 - 1.66)	0.45		
Dyslipidémie	0.89 (0.68 - 1.16)	0.37		
Diabète	0.96 (0.72 - 1.27)	0.75		
Maladie coronaire	1.14 (0.88 - 1.49)	0.31		
Maladie vasculaire périphérique	0.94 (0.70 - 1.27)	0.69		
Fibrillation atriale	1.31 (1.01 - 1.71)	0.04	1.28 (0.80 - 2.04)	0.31
Insuffisance cardiaque	1.17 (0.90 - 1.52)	0.23		
Maladie rénale chronique	1.00 (0.70 - 1.38)	0.99		
BPCO	0.63 (0.39 - 0.97)	0.04	0.74 (0.42 - 1.27)	0.27
Cancer	1.17 (0.87 - 1.56)	0.30		
DAPT à l'admission	0.80 (0.58 - 1.11)	0.18		
Anticoagulant à l'admission	1.18 (0.91 - 1.54)	0.21		
Abord fémoral	0.98 (0.61 - 1.57)	0.92		
Abord carotidien	0.54 (0.24 - 1.21)	0.13		
Pré-dilatation	1.32 (0.83 - 2.10)	0.23		
Taille de la valve	0.97 (0.92 - 1.02)	0.18		
Taille de l'introducteur–F	1.04 (0.97 - 1.11)	0.31		
Valve Sapien	0.88 (0.68 - 1.15)	0.36		
Valve CoreValve	1.15 (0.89 - 1.50)	0.29		
Valve Acurate	2.00 (0.26 - 15.62)	0.51		
Post-dilatation	1.06 (0.71 - 1.58)	0.78		
Aspirine à la sortie [†]	0.48 (0.31 - 0.74)	<0.001		
Clopidogrel à la sortie	0.77 (0.59 - 1.00)	0.05		
DAPT à la sortie	0.73 (0.56 - 0.96)	0.02	0.65 (0.41 - 1.04)	0.07
Anticoagulant à la sortie	1.19 (0.91 - 1.55)	0.21		
Hémoglobine pré-TAVI – g/dL	0.80 (0.74 - 0.86)	<0.001	0.84 (0.75 - 0.93)	0.001
Plaquettes pré-TAVI par 100 G/L	1.00 (1.00 - 1.00)	0.03	0.78 (0.59 - 1.02)	0.07
MPV ≤10 fL pré-TAVI	1.33 (1.03 - 1.74)	0.03	1.64 (1.16 - 2.32)	0.005
Rapport MPV / plaquettes pré-TAVI	1.02 (0.99 - 1.07)	0.15		

Leucocytes pré-TAVI – G/L	0.97 (0.91 - 1.03)	0.33		
Créatinine pré-TAVI – µmol/L	1.00 (1.00 - 1.00)	0.82		
DFGe pré-TAVI – mL/min	0.99 (0.99 - 1.00)	0.08		
BNP pré-TAVI‡ – pg/mL	1.01 (1.00 - 1.03)	0.05		
TP pré-TAVI – %	1.00 (0.99 - 1.00)	0.50		
CT-ADP pré-TAVI – sec	1.00 (1.00 - 1.00)	0.09		
CT-ADP post-TAVI >180sec	2.68 (1.94 - 3.70)	<0.001	2.72 (1.87 - 3.95)	<0.001
PRI-VASP post-TAVI	0.99 (0.98 - 1.00)	0.10		

*Analyse via un modèle de Fine et Gray incluant les variables avec une valeur en univariée de $p < 0.05$.

† La variable « Aspirine à la sortie » n'a pas été incluse dans l'analyse multivariée en raison d'une colinéarité avec la variable « DAPT à la sortie »

‡ par 100 pg/mL

Abréviations : BNP, B-natriuretic peptide ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; CT-ADP, closure time adénosine diphosphate ; DAPT, bithérapie anti-agrégante plaquettaire ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; HR, hazard ratio ; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; MPV, volume plaquettaire moyen ; PRI-VASP, index de réactivité plaquettaire par la mesure de la vasodilator stimulated phosphoprotein ; sHR, sub-distribution hazard ratio ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané TP, temps de prothrombine.

Nous avons divisé la cohorte de patients en quatre sous-groupes selon la valeur du MPV pré-TAVI (seuil à 10 fL) et selon la valeur du CT-ADP post-TAVI (seuil à 180 sec). Le taux de saignement est le plus haut dans le sous-groupe de patients avec MPV pré-TAVI >10 fL et CT-ADP post-TAVI >180 sec (Figure 9).

Après appariement des patients via réalisation d'un score de propension, 389 patients avec L-MPV ont pu être comparés avec 389 patients avec H-MPV. L'impact du MPV pré-TAVI sur les saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital à 1 an après TAVI est confirmé après ajustement sur les variables « DAPT à la sortie » et « Anticoagulant à la sortie » (sHR: 1.34; IC 95% [0.98–1.84] ; $p = 0.07$) bien que la significativité statistique n'ait pas pu être atteinte en raison d'un échantillon de taille trop réduite (Tableau 9).

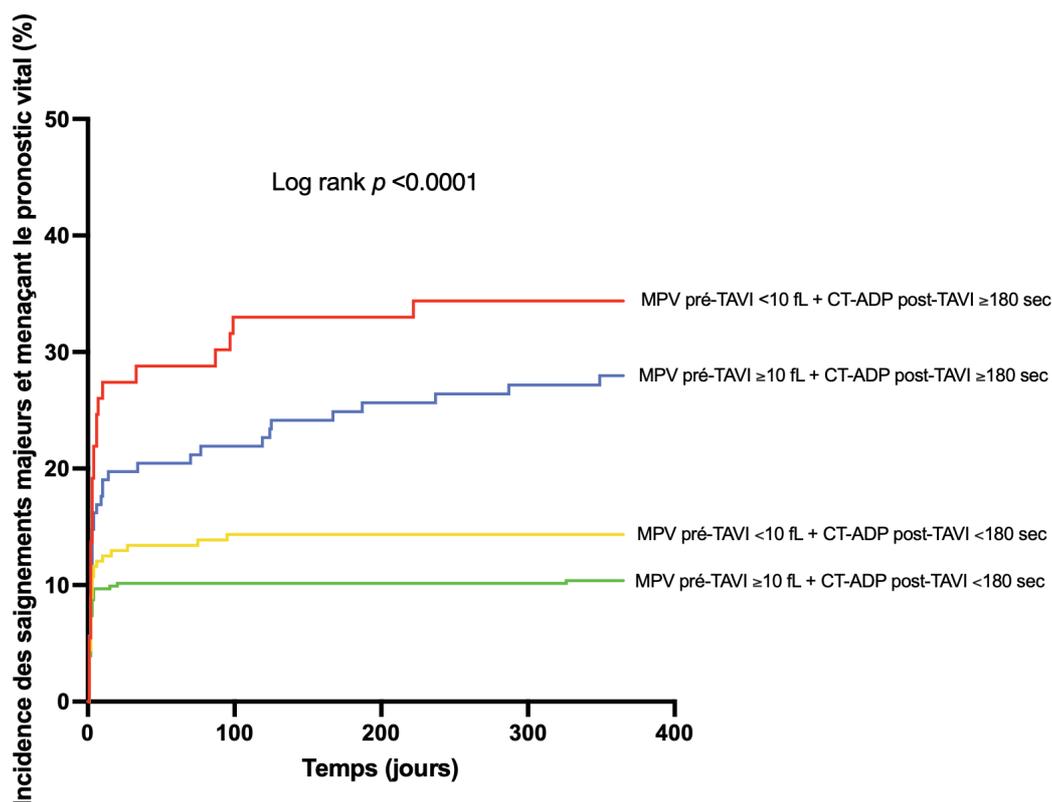


Figure 9. Impact du volume plaquettaire moyen pré-TAVI et du CT-ADP post-TAVI sur la survenue de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital au cours de la 1^{ère} année après TAVI.

Abréviations : CT-ADP, closure time adénosine diphosphate ; MPV, volume plaquettaire moyen ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané.

Tableau 9. Analyse de sensibilité évaluant l'association d'un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL et des saignements majeurs et menaçant le pronostic vital survenus au cours de la première année après le TAVI.

	Saignements majeurs et menaçant le pronostic vital à 1 an sHR (IC 95%)	<i>p</i>
MPV ≤ 10 fL		
Non ajusté	1.33 (1.03 - 1.74)	0.03
Ajusté*	1.34 (0.98 - 1.84)	0.07

* Ajustement sur les variables « DAPT à la sortie » et « Anticoagulant à la sortie ».

Abréviations : MPV, volume plaquettaire moyen.

Nous avons réalisé une sous-analyse complémentaire sur les 618 patients ayant bénéficié d'un TAVI avec des bioprothèses valvulaires de nouvelle génération (Sapien 3, Evolut-Pro and Accurate-Neo). Parmi eux, 217 (35.1%) patients avaient un L-MPV et 401 (64.9%) avaient un H-MPV. Bien que le taux de saignements majeurs précoces était significativement plus important chez les patients avec L-MPV en comparaison avec ceux avec H-MPV (15.7% vs 9.0% respectivement, $p = 0.022$), tout comme le taux de complications vasculaires au site d'accès (38.7% vs 29.0%, $p = 0.018$), la différence entre les deux groupes du taux de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital à 1 an après le TAVI n'a pas atteint la significativité statistique (22.1% vs 17.2% respectivement, $p = 0.27$) probablement du fait de l'effectif limité de cette comparaison (Tableau 10).

Tableau 10. Évènements durant la première année après TAVI dans le sous-groupe des patients traités avec une bioprothèse valvulaire de nouvelle génération (Sapien 3, Evolut-Pro et Accurate-Neo).

Variables	MPV pré-TAVI		<i>p</i>
	≤10 fL L-MPV (n = 217)	>10 fL H-MPV (n = 401)	
Évènements hémorragiques			
Saignement majeur et menaçant le pronostic vital <1 an	48 (22.1)	69 (17.2)	0.27
Saignement majeur et menaçant le pronostic vital <30 jours	43 (19.8)	61 (15.2)	0.26
Saignement majeur <30 jours	34 (15.7)	36 (9.0)	0.022
Saignement majeur entre 30 jours et 1 an	14 (6.5)	16 (4.0)	0.42
Saignement menaçant le pronostic vital <30 jours	14 (6.5)	28 (7.0)	0.94
Saignement menaçant le pronostic vital entre 30 jours et 1 an	4 (1.8)	6 (1.5)	0.90
Transfusion de plus de 2 culots de globules rouges	48 (22.1)	63 (15.7)	0.08
Saignements mineurs	41 (18.9)	74 (18.5)	0.96
Complications vasculaires au site d'accès	84 (38.7)	116 (29.0)	0.018
Mortalité			
Mortalité toute cause	30 (13.8)	46 (11.5)	0.64

Mortalité cardiovasculaire	18 (8.3)	15 (6.2)	0.44
Évènements ischémiques			
Infarctus du myocarde	8 (3.7)	11 (2.7)	0.52
AVC	16 (7.4)	28 (7.0)	0.86

Les données sont exprimées en n (%).

Abréviations : AVC, accident vasculaire cérébral ; H-MPV, volume plaquettaire moyen haut ; L-MPV, volume plaquettaire moyen bas ; MPV, volume plaquettaire moyen ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané.

III. Déterminants du volume plaquettaire moyen

En analyse univariée, les variables suivantes étaient significativement associées à la présence d'un L-MPV pré-TAVI : un antécédent de maladie rénale chronique, le taux d'hémoglobine pré-TAVI, le taux de plaquettes pré-TAVI et le taux de BNP pré-TAVI (Tableau 11). Aucun impact des paramètres échocardiographiques de sévérité du RA ni du CT-ADP pré-TAVI, marqueur des troubles de l'hémostase primaire en rapport avec les défauts de multimères de haut poids moléculaire du vWF, n'ont été observés.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendants d'un L-MPV pré-TAVI étaient les suivants (Tableau 11) :

- Le taux d'hémoglobine pré-TAVI (OR 0.91, IC 95% [0.83–1.00], $p = 0.045$) ;
- Le taux de plaquettes pré-TAVI (OR 1.93, IC 95% [1.58–2.36], $p < 0.001$) ;
- Le taux de BNP pré-TAVI (OR 0.97, IC 95% [0.95–0.99], $p = 0.001$).

Tableau 11. Analyses univariée et multivariée des facteurs prédictifs d'un L-MPV pré-TAVI.

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Age – années	0.99 (0.98 - 1.01)	0.47		
Sexe masculin	0.99 (0.77 - 1.27)	0.94		
IMC >30 kg/m ²	0.86 (0.64 - 1.16)	0.33		
EuroSCORE 1 – %	0.99 (0.98 - 1.00)	0.06		
EuroSCORE 2 – %	0.99 (0.97 - 1.01)	0.35		
STS score – %	1.00 (0.98 - 1.02)	0.93		

Tabagisme actif	0.93 (0.48 - 1.79)	0.82		
Hypertension artérielle	0.85 (0.62 - 1.18)	0.33		
Dyslipidémie	0.94 (0.73 - 1.20)	0.60		
Diabète	1.11 (0.85 - 1.44)	0.45		
Maladie coronaire	1.18 (0.92 - 1.51)	0.19		
Maladie vasculaire périphérique	1.05 (0.79 - 1.38)	0.74		
Fibrillation atriale	0.91 (0.72 - 1.17)	0.48		
Insuffisance cardiaque	0.90 (0.70 - 1.15)	0.40		
Maladie rénale chronique	0.70 (0.51 - 0.97)	0.03	0.83 (0.56 - 1.24)	0.36
BPCO	0.85 (0.59 - 1.23)	0.39		
Cancer	0.86 (0.65 - 1.14)	0.31		
DAPT à l'admission	1.16 (0.87 - 1.54)	0.33		
Anticoagulant à l'admission	0.83 (0.65 - 1.07)	0.14		
Hémoglobine – g/dL	0.91 (0.85 - 0.98)	0.02	0.91 (0.83 - 1.00)	0.04
Plaquettes par 100 G/L	1.90 (1.59 - 2.26)	<0.001	1.93 (1.58 - 2.36)	<0.001
Leucocytes – G/L	1.02 (0.97 - 0.98)	0.54		
Créatinine – µmol/L	1.00 (1.00 - 1.00)	0.09		
DFGe – mL/min	1.01 (1.00 - 1.01)	0.07		
BNP [†] – pg/mL	0.97 (0.95 - 0.99)	<0.001	0.97 (0.95 - 0.99)	<0.001
CT-ADP – sec	1.00 (1.00 - 1.00)	0.74		
TP – %	1.0 (1.00 - 1.00)	0.60		
FEVG – %	1.31 (0.58 - 2.95)	0.51		
Gradient moyen transaortique – mmHg	1.00 (0.99 - 1.01)	0.55		
Surface valvulaire aortique – cm ²	1.23 (0.73 - 2.07)	0.43		

[†] par 100 pg/mL

Abréviations : BNP, B-natriuretic peptide ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; CT-ADP, closure time adénosine diphosphate ; DAPT, bithérapie anti-agrégante plaquettaire ; DFGe, débit de filtration glomérulaire estimé ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; IC, intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; MPV, volume plaquettaire moyen ; OR, odds ratio ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané TP, temps de prothrombine.

DISCUSSION

Notre étude portant sur une cohorte de 1111 patients ayant bénéficié d'un TAVI avait pour objectif d'évaluer l'impact pronostic du MPV pré-TAVI sur les événements hémorragiques survenant au cours de la première année après la procédure. Les principaux résultats en sont les suivants (Figure 10) : (i) un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL est un facteur prédictif indépendant de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital à 1 an ; (ii) cet effet du MPV pré-TAVI est indépendant de l'étendu de l'inhibition plaquettaire par les antagonistes de P2Y12, mesurée par le PRI-VASP post-TAVI, et du défaut des multimères de haut poids moléculaire du vWF, mesuré par le CT-ADP post-TAVI ; (iii) nous n'avons pas noté d'impact du MPV pré-TAVI sur les événements thrombotiques après la procédure incluant les AVC et les infarctus du myocarde. Ainsi, nos données suggèrent que le MPV pré-TAVI est un facteur prédictif indépendant de complications hémorragiques post-TAVI, facile à mesurer, à faible coût et indépendant du traitement antithrombotique en cours et des troubles de l'hémostase primaire en lien avec le vWF.

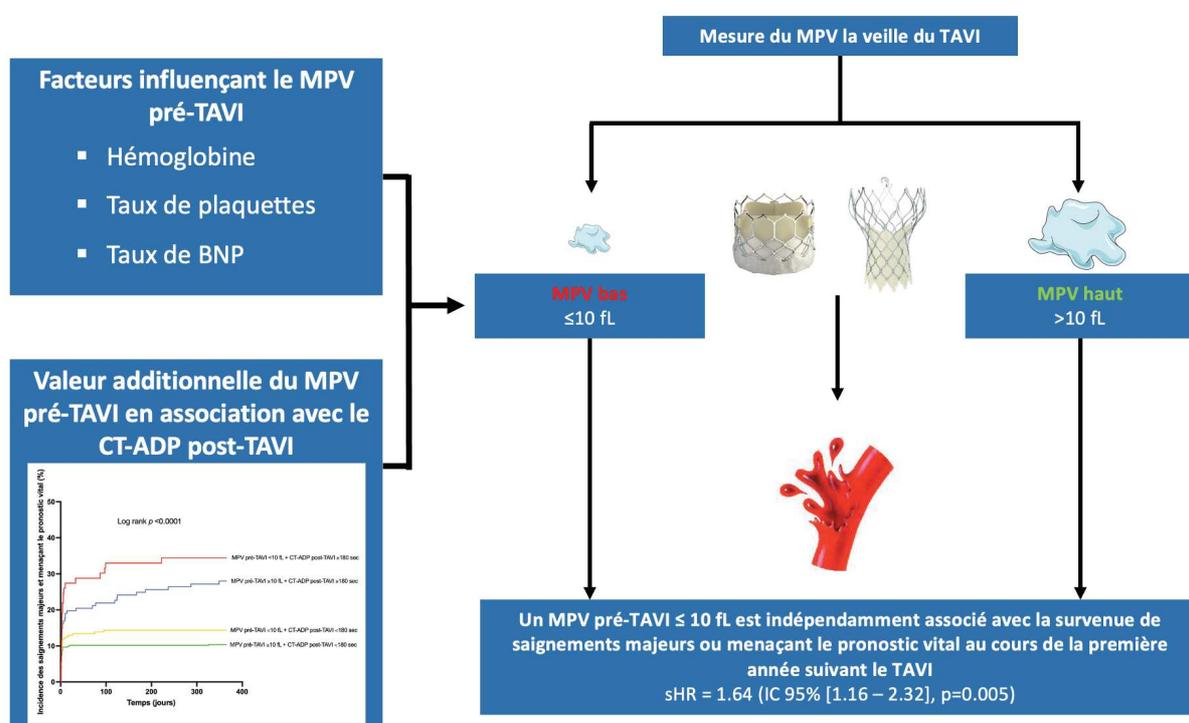


Figure 10. Illustration centrale résumant les principaux résultats de notre étude.

Abréviations : CT-ADP, closure time adénosine diphosphate ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; MPV, volume plaquettaire moyen ; SHR, subdistribution hazard ratio ; TAVI, remplacement valvulaire aortique percutané.

I. Rôle central des plaquettes dans l'hémostase primaire post-TAVI

L'impact des mécanismes physiopathologiques du RA sur les plaquettes et le vWF place l'hémostase primaire au centre de la régulation de la balance entre le risque ischémique et le risque hémorragique après TAVI.

Plusieurs travaux ont déjà démontré qu'une thrombopénie est fréquemment observée après TAVI (9,10) et associée à une augmentation du risque de décès (10), d'événements ischémiques (AVC (12) et thromboses subcliniques de bioprothèse (11)) et d'événements hémorragiques (13). Une thrombopénie chronique, déjà présente avant la procédure, est également un facteur de risque de complications après TAVI (145). Bien que la thrombopénie post-TAVI ne soit pas complètement comprise à l'heure actuelle, la rapide augmentation des plaquettes dans les jours qui suivent la procédure suggère un mécanisme de consommation plaquettaire en lien avec leur activation induite par le *shear stress* résultant du RA ainsi que leur agrégation et leur interaction avec les autres plaquettes et les constituants de la valve bioprothétique. Il existe aussi une association entre la survenue d'une thrombopénie post-TAVI et l'utilisation de valves expansibles par ballonnet (146).

Bien que notre étude n'était pas conçue pour étudier l'impact du RA sur le MPV, nous avons observé un MPV moyen pré-procédure de 10.45 ± 1.03 fL dans notre population de patients traités par TAVI pour RA qui est plus important que la plupart des valeurs retrouvées dans la littérature avec par exemple un MPV moyen de 9.24 ± 0.84 fL chez des patients avec infarctus du myocarde et de 8.48 ± 0.71 fL chez les sujets contrôles sans infarctus dans la méta-analyse de Chu et al, avec des méthodes de mesure du MPV similaires (15). Ces données vont dans le sens d'une activation plaquettaire induite par le RA et reflété par l'augmentation du MPV.

Étant donné son impact sur la régulation des risques hémorragique et ischémique post-TAVI, nous avons également pris en compte dans notre analyse l'importance des défauts en multimères de haut poids moléculaire du vWF. En effet, notre équipe a précédemment démontré que le CT-ADP, paramètre biologique utilisé comme reflet des défauts de multimères de haut poids moléculaire du vWF, était un facteur prédictif majeur du risque hémorragique et ischémique post-TAVI (16,149,150). Les multimères de haut poids moléculaire du vWF étant stockés notamment dans les granules α des plaquettes, une diminution du MPV pourrait être la conséquence de leur libération secondaire aux modifications de flux et à l'intense *shear stress* qui existe au contact de la valve aortique dans le RA.

Enfin, il semblait également indispensable d'analyser les événements hémorragiques et ischémiques post-TAVI dans notre cohorte en fonction de l'étendue de l'inhibition du P2Y12 obtenue par le traitement anti-agrégant plaquettaire. Les saignements après TAVI sont favorisés par l'environnement antithrombotique agressif péri-procédural qui a pour objectif de diminuer le risque de thrombose. Notre équipe a récemment démontré que l'étendue de l'inhibition du récepteur plaquettaire P2Y12 par le clopidogrel, qui dépend du caractère répondeur ou non du patient au clopidogrel, était un facteur prédictif majeur des saignements précoces après TAVI (111) mais également des événements ischémiques (121).

II. Un volume plaquettaire moyen bas, marqueur du risque hémorragique après TAVI

Contrairement à d'autres indices de réactivité plaquettaire qui nécessitent des méthodes coûteuses et chronophages, la mesure du MPV est simple, automatisée, à faible coût et possible en routine sur tout résultat de numération-formule sanguine (15,189,190). Étant donné le rôle pivot des plaquettes dans les mécanismes physiopathologiques de la thrombose, le MPV a été très étudié dans le contexte des maladies cardiovasculaires. Plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire comme le diabète, les dyslipidémies, l'obésité, le tabagisme actif

ou l'hypertension artérielle sont ainsi associées à une élévation du MPV (158–162). De plus, plusieurs travaux ont démontré qu'un MPV haut est un facteur prédictif d'événements cardiovasculaires incluant les infarctus du myocarde, les resténoses après intervention coronaire percutanée et les AVC (15,191,192). A l'inverse, des valeurs basses de MPV semblent associées à un risque hémorragique accru et ont été corrélées à des épistaxis récidivantes (156) ou encore à l'activité du purpura d'Henoch-Schonlein (157).

Ces études cliniques font écho aux données biologiques concernant le MPV. En effet, les plaquettes larges sont métaboliquement et enzymatiquement plus réactives car elles sont enrichies en matériel prothrombotique comme le thromboxane A₂ ou les granules alpha (164), et expriment d'avantage de glycoprotéines d'adhésion (154,165). *In vitro*, les plaquettes larges ont un taux d'agrégation plus important en présence d'ADP (166) et une inhibition de leur agrégation plus faible en présence de prostacycline (167). Les plaquettes plus larges sont également d'avantage réticulées et de ce fait ont une moins bonne réponse à la bithérapie anti-agrégante plaquettaire (169). En lien avec le caractère prothrombotique accru des plaquettes larges, la présence d'un MPV élevé a été associée à une diminution du temps de saignement (14).

Dans le contexte de TAVI, le MPV a été relativement peu étudié. En 2013, le travail de Magri et al avait étudié l'impact du MPV sur les complications vasculaires et hémorragiques après TAVI (183). Au sein d'une cohorte de 330 patients ayant bénéficié d'un TAVI par voie fémorale, le MPV était un facteur prédictif indépendant de la survenue à 30 jours du critère composite associant mortalité toute cause, AVC, saignement menaçant le pronostic vital, complication vasculaire majeure, insuffisance rénale aiguë, obstruction coronaire nécessitant une intervention urgente et dysfonction valvulaire nécessitant une ré-intervention. De manière intéressante, le MPV était aussi un facteur prédictif de complications vasculaires et de saignements menaçant le pronostic vital dans les 30 jours post-TAVI. Bien que les auteurs aient pris en compte dans leur analyse les traitements antiplaquettaires, l'hémoglobine et le taux de plaquettes pré-TAVI, on peut noter l'absence de données concernant la réponse aux inhibiteurs de P2Y₁₂ et les troubles de l'hémostase primaire en lien avec le vWF et mesurés

par CT-ADP avant la procédure. Il était donc difficile de conclure à un effet strictement indépendant du MPV sur les événements post-TAVI, en particulier sur les complications vasculaires et les complications hémorragiques.

Au contraire, une étude publiée en 2015 portant sur 110 patients ayant bénéficié d'un TAVI avait retrouvé qu'un MPV >10.6 fL était associé à une augmentation du risque de présenter un saignement intra-hospitalier de toute sévérité, un saignement majeur et menaçant le pronostic vital, et une transfusion (185).

Dans notre étude portant sur 1111 patients ayant bénéficié d'un TAVI par voie fémorale ou carotidienne, un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL était un facteur prédictif indépendant de saignements majeurs et menaçant le pronostic vital à 1 an après TAVI. Cet effet était indépendant de l'étendu de l'inhibition du récepteur P2Y12 par les thienopyridines et de l'amplitude des défauts en multimères de haut poids moléculaire du vWF.

Bien que la compréhension des mécanismes physiopathologiques expliquant que les MPV les plus faibles soient associés au risque hémorragique post-TAVI soit au-delà de l'objectif de notre étude, nos données permettent de proposer des hypothèses.

Comme nous l'avons vu, les plaquettes plus larges sont plus actives et contiennent plus de molécules prothrombotiques que des plaquettes petites (15). De plus, elles sont d'avantages réticulées et donc moins sensibles aux traitements anti-agrégants plaquettaire (169). Le risque hémorragique dans l'année suivant la procédure est augmenté chez les patients avec MPV pré-TAVI ≤ 10 fL dans notre étude, principalement du fait d'évènements survenant au cours des 30 premiers jours. Or, les saignements précoces après TAVI sont principalement le fait de complications vasculaires périprocédurales (8), ce qui fait écho également au nombre de ces complications plus important dans le groupe de patients avec MPV pré-TAVI ≤ 10 fL. Une lésion vasculaire expose les tissus sous-endothéliaux riches en facteurs prothrombotiques au flux sanguin, menant à une adhésion et une activation plaquettaire passant par des mécanismes dépendant du vWF et des glycoprotéines plaquettaire, et permettant d'initier la formation du clou plaquettaire indispensable à la fermeture de la lésion

et à l'arrêt du saignement. Une activation excessive de ce phénomène peut mener à des évènements thrombotiques mais, à l'inverse, il est possible que des plaquettes avec haut MPV, plus réactives que des plaquettes avec MPV bas, seraient plus efficace pour initier le phénomène de fermeture et de cicatrisation de la brèche vasculaire.

Il est intéressant de noter que, dans notre étude, cette action protectrice d'un haut MPV n'était pas contrebalancée par un excès d'évènements ischémiques après TAVI comme des infarctus du myocarde ou des AVC.

III. Déterminants du volume plaquettaire moyen

Plusieurs facteurs sont connus pour influencer le MPV : des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, obésité, diabète, tabagisme), des paramètres biologiques (taux de plaquettes) et des paramètres cliniques (insuffisance cardiaque) (15,193,194). Dans notre étude, nous avons retrouvé qu'un taux de plaquettes augmenté et des taux d'hémoglobine et de BNP diminués étaient des variables indépendamment associées à un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL.

La relation entre le MPV et le nombre de plaquette reste controversée. En situation physiologique, il semble exister une corrélation inverse entre le nombre de plaquettes et le MPV dans le but de réguler la masse plaquettaire totale en cas de diminution du nombre de plaquettes (163,173–175,190). Cependant, la stimulation de la thrombopoïèse dans des situations d'inflammation par exemple induit à la fois une augmentation du MPV et du nombre de plaquettes (175). De plus, aucune corrélation entre le nombre de plaquettes et le risque d'évènement cardiovasculaire n'a jamais été démontrée, contrairement au MPV y compris après ajustement sur le compte plaquettaire (15). Dans notre étude, l'augmentation du taux de plaquettes était indépendamment associée à un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL.

De manière intéressante, une élévation du taux d'hémoglobine pré-TAVI était un facteur « protecteur » d'un MPV ≤ 10 fL, résultat discordant avec une précédente étude qui

avait montré qu'une anémie, quelle qu'en soit la cause, s'accompagnait d'une élévation du MPV en comparaison avec des sujets contrôles (195).

De plus, nous avons observé qu'une élévation du BNP mesuré avant la procédure était associé à un haut MPV. De précédentes données de la littérature ont en effet démontré que l'insuffisance cardiaque s'accompagnait d'un certain degré d'activation plaquettaire secondaire à l'activation sympathique, aux facteurs hémodynamiques, aux modifications vasculaires, au stress oxydatif et à l'inflammation chronique qui se développent au cours de cette pathologie (194). De manière concordante avec cette notion, une dynamique de diminution significative du taux de BNP et du MPV a été décrite après TAVI comme un possible résultat de l'amélioration hémodynamique permise par cette procédure (182).

Enfin, il faut noter qu'une maladie rénale chronique était associée à un haut MPV pré-TAVI dans notre analyse univariée, sans atteindre la significativité statistique en analyse multivariée, probablement du fait d'un effectif limité. Des MPV augmentés ont en effet étaient précédemment décrits chez des patients suivis pour maladie rénale chronique (196,197).

IV. Implications cliniques

Les événements hémorragiques sont une des principales complications après TAVI. Les données de la littérature démontrent une fréquence de saignement majeur ou menaçant le pronostic vital d'environ 20% après cette procédure (8,104), concordant avec le taux de 19.5% observé dans notre cohorte. Les saignements précoces et tardifs après TAVI représentent des complications indépendamment associées à une augmentation de la mortalité toute cause (8,16,198).

Étant donné l'impact majeur des saignements sur le pronostic des patients, la recherche de marqueurs du risque hémorragique est impérative. Le CT-ADP, paramètre biologique reflet des troubles de l'hémostase primaire en lien avec l'axe du vWF secondaire au RA, a initialement fait l'objet d'une attention particulière car il a montré son pouvoir prédictif des événements hémorragiques après TAVI (16,148). Notre étude apporte de nouvelles données

concernant le MPV, paramètre biologique mesuré facilement lors de toute numération-formule sanguine et qui apparaît comme un facteur prédictif majeur du risque hémorragique post-TAVI, indépendamment du CT-ADP. De plus, la prise en compte simultanée du MPV pré-TAVI et du CT-ADP post-TAVI permet d'affiner l'évaluation du risque hémorragique en apportant une granulation supplémentaire dans l'estimation de ce risque qui apparaît le plus élevé en cas de MPV pré-TAVI ≤ 10 fL associé à un CT-ADP post-TAVI > 180 sec.

Le traitement anti-thrombotique optimal post-TAVI n'est pas encore définitivement arrêté. Les dernières données de la littérature tendent vers une désescalade de son intensité afin de réduire le risque hémorragique sans impacter le risque thrombotique (112,126). Néanmoins, étant donné l'élargissement progressif de ses indications, le TAVI concerne une population de patients de plus en plus hétérogène. L'évaluation précise de la balance entre le risque hémorragique et le risque ischémique est donc primordiale (7,199). Parmi d'autres candidats, le MPV pré-TAVI est un marqueur simple, mesuré facilement, automatiquement et à faible coût lors de toute numération-formule sanguin, et qui apporte des données supplémentaires dans l'évaluation multiparamétrique du risque hémorragique suivant un TAVI.

V. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites.

Premièrement, le caractère observationnel de l'analyse doit être souligné et ne permet donc pas de tirer des conclusions définitives sur le rôle physiopathologique des plaquettes activées dans les événements hémorragiques et les complications vasculaires post-TAVI. D'autres paramètres de la réactivité plaquettaire comme la P-selectine, la Gp-V, les microparticules libérées par les plaquettes, le growth differentiation factor 15 (GDF-15) n'ont pas été analysés dans cette étude. Le MPV pré-TAVI ne peut donc être vu que comme un marqueur du risque hémorragique après la procédure en attendant de futures investigations qui permettront potentiellement d'établir un lien physiopathologique entre une diminution du MPV et une

activation moins efficace de l'hémostase primaire post-TAVI favorisant les saignements et les complications vasculaires.

Deuxièmement, le seuil permettant de diviser notre cohorte en deux groupes de patients selon le MPV pré-TAVI dépend de la méthodologie de mesure du MPV utilisée par le laboratoire ainsi que du type d'anticoagulant utilisé dans le tube au moment du prélèvement. Un ancien travail avait observé une différence de 0.66 fL dans les valeurs de MPV mesurées en présence d'EDTA ou de citrate (200). De plus, les valeurs de MPV mesurées par différentes méthodes peuvent varier jusqu'à près de 18% (201). Bien que le caractère cliniquement significatif de ces différences puisse être discuté, il apparaît délicat de généraliser le seuil de 10 fL avancé dans notre étude à d'autres méthodes de mesure. On peut néanmoins souligner que ce seuil est très proche de celui proposé dans l'étude de Magri et al (183) et que ceux décrits dans de précédents travaux (15).

Enfin, l'évolution du MPV au cours et dans les suites de la procédure n'a pas été évaluée.

Nous ne pouvons donc pas conclure concernant l'effet du TAVI sur le MPV.

CONCLUSIONS

Le volume plaquettaire moyen est une mesure de la taille des plaquettes, simple et utilisée en pratique clinique courante. Le volume plaquettaire moyen pré-TAVI est un facteur prédictif indépendant de la survenue de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital dans l'année suivant l'intervention, y compris après ajustement sur l'étendue de l'inhibition du récepteur P2Y12 par les thiénopyridines et du défaut en multimères de haut poids moléculaire du facteur von Willebrand. Le volume plaquettaire moyen pré-TAVI peut donc être considéré comme un biomarqueur important du risque hémorragique après cette procédure.

VU

Strasbourg, le 31/05/2022

Le président du jury de thèse

Professeur de laun

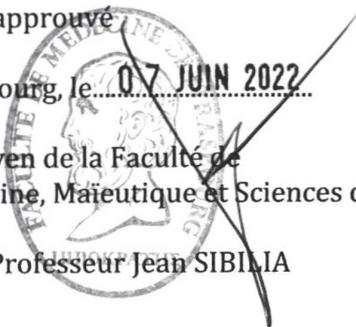


VU et approuvé

Strasbourg, le 07 JUIN 2022

Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



REFERENCES

1. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016;03;2:16006.
2. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162–72.
3. Iung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol* 2014;30:962–70.
4. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990–2017. *Circulation* 2020;141:1670-1680.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2021;ehab395.
6. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e72–227.
7. Trimaille A, Marchandot B, Park SH, Schini-Kerth V, Morel O. The difficult balance between thrombosis and bleeding after transcatheter aortic valve replacement: A translational review. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:263-275.
8. Piccolo R, Pilgrim T, Franzone A, Valgimigli M, Haynes A, Asami M, et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1436–46.
9. Jilaihawi H, Doctor N, Chakravarty T, Kashif M, Mirocha J, Cheng W, et al. Major thrombocytopenia after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement: prognostic implications and comparison to surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*

2015;85:130–7.

10. Dvir D, Généreux P, Barbash IM, Kodali S, Ben-Dor I, Williams M, et al. Acquired thrombocytopenia after transcatheter aortic valve replacement: clinical correlates and association with outcomes. *Eur Heart J* 2014;35:2663–71.
11. Yanagisawa Ryo, Hayashida Kentaro, Yamada Yoshitake, Tanaka Makoto, Yashima Fumiaki, Inohara Taku, et al. Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017;10:1–11.
12. Gallet R, Seemann A, Yamamoto M, Hayat D, Mouillet G, Monin JL, et al. Effect of transcatheter (via femoral artery) aortic valve implantation on the platelet count and its consequences. *Am J Cardiol* 2013;111:1619–24.
13. Ito S, Taniguchi T, Shirai S, Ando K, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. The Impact of Baseline Thrombocytopenia on Late Bleeding and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation (From the Japanese Multicenter OCEAN-TAVI Registry). *Am J Cardiol* 2021;141:86–92.
14. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443–60.
15. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148–56.
16. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2139-2148
17. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368:1005–11.
18. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630–4.

19. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220–5.
20. Tutar E, Ekici F, Atalay S, Nacar N. The prevalence of bicuspid aortic valve in newborns by echocardiographic screening. *Am Heart J* 2005;150:513–5.
21. Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *Am J Cardiol* 2005;96:718–21.
22. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, Stensløkken K, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006339.
23. Bäck M, Gasser TC, Michel JB, Caligiuri G. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. *Cardiovasc Res* 2013;99:232–41.
24. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium. *J Am Coll Cardio* 2012;60:1854–63.
25. Goody Philip Roger, Hosen Mohammed Rabiul, Christmann Dominik, Niepmann Sven Thomas, Zietzer Andreas, Adam Matti, et al. Aortic Valve Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:885–900.
26. Butcher JT, Markwald RR. Valvulogenesis: the moving target. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:1489–503.
27. Zebhi B, Lazkani M, Bark D. Calcific Aortic Stenosis-A Review on Acquired Mechanisms of the Disease and Treatments. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:734175.
28. Butcher JT, Tressel S, Johnson T, Turner D, Sorescu G, Jo H, et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences: influence of shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:69–77.
29. Deb N, Ali MS, Mathews A, Chang YW, Lacerda CM. Shear type and magnitude affect aortic valve endothelial cell morphology, orientation, and differentiation. *Exp Biol Med* 2021;246:2278–89.
30. Cujec B, Pollick C. Isolated thickening of one aortic cusp: preferential thickening of the

noncoronary cusp. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1:430–2.

31. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994;90:844–53.
32. Passos LSA, Lupieri A, Becker-Greene D, Aikawa E. Innate and adaptive immunity in cardiovascular calcification. *Atherosclerosis* 2020;306:59–67.
33. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:523–32.
34. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1218–22.
35. Ghaisas NK, Foley JB, O'Briain DS, Crean P, Kelleher D, Walsh M. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2257–62.
36. Jian B, Narula N, Li Q yi, Mohler ER, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:457–65; discussion 465-466.
37. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R, Tran HT, Kiliç R, Sarikoç A, et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003;170:205–11.
38. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Matsumoto M, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M, et al. Intraleaflet haemorrhage is associated with rapid progression of degenerative aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2011;32:888–96.
39. Akahori H, Tsujino T, Naito Y, Yoshida C, Lee-Kawabata M, Ohyanagi M, et al. Intraleaflet haemorrhage as a mechanism of rapid progression of stenosis in bicuspid aortic valve. *Int J Cardiol* 2013;167:514–8.
40. Morvan M, Arangalage D, Franck G, Perez F, Cattan-Levy L, Codogno I, et al. Relationship of Iron Deposition to Calcium Deposition in Human Aortic Valve Leaflets. *J Am*

Coll Cardiol 2019;73:1043–54.

41. New SEP, Aikawa E. Cardiovascular calcification: an inflammatory disease. *Circ J* 2011;75:1305–13.
42. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002;106:2224–30.
43. Peltonen T, Näpänkangas J, Ohtonen P, Aro J, Peltonen J, Soini Y, et al. (Pro)renin receptors and angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in human aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2011;216:35–43.
44. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, Haase KK, Sarikoç A, Kiliç R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:57–66.
45. Garg V, Muth AN, Ransom JF, Schluterman MK, Barnes R, King IN, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005;437:270–4.
46. Caira FC, Stock SR, Gleason TG, McGee EC, Huang J, Bonow RO, et al. Human degenerative valve disease is associated with up-regulation of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 receptor-mediated bone formation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1707–12.
47. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003;107:2181–4.
48. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001;103:1522–8.
49. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988;61:123–30.
50. Nishimura RA. Cardiology patient pages. Aortic valve disease. *Circulation* 2002;106:770–2.

51. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:372–92.
52. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37:2645–57.
53. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:816–22.
54. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef S a. M. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881–2.
55. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development. *Ann Thorac Surg* 2018;105:1411–8.
56. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg* 2018;105:1419–28.
57. Cribier A, Savin T, Saudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63–7.
58. Cribier Alain, Eltchaninoff Helene, Bash Assaf, Borenstein Nicolas, Tron Christophe, Bauer Fabrice, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation* 2002;106:3006–8.
59. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:698–703.

60. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597–607.
61. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187–98.
62. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011;32:191–7.
63. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med* 2012;366:1705–15.
64. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, Eltchaninoff H, Iung B, Koning R, et al. Temporal Trends in Transcatheter Aortic Valve Replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:42–55.
65. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.
66. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2438–88.
67. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;28;374:1609–20.
68. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M,

et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321–31.

69. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252–89.

70. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-1705.

71. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019; 380(18):1706-1715.

72. Patel JS, Krishnaswamy A, Svensson LG, Tuzcu EM, Mick S, Kapadia SR. Access Options for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Unfavorable Aortoiliiofemoral Anatomy. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:110.

73. Banks A, Gaca J, Kiefer T. Review of alternative access in transcatheter aortic valve replacement. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10:72–82.

74. Beurtheret S, Karam N, Resseguier N, Houel R, Modine T, Folliguet T, et al. Femoral Versus Nonfemoral Peripheral Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2728–39.

75. Grube E, Sinning JM. The ‘Big Five’ Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Do We Still Have to Be Afraid of Them? *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:370–2.

76. Arnold SV, Zhang Y, Baron SJ, McAndrew TC, Alu MC, Kodali SK, et al. Impact of Short-Term Complications on Mortality and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:362–9.

77. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*

2014;370:1790–8.

78. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:113–21.
79. Vranckx P, Windecker S, Welsh RC, Valgimigli M, Mehran R, Dangas G. Thromboembolic prevention after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2017;38:3341–50.
80. Tchetché D, Farah B, Misuraca L, Pierri A, Vahdat O, Lereun C, et al. Cerebrovascular events post-transcatheter aortic valve replacement in a large cohort of patients: a FRANCE-2 registry substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1138–45.
81. Stortecky S, Windecker S, Pilgrim T, Heg D, Buellesfeld L, Khattab AA, et al. Cerebrovascular accidents complicating transcatheter aortic valve implantation: frequency, timing and impact on outcomes. *EuroIntervention* 2012;8:62–70.
82. Van Mieghem NM, Schipper MEI, Ladich E, Faqiri E, van der Boon R, Randjari A, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2013;127:2194–201.
83. Bosmans J, Bleiziffer S, Gerckens U, Wenaweser P, Brecker S, Tamburino C, et al. The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:209–17.
84. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2012;126:3041–53.
85. Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;20;68:2670–89.
86. Sellers SL, Turner CT, Sathananthan J, Cartlidge TRG, Sin F, Bouchareb R, et al. Transcatheter Aortic Heart Valves: Histological Analysis Providing Insight to Leaflet Thickening and Structural Valve Degeneration. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:135–45.

87. Latib Azeem, Naganuma Toru, Abdel-Wahab Mohamed, Danenberg Haim, Cota Linda, Barbanti Marco, et al. Treatment and Clinical Outcomes of Transcatheter Heart Valve Thrombosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2015;8:e001779.
88. De Marchena E, Mesa J, Pomenti S, Marin y Kall C, Marincic X, Yahagi K, et al. Thrombus Formation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions* 2015;8:728–39.
89. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, Leipsic J, Mathiassen ON, Jensen JM, et al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2059–69.
90. Jimenez C, Ohana M, Marchandot B, Kibler M, Carmona A, Peillex M, et al. Impact of Antithrombotic Regimen and Platelet Inhibition Extent on Leaflet Thrombosis Detected by Cardiac MDCT after Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Clin Med* 2019;8:506.
91. Pache G, Schoechlin S, Blanke P, Dorfs S, Jander N, Arepalli CD, et al. Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves. *Eur Heart J* 2016;37:2263–71.
92. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, De Backer O, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *New Engl J Med* 2015;373:2015–24.
93. Jilaihawi H, Asch FM, Manasse E, Ruiz CE, Jelnin V, Kashif M, et al. Systematic CT Methodology for the Evaluation of Subclinical Leaflet Thrombosis. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017;10:461–70.
94. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet* 2017;389:2383–92.
95. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, Thourani V, Chakravarty T, Brown D, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3003–15.
96. Trimaille A, Hmadeh S, Morel O. Letter by Trimaille et al Regarding Article, 'Native

Aortic Valve Disease Progression and Bioprosthetic Valve Degeneration in Patients With Transcatheter Aortic Valve Implantation'. *Circulation* 2022;145:e807–8.

97. Dangas GD, Mehran R. Bleeding After Aortic Valve Replacement Matters: Important Mortality Risk. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1447–8.

98. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438–54.

99. Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T, Heg D, Praz F, Luterbacher F, et al. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002135.

100. VARC-3 WRITING COMMITTEE, Génèreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, et al. Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research. *Eur Heart J* 2021;42:1825–57.

101. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736–47.

102. Génèreux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1100–9.

103. Rodés-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, et al. Antithrombotic Treatment in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights for Cerebrovascular and Bleeding Events. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2349–59.

104. Génèreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll*

Cardiol 2012;59:2317–26.

105. Généreux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2605–15.

106. Pilgrim T, Stortecky S, Luterbacher F, Windecker S, Wenaweser P. Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:456–62.

107. Borz B, Durand E, Godin M, Tron C, Canville A, Litzler PY, et al. Incidence, predictors and impact of bleeding after transcatheter aortic valve implantation using the balloon-expandable Edwards prosthesis. *Heart* 2013;99:860–5.

108. Tchetché D, Van der Boon RMA, Dumonteil N, Chieffo A, Van Mieghem NM, Farah B, et al. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J* 2012;164:402–9.

109. Königstein M, Ben-Assa E, Banai S, Shacham Y, Ziv-Baran T, Abramowitz Y, et al. Periprocedural bleeding, acute kidney injury, and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Can J Cardiol* 2015;31:56–62.

110. Van Mieghem NM, Nuis RJ, Tzikas A, Piazza N, Schultz C, Serruys PW, et al. Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011;7:184–91.

111. Matsushita K, Marchandot B, Kibler M, Trimaille A, Hess S, Grunebaum L, et al. P2Y12 Inhibition by Clopidogrel Increases Periprocedural Bleeds in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2707–8.

112. ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2021;42:2265–9.

113. Nijenhuis VJ, Ten Berg JM, Hengstenberg C, Lefèvre T, Windecker S, Hildick-Smith D, et al. Usefulness of Clopidogrel Loading in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the BRAVO-3 Randomized Trial). *Am J Cardiol* 2019;123:1494–500.
114. Brinkert M, Mangner N, Moriyama N, Keller LS, Hagemeyer D, Crusius L, et al. Safety and Efficacy of Transcatheter Aortic Valve Replacement With Continuation of Vitamin K Antagonists or Direct Oral Anticoagulants. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:135–44.
115. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012 Mar 27;59(13):1200–54.
116. Webb J, Rodés-Cabau J, Fremes S, Pibarot P, Ruel M, Ibrahim R, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol* 2012;28:520–8.
117. Hassell MECJ, Hildick-Smith D, Durand E, Kikkert WJ, Wiegerinck EMA, Stabile E, et al. Antiplatelet therapy following transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015;101:1118–25.
118. Gandhi S, Schwalm JDR, Velianou JL, Natarajan MK, Farkouh ME. Comparison of Dual-antiplatelet Therapy to Mono-antiplatelet Therapy After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2015 Jun;31(6):775–84.
119. Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Garcia Del Blanco B, Pelletier M, Webb JG, et al. Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1357–65.
120. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020;383:1447–57.
121. Matsushita K, Marchandot B, Kibler M, Heger J, Peillex M, Trimaille A, et al. P2Y12 inhibition by clopidogrel increases adverse clinical events after transcatheter aortic valve

replacement. *Int J Cardiol* 2022;S0167-5273(22)00583-6.

122. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382:120–9.

123. Butt JH, De Backer O, Olesen JB, Gerds TA, Havers-Borgersen E, Gislason GH, et al. Vitamin K antagonists vs. direct oral anticoagulants after transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:11–9.

124. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, Stefanini GG, Hapfelmeier A, Zadrozny M, et al. Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:1566–76.

125. Abdul-Jawad Altisent O, Durand E, Muñoz-García AJ, Nombela-Franco L, Cheema A, Kefer J, et al. Warfarin and Antiplatelet Therapy Versus Warfarin Alone for Treating Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1706–17.

126. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020;382:1696–707.

127. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213–60.

128. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509–24.

129. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev* 2013;93:327–58.

130. Schulze H, Shivdasani RA. Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost*

2005;3:1717–24.

131. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol* 2011;39:273–80.

132. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482–94.

133. Offermanns S. Activation of platelet function through G protein-coupled receptors. *Circ Res* 2006;99:1293–304.

134. Kulkarni S, Dopheide SM, Yap CL, Ravanat C, Freund M, Mangin P, et al. A revised model of platelet aggregation. *J Clin Invest* 2000;105:783–91.

135. Borissoff JI, Spronk HMH, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:1746–60.

136. Kirchhofer D, Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. *Curr Opin Biotechnol* 1996;7:386–91.

137. Bouma BN, von dem Borne PA, Meijers JC. Factor XI and protection of the fibrin clot against lysis—a role for the intrinsic pathway of coagulation in fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1998;80:24–7.

138. Sellers SL, Gulsin GS, Zaminski D, Bing R, Latib A, Sathananthan J, et al. Platelets: Implications in Aortic Valve Stenosis and Bioprosthetic Valve Dysfunction From Pathophysiology to Clinical Care. *JACC: Basic Transl Sci* 2021;6:1007-1020.

139. Stein PD, Sabbah HN, Pitha JV. Continuing disease process of calcific aortic stenosis. Role of microthrombi and turbulent flow. *Am J Cardiol* 1977;39:159–63.

140. Wang W, Vootukuri S, Meyer A, Ahamed J, Coller BS. Association between shear stress and platelet-derived transforming growth factor- β 1 release and activation in animal models of aortic valve stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:1924–32.

141. Lenting PJ, Casari C, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor: the old, the new and the unknown. *J Thromb Haemost* 2012;10:2428–37.

142. Loscalzo J. From Clinical Observation to Mechanism — Heyde’s Syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:1954–6.

143. Balaoing LR, Post AD, Liu H, Minn KT, Grande-Allen KJ. Age-related changes in aortic valve hemostatic protein regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:72–80.
144. Yang L, Wu D, Li M, Zhu X, Tian Y, Chen Z, et al. Upregulation of microRNA-195 ameliorates calcific aortic valve disease by inhibiting VWF via suppression of the p38-MAPK signaling pathway. *Int J Cardiol* 2020;309:101–7.
145. Shokr M, Adegbala O, Elmoghrabi A, Saleh M, Ajam M, Ali A, et al. Impact of Chronic Thrombocytopenia on Outcomes After Transcatheter Valvular Intervention and Cardiac Devices Implantation (From a National Inpatient Sample). *Am J Cardiol* 2019;124:1601–7.
146. Hernández-Enríquez M, Chollet T, Bataille V, Campelo-Parada F, Boudou N, Bouisset F, et al. Comparison of the Frequency of Thrombocytopenia After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Between Balloon-Expandable and Self-Expanding Valves. *Am J Cardiol* 2019;123:1120–6.
147. Caspar T, Jesel L, Desprez D, Grunebaum L, Samet H, Trinh A, et al. Effects of transcatheter aortic valve implantation on aortic valve disease-related hemostatic disorders involving von Willebrand factor. *Can J Cardiol* 2015;31:738–43.
148. Van Belle E, Rauch A, Vincent F, Robin E, Kibler M, Labreuche J, et al. Von Willebrand Factor Multimers during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2016;375:335–44.
149. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Caspar T, Vincent F, Von Hunolstein JJ, et al. CT-ADP Point-of-Care Assay Predicts 30-Day Paravalvular Aortic Regurgitation and Bleeding Events following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Thromb Haemost* 2018;118:893–905.
150. Matsushita K, Marchandot B, Trimaille A, Kibler M, Heger J, Peillex M, et al. Paradoxical Increase of Stroke in Patients with Defect of High Molecular Weight Multimers of the von Willebrand Factors following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Thromb Haemost* 2020;120:1330–8.
151. Hoffmann JJML. Reference range of mean platelet volume. *Thromb Res* 2012;129:534–5.

152. Reardon DM, Hutchinson D, Preston FE, Trowbridge EA. The routine measurement of platelet volume: a comparison of aperture-impedance and flow cytometric systems. *Clin Lab Haematol* 1985;7:251–7.
153. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. II. Functional evidence suggestive of young and old platelets. *J Clin Invest* 1969;48:1083–7.
154. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561–71.
155. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157–61.
156. Kemal O, Mderris T, Sevil E, Kutlar G. Relation of mean platelet volume and red blood cell distribution width with epistaxis. *The Laryngoscope* 2015;125:788–90.
157. Shi X, Li WC, Mo LJ, Li XH, Luo YZ, Qin LQ, et al. Altered mean platelet volume in children with Henoch-Schonlein purpura and its association with disease activity. *Ann Clin Biochem* 2018;55:368–72.
158. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475–8.
159. Nadar S, Blann AD, Lip GYH. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004;36:552–7.
160. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12:292–7.
161. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281–7.
162. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akct F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981–2.
163. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and long-term mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll*

Cardiol 2005;46:284–90.

164. Martin JF, Shaw T, Heggie J, Penington DG. Measurement of the density of human platelets and its relationship to volume. *Br J Haematol* 1983;54:337–52.

165. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994;24:69–72.

166. Karpatkin S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood* 1978;51:307–16.

167. Jakubowski JA, Adler B, Thompson CB, Valeri CR, Deykin D. Influence of platelet volume on the ability of prostacyclin to inhibit platelet aggregation and the release reaction. *J Lab Clin Med* 1985;105:271–6.

168. Casscells W. Smooth muscle cell growth factors. *Prog Growth Factor Res* 1991;3:177–206.

169. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:743–9.

170. Thompson CB, Love DG, Quinn PG, Valeri CR. Platelet size does not correlate with platelet age. *Blood* 1983;62:487–94.

171. Brown AS, Hong Y, de Belder A, Beacon H, Beeso J, Sherwood R, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:802–7.

172. Kaushansky K. Thrombopoietin: the primary regulator of platelet production. *Blood* 1995;86:419–31.

173. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:63–9.

174. Yang A, Pizzulli L, Lüderitz B. Mean platelet volume as marker of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina

pectoris. *Thromb Res* 2006;117:371–7.

175. Thompson CB, Jakubowski JA. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood* 1988;72:1–8.

176. Soranzo N, Rendon A, Gieger C, Jones CI, Watkins NA, Menzel S, et al. A novel variant on chromosome 7q22.3 associated with mean platelet volume, counts, and function. *Blood* 2009;113:3831–7.

177. Little A, Hu Y, Sun Q, Jain D, Broome J, Chen MH, et al. Whole genome sequence analysis of platelet traits in the NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) initiative. *Hum Mol Genet* 2022;31:347–61.

178. Varol E, Arslan A, Yucel H, Ozaydin M, Erdogan D, Dogan A. Increased mean platelet volume in patients with aortic stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 Dec;17(6):E17-20.

179. Kurisu S, Higaki T, Ikenaga H, Watanabe N, Shimonaga T, Iwasaki T, et al. Mean platelet volume and left ventricular geometry in patients with aortic valve stenosis. *Clin Exp Hypertens* 2015;37:661–5.

180. Sucu M, Davutoglu V, Sari I, Ozer O, Aksoy M. Relationship between platelet indices and aortic valve sclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:563–7.

181. Bilen E, Tanboga IH, Kurt M, Kocak U, Ayhan H, Durmaz T, et al. Mean platelet volume is increased in patients with bicuspid aortic valve. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:351–5.

182. Gul M, Uyarel H, Akgul O, Uslu N, Yildirim A, Eksik A, et al. Hematologic and clinical parameters after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:304–10.

183. Magri CJ, Chieffo A, Durante A, Latib A, Montorfano M, Maisano F, et al. Impact of mean platelet volume on combined safety endpoint and vascular and bleeding complications following percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Res Int* 2013;2013:645265.

184. Mitrosz M, Kazimierczyk R, Sobkowicz B, Waszkiewicz E, Kralisz P, Frank M, et al. The causes of thrombocytopenia after transcatheter aortic valve implantation. *Thromb Res* 2017;156:39–44.

185. Huczek Z, Kochman J, Kowara MK, Wilimski R, Scislo P, Scibisz A, et al. Baseline platelet indices and bleeding after transcatheter aortic valve implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:527–32.
186. Özen MB, Ayhan H, Kasapkara HA, Keleş T, Durmaz T, Erdoğan KE, et al. The effect of transcatheter aortic valve implantation on mean platelet volume. *Turk J Med Sci* 2017;47:385–90.
187. Komosa A, Perek B, Rzymiski P, Poniedziałek B, Grygier M, Siniawski A, et al. Platelet function in patients undergoing surgical and transcatheter aortic valve replacement: a comparative study. *Kardiol Pol* 2021;79:554–61.
188. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
189. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol* 2015;8:555–7.
190. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators Inflamm* 2019;2019:9213074.
191. Guenancia C, Hachet O, Stamboul K, Béjot Y, Leclercq T, Garnier F, et al. Incremental predictive value of mean platelet volume/platelet count ratio in in-hospital stroke after acute myocardial infarction. *Platelets* 2017;28:54–9.
192. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Álvarez-Oliva A, Gutiérrez-Montaña C, Fernández-Recio JM, Najarro-Díez F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:297–303.
193. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost* 2010;8:157–62.
194. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2623–31.
195. Cho SY, Yang JJ, Suh JT, Lee WI, Lee HJ, Park TS. Mean platelet volume/platelet

count ratio in anemia. *Platelets* 2013;24:244–5.

196. Verdoia M, Barbieri L, Schaffer A, Bellomo G, Marino P, De Luca G, et al. Impact of renal function on mean platelet volume and its relationship with coronary artery disease: A single-centre cohort study. *Thromb Res* 2016;141:139–44.

197. Ju HY, Kim JK, Hur SM, Woo SA, Park KA, Park MY, et al. Could mean platelet volume be a promising biomarker of progression of chronic kidney disease? *Platelets* 2015;26:143–7.

198. Amabile N, Azmoun A, Ghostine S, Ramadan R, Haddouche Y, Raoux F, et al. Incidence, predictors and prognostic value of serious hemorrhagic complications following transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2013;168:151–6.

199. Mangieri A, Montalto C, Poletti E, Sticchi A, Crimi G, Giannini F, et al. Thrombotic Versus Bleeding Risk After Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2088–101.

200. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006;11:317–9.

201. Beyan C, Beyan E. Were the measurements standardized sufficiently in published studies about mean platelet volume? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28:234–6.

ANNEXE

Article publié en novembre 2021 dans *Plos One*

Trimaille A, Matsushita K, Marchandot B, Carmona A, Hess S, Kibler M, Heger J, Reydel A, Sattler L, Grunebaum L, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Baseline mean platelet volume is a strong predictor of major and life-threatening bleedings after transcatheter aortic valve replacement. PLoS One 2021;16:e0260439. DOI: 10.1371/journal.pone.0260439.

Baseline Mean Platelet Volume is a strong predictor of major and life-threatening bleedings after Transcatheter Aortic Valve Replacement

Short title: Baseline Mean Platelet Volume and Bleeding After TAVR

Antonin Trimaille^{1,2}, Kensuke Matsushita^{1,2}, Benjamin Marchandot¹, Adrien Carmona¹, Sébastien Hess¹, Marion Kibler¹, Joé Heger¹, Antje Reydel¹, Laurent Sattler³, Lelia Grunebaum³, Laurence Jesel^{1,2}, Patrick Ohlmann¹ and Olivier Morel^{1,2*}

¹ Department of Cardiovascular Medicine, Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

² INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), UMR 1260, Regenerative Nanomedicine, FMTS, Strasbourg, France

³ Department of Hemostasis, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

***Corresponding author:**

Email: olivier.morel@chru-strasbourg.fr

IRB Information: The approval for this study was obtained from the France 2 study. The FRANCE-2 registry (French Aortic National Corevalve and Edwards) is conducted by the French Society of Cardiology and the French Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. The study was approved by the CNIL's (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) committee (ethical code number 911262).

Brief summary

Bleeding after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has worse prognostic implications. This study sought to evaluate the impact of baseline mean platelet volume (MPV), a routinely used marker of platelet reactivity, in a cohort of 1,111 patients undergoing TAVR. Low MPV (L-MPV) was defined as $MPV \leq 10$ fL and high MPV (H-MPV) as $MPV > 10$ fL. The occurrence of major/life-threatening bleeding complications at one-year follow-up was higher in L-MPV patients compared with H-MPV patients (22.9% vs. 17.7% respectively, $p=0.034$). Multivariate analysis identified preprocedural hemoglobin, preprocedural L-MPV and CT-ADP post-TAVR as predictors of MLBCs.

Highlights

- Mean platelet volume (MPV) is a routinely used marker of platelet reactivity
- We analysed the impact of baseline MPV on bleeding after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) in 1,111 patients
- Baseline $MPV \leq 10$ fL was an independent predictor of major/life-threatening bleeding complications one year after TAVR
- This effect was independent of the extent of platelet inhibition and primary hemostasis disorders
- There was no impact of baseline MPV on overall death, cardiovascular death and ischemic events

Abstract

Background. Bleeding following transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has important prognostic implications. This study sought to evaluate the impact of baseline mean platelet volume (MPV) on bleeding events after TAVR.

Methods and Results. Patients undergoing TAVR between February 2010 and May 2019 were included. Low MPV (L-MPV) was defined as $MPV \leq 10$ fL and high MPV (H-MPV) as $MPV > 10$ fL. The primary endpoint was the occurrence of major/life-threatening bleeding complications (MLBCs) at one-year follow-up. Among 1,111 patients, 398 (35.8%) had L-MPV and 713 (64.2%) had H-MPV. The rate of MLBCs at 1 year was higher in L-MPV patients compared with H-MPV patients (22.9% vs. 17.7% respectively, $p=0.034$). L-MPV was associated with vascular access-site complications (36.2% vs. 28.9%, $p=0.012$), early (<30 days) major bleeding (15.6% vs. 9.4%, $p<0.01$) and red blood cell transfusion >2 units (23.9% vs. 17.5%, $p=0.01$). No impact of baseline MPV on overall death, cardiovascular death and ischemic events (myocardial infarction and stroke) was evidenced. Multivariate analysis using Fine and Gray model identified preprocedural hemoglobin (sHR 0.84, 95%CI [0.75-0.93], $p=0.001$), preprocedural L-MPV (sHR 1.64, 95%CI [1.16-2.32], $p=0.005$) and closure time adenosine diphosphate post-TAVR (sHR 2.71, 95%CI [1.87-3.95], $p<0.001$) as predictors of MLBCs.

Conclusions. Preprocedural MPV was identified as an independent predictor of MLBCs one year after TAVR, regardless of the extent of platelet inhibition and primary hemostasis disorders.

Keywords: Transcatheter Aortic Valve Replacement; Platelets; Mean Platelet Volume; Bleeding.

Introduction

Bleeding events after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) still occur in a sizeable proportion of patients and mitigate long-term benefits [1,2] despite a substantial reduction of vascular complications over the last decade. Several reports have demonstrated that major bleedings following TAVR outweighed ischemic complications and dramatically impacted long-term prognosis [3]. As such, bleeds have been identified as an important area for improved patient care. The optimal antithrombotic regimen after TAVR is not clearly defined. Thrombotic and bleeding risk assessments in TAVR patients are complex and individually tailored antithrombotic therapy according to a specific risk profile are mandatory.

In the search of accurate biomarkers of bleeding risk after TAVR, several studies have investigated the impact of platelets. Thrombocytopenia occurred in 40 to 70% of patients undergoing TAVR [4,5] and is significantly associated with increased mortality [5], thrombosis events such as subclinical leaflet thrombosis [6] and stroke [7], and bleeding [8]. Moreover, it has been previously showed that platelets produced after thrombocytopenia were more reactive [9].

Mean platelet volume (MPV) has been proposed as a surrogate marker of platelet reactivity [10]. It is a machine-calculated measurement of the average platelet size that ranges in normal condition between 7 and 11 fL [11]. Owing to their enrichment in granules, vasoactive and prothrombotic factors, large platelets have been advocated as promising prothrombotic markers in various cardiovascular diseases and metabolic disorders [10]. Consistent with this paradigm, high MPV was associated with shortened bleeding time [9]. As previously demonstrated, increased shear stress during aortic stenosis (AS) is associated with a loss of the high molecular weight (HMW) of the von Willebrand factor (vWF) due to proteolysis of vWF multimers by the metalloproteinase ADAMTS13 [12]. Because large vWF multimers are stored in alpha-granules, low MPV may be the consequence of their release following flow disturbances. Conflicting evidence remain regarding the impact of MPV on bleeding and thrombotic risk in TAVR. Whilst an independent and paradoxical association between baseline

high MPV and early bleeding after TAVR was evidenced in a limited cohort of patients [13], a larger trial later depicted a noxious impact of low MPV on periprocedural major and life-threatening bleeding complications (MLBCs) [14]. In the absence of systematic characterization of P2Y12 inhibition by clopidogrel or the assessment of vWF proteolysis, the independent contribution of MPV to bleeding events remains difficult to ascertain.

In the present study, we aimed to assess the independent predictive value of baseline MPV on bleeding complications after TAVR, and to investigate determinants of baseline MPV.

Methods

Study Population

All consecutive patients with severe aortic stenosis and high or intermediate surgical risk according to Logistic EuroSCORE who underwent TAVR between February 2010 and May 2019 at our institution (Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg University, France) were enrolled in a prospective registry. All participants gave their informed written consent before the procedure and agreed to the anonymous processing of their data in the FRANCE-2 registry. The study was approved by the CNIL's committee (French National Commission on Informatics and Liberty) (number 911262). The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

All patients received Aspirin (75-160 mg) and Clopidogrel (loading dose 300 mg, 75 mg/day maintenance dose) before the procedure, with ongoing double antiplatelet therapy after the procedure for 3 months. According to the local protocol, only Aspirin was administered in patients with oral anticoagulant.

Commercially available valves, such as the balloon expandable Edwards SAPIEN XT or S3 prosthesis (Edwards Life sciences LLC, Irvine, CA), the self-expandable CoreValve Evolute-R or Evolut Pro (Medtronic CV, Minneapolis, MN) and the self-expandable supra-annular ACURATE neo valve (Boston Scientific, Marlborough, MA) were used. During the intervention, 100 international units (UI)/kg of unfractionned heparin were administered to achieve an

activated clotting time of 250 to 350 seconds. At the end of the procedure, heparin was antagonized with protamine (100 UI/kg). All procedures were performed under analgesic sedation with remifentanyl chlorhydrate (0.10 to 0.15 µg/kg/min).

Collection of Data

Baseline clinical and biological data, cardiovascular risk factors, co-morbidities and follow-up variables were recorded and entered into a secure, ethics-approved database. Clinical endpoints including mortality, stroke, bleedings and access-related complications were assessed according to the definitions provided by the Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) [15]. Bleeding complications were classified as follows: life-threatening bleeding, major bleeding and minor bleeding. We added to the VARC-2 classification the occurrence of occult bleeding requiring more than two red blood cells (RBCs) units. Clinical events were adjudicated by an events validation committee. All patients were contacted by phone to complete a standardized survey about their health status, symptoms, medications and the occurrence of adverse events. In case of no response, data were obtained from primary care physicians or hospital records.

Study Objective and Endpoints

The primary objective was to evaluate the association between baseline MPV and bleeding events after TAVR.

The primary endpoint of the study was the occurrence of MLBCs at one-year follow-up.

The secondary endpoints were all-cause death, cardiovascular death (defined as death resulting from myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, stroke or resulting from other cardiovascular causes), stroke and myocardial infarction during the first year after the procedure.

Blood Samples and Biological Measurements

Whole blood samples were collected by venipuncture the day before TAVR and immediately processed. Several biological tests were performed including hemoglobin level, platelet parameters (platelet count (PC) and MPV), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), closure-time adenosine diphosphate (CT-ADP). CT-ADP was measured both the day before and the day after TAVR. Analysis of CT-ADP and CT-epinephrine with the primary haemostasis point-of-care assay PFA-100 (Siemens Healthcare, Marburg, Germany) were performed. We have recently described that a threshold value for CT-ADP of more than 180 s could identify patients at higher risk of early and late bleeding events [12,16]. In addition, the extent of P2Y₁₂ inhibition by clopidogrel was evaluated by the analysis of VASP phosphorylation by flow cytometry as previously described [17]. In TAVR, we have identified low platelet reactivity index (PRI) value as a potent indicator of periprocedural complications [17].

According to previous studies on MPV in different cardiovascular diseases reviewed by Chu et al. [10], the common threshold value used to differentiate low and high MPV is 10 fL. Thus, we divided the study population in two groups according to baseline MPV: low MPV (L-MPV) was defined as MPV \leq 10 fL and high MPV (H-MPV) as MPV $>$ 10 fL.

Statistical Analysis

Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD). Categorical variables are expressed as absolute values and percentages. Continuous variables were compared with the use of parametric unpaired Student's t-test or non-parametric Mann-Whitney tests as appropriate. Categorical variables were compared with chi-square test or Fischer's exact test. Time to event was defined as the time from TAVR to the date of event, with patients censored at death, loss to follow-up or end of study. Kaplan-Meier analyses were used to construct survival plots of time to MLBCs after TAVR and comparison used log-rank test. Association of potential prognostic factors (main demographic, procedural and post-

procedural characteristics) and the risk of MLBCs were investigated using Fine and Gray's sub-distribution hazard models. All-cause death was considered as a competing risk. Variables with a p-value <0.05 in the univariate analysis were included in the multivariable model. Results are presented as sub-distribution hazards ratios (sHR) with their 95% confidence intervals (CI). Additional sensitivity analyses for MPV \leq 10 fL were performed with DAPT and anticoagulant therapy, which are known to impact MLBCs. Propensity score matching was performed to adjust DAPT and anticoagulant therapy between patients with and without MPV \leq 10 fL. The propensity score model was developed using logistic regression and the model included DAPT and anticoagulant therapy as covariates. A nearest-neighbor algorithm was used to match patients with and without MPV \leq 10 fL in a 1:1 ratio, with a caliper width equal to 0.2 of the SD of the logit of the propensity score. Since reduced vascular complications were described with new generation devices (Sapien 3, Evolut-Pro and Acurate-Neo), additional subanalyses were performed on patients treated with these devices. A p-value <0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed using JMP 13 software (SAS Institute, Cary, NC), GraphPad Prism (version 6.0 for Mac, GraphPad Software, La Jolla California USA), and R software version 3.6.3.

Results

Baseline Characteristics

Of the initial 1,125 patients enrolled in the study, baseline MPV was available in 1,111 patients: 398 (35.8%) patients were qualified as L-MPV (MPV \leq 10 fL) and 713 (64.2%) as H-MPV (MPV >10 fL) (Fig 1). Follow-up was completed at one year for 1,078 patients (97.0%).

Both groups were well balanced for baseline characteristics except for chronic kidney disease (CKD) that was less frequent in L-MPV patients (15.8% vs 21.2%, $p=0.03$) (Table 1). There was no difference between the two groups for preprocedural left ventricular ejection fraction (LVEF) and routinely used echo parameters aimed to assess AS severity including mean gradient and aortic valve area. Left ventricular (LV) mass, left ventricular end-diastolic diameter

(LVEDD) and end-systolic diameter (LVESD) were lower in L-MPV patients ($p < 0.05$ for all). Prehospital antithrombotic management and procedural characteristics were comparable among subgroups (Table S1). At discharge, L-MPV patients were less frequently treated with anticoagulant therapy (41.5% vs. 48.0%, $p = 0.041$) and more frequently with clopidogrel (57.8% vs. 51.5%, $p = 0.031$). Baseline biological parameters in L-MPV patients showed lower hemoglobin (11.9 ± 1.7 g/dL vs. 12.1 ± 1.7 g/dL, $p = 0.016$) and BNP (532 ± 780 pg/mL vs. 753 ± 996 pg/mL, $p < 0.001$) levels but increased platelets count (249 ± 78 G/L vs. 215 ± 69 G/L, $p < 0.001$) (Table 2).

Impact of Baseline MPV on Outcomes after TAVR

The rate of MLBCs at 1-year follow-up was 22.9% in L-MPV patients as compared with 17.7% in H-MPV patients ($p = 0.034$) (Table 3, Fig 2). Additionally, L-MPV was significantly associated with a higher risk of vascular access-site complications (36.2% vs. 28.9%, $p = 0.012$), early major bleeding events (15.6% vs. 9.4%, $p < 0.01$) and red blood cell transfusion of more than two units (23.9% vs. 17.5%, $p = 0.01$) (Table 3). By contrast, no impact of baseline MPV on death from any cause, cardiovascular death and ischemic events (myocardial infarction and stroke) could be evidenced ($p > 0.05$ for all).

Multivariate analysis identified logistic EuroSCORE (sHR 1.01, 95% CI [1.00-1.03], $p = 0.03$), preprocedural hemoglobin (sHR 0.84, 95% CI [0.75-0.93], $p = 0.001$), preprocedural L-MPV (sHR 1.64, 95% CI [1.16-2.32], $p = 0.005$) and CT-ADP post-TAVR > 180 sec (sHR 2.71, 95% CI [1.87-3.95], $p < 0.001$) as predictors of MLBCs (Table 4). When the cohort was split into four subgroups according to baseline MPV (threshold 10 fL) and post-TAVR CT-ADP (threshold 180 s), the bleeding rate was at its highest level in patients with baseline MPV < 10 fL and post-TAVR CT-ADP > 180 s (Fig 3).

Results of our sensitivity analyses are shown in Tables S2 and S3. After propensity score matching, 389 patients with L-MPV were compared with 389 patients with H-MPV. The magnitude of preprocedural L-MPV was confirmed with additional sensitivity analyses

adjusting for DAPT and anticoagulant therapy (sHR: 1.34; 95% CI [0.98-1.84]; $p=0.07$) (Table S3) but was not statistically significant because of the smaller sample size.

Finally, we performed a subanalysis on the 618 patients treated with new generation valves (Sapien 3, Evolut-Pro and Accurate-Neo). Among them, 217 (35.1%) patients had L-MPV at baseline and 401 (64.9%) had H-MPV. While major bleeding <30 days was significantly lower in H-MPV patients in comparison with L-MPV patients (9.0% vs 15.7%, $p=0.022$), MLBCs at one-year follow-up did not reach significance difference (17.2% vs 22.1%, $p=0.27$) probably due to the limited size of this sub-group (Table S4).

Predictors of Low Mean Platelet Volume at Baseline

By univariate analysis, CKD history, hemoglobin, platelets count and BNP at baseline were significantly linked to L-MPV at baseline (Table 5). No impact of aortic stenosis severity and HMW vWF defect on MPV could be evidenced. By multivariate analysis, the independent predictors for baseline L-MPV were hemoglobin level (odds ratio (OR) 0.91, 95% CI [0.83-1.00], $p=0.045$), platelets count (OR 1.93, 95% CI [1.58-2.36], $p<0.001$) and BNP (OR 0.97, 95% CI [0.95-0.99], $p=0.001$).

Discussion

The current study drawn from a cohort of 1,111 patients who underwent TAVR specifically aimed to assess the prognostic impact of baseline MPV on postprocedural bleeding and thrombotic events. The salient results of the present study are as follows: (i) low MPV at baseline is an independent predictor of early and late bleeding events following TAVR; (ii) this effect is independent of the extent of platelet P2Y12 inhibition and HMW-multimers defect of vWF; (iii) no impact of MPV on thrombotic events including stroke and myocardial infarction could be evidenced. Our findings suggest that preprocedural low MPV is an independent risk factor for bleeding after TAVR independently of ongoing antithrombotic therapy and HMW vWF-related primary hemostasis disorders.

Pivotal role of platelets in primary haemostasis after TAVR

Numerous studies have investigated the impact of platelets in the tight regulation and balance of bleeding and thrombotic risk factors in TAVR. Previous works have emphasized that thrombocytopenia occurred in 40 to 70% of patients undergoing TAVR [4,5] and is associated with a higher prevalence of hypoattenuated leaflet thickening, a surrogate marker of valve thrombosis [6], enhanced stroke risk [7] and increased mortality [5]. More recently, data from the Japanese multicenter OCEAN-TAVI registry have underlined that thrombocytopenia is an important predictor of increased bleeding risk and mortality [8]. Accordingly, chronic thrombocytopenia was associated with increased periprocedural complications in the field of interventional cardiovascular procedures such as TAVR and MitraClip [18]. Although the full effect and mechanisms of thrombocytopenia have not yet been fully elucidated, the swift normalization of platelet count days after the procedure suggests that platelet consumption is likely the consequence of shear induced platelet activation and aggregation and/or interactions between platelets, polyethylene terephthalate and pericardial wraps. Other reports have underlined that thrombocytopenia occurred more frequently with balloon-expandable devices [19]. Animal models provided evidence that platelets produced after thrombocytopenia not only had a higher mean platelet volume but were also more reactive and enriched in thromboxane A₂ [9].

Low Mean Platelet Volume as a surrogate marker of bleeding events after TAVR

With respect to other biomarkers of platelet reactivity that require expensive and time consuming laboratory analyses, MPV is a simple, common, automatically generated and valuable measurement routinely assessed as part of the basic workflow in hemostasis labs [10,11]. Owing the key role of platelets in the time course of the thrombotic process, numerous

studies have explored the impact of MPV on cardiovascular and metabolic disorders. High MPV has been observed in patients with cardiovascular risk factors, such as diabetes, dyslipidemia, obesity, smoking and hypertension [20–24]. In line with these observations, high MPV was demonstrated to be a potent predictor of recurrent thrombotic events including myocardial infarction and stroke [25–27]. By contrast, lower values of MPV have been associated with recurrent epistaxis [28] and Henoch-Schonlein purpura activity [29].

During TAVR, pioneering work by Magri et al. has suggested that low MPV may be indicative of a higher bleeding risk [14]. However, in the absence of systematic capture of key determinants of bleeds such as P2Y12 inhibition or the loss of HMW-multimers defect of vWF, the specific contribution of MPV on adverse events was difficult to ascertain. In our study, we identified MPV as a predictor of MLBCs after TAVR independently of the extent of P212 inhibition by thienopyridines or the magnitude of vWF defect. Patients with lower values, defined by baseline MPV ≤ 10 fL, had a higher bleeding risk during the first year after the procedure. Our results challenge a previous study of very limited size that reported enhanced hemorrhagic complications among high MPV patients after TAVR [13].

While the precise description of the pathophysiological mechanisms linking high MPV and platelets activity are far beyond the scope of the present study, several hypotheses could be raised. Larger platelets were described to contain more prothrombotic molecules such as thromboxane A₂, P-selectin, and platelet-derived growth factor [10] together with higher glycoprotein IIb-IIIa receptor expression [30]. Consistently, larger platelets were found more frequently reticulated and less sensitive to antiplatelet therapy [31]. In line with this paradigm, we have recently demonstrated that the incidence of early major bleeding events was significantly enhanced among patients with adequate P2Y12 inhibition by clopidogrel [17]. During TAVR, early bleeds are mainly the consequence of periprocedural vascular complications [2]. Vascular injury exposes the subendothelial matrix enriched in thrombotic factors to the blood flow leading to subsequent platelet adhesion and activation through vWF and GPIIb dependent mechanisms. While excessive activation of this process may lead to thrombosis, it is likely that platelets with high MPV could be more active and therefore more

prone to prompt vascular wound healing. Importantly, this protective action of high MPV was not counterbalanced by an excess rate of thrombotic events after TAVR such as stroke and myocardial infarction.

Determinants of Mean Platelet Volume

Several cardiovascular risk factors (e.g. smoking or obesity), hemostasis parameters (e.g. platelet count) and clinical status (e.g. heart failure) were described to influence MPV [32]. Indeed, high MPV was associated with CKD, high haemoglobin level, low platelet count and high BNP level in our work. Sympathetic activation, hemodynamic factors, vascular changes, oxidative stress and inflammation were proposed to explain the extent of platelet activation during heart failure [33]. Consistently, significant drop of MPV and BNP level have been described after TAVR as a possible result of hemodynamic improvement and blunt platelet activation [34].

Clinical implications

Previous studies have stressed that MLBCs occurred in up to 20% of TAVR procedures performed in severe AS patients [2,35], consistent with the 19.5% rate observed in our cohort. Both early and late bleeding complications independently concur to increase all-cause mortality [2,12,36]. Among various factors that were evidenced to contribute to enhanced bleeding risk, initial attention was given to the role played by paravalvular leak, ongoing flow turbulence and persistent HMW vWF defect. We and others have demonstrated that CT-ADP >180 s, as a surrogate marker of ongoing HMW is a strong predictor of MLBCs. The present data underline that low MPV, independently to CT-ADP values contribute to enhance bleeds. Giving the adverse impact of bleeding on prognosis, the optimal antithrombotic regimen after successful TAVR remains a subject of intense interest and the benefit of de-escalation strategies highlighted by several trials including the POPULAR study [37]. Owing to the rapid extension of its indications, TAVR will concern patients with heterogeneous profiles, bleeding

and thrombotic risks and tailored antithrombotic strategies will be of paramount importance [38]. In that setting, there is a need to identify markers able to assess with precision the difficult homeostasis balance between thrombotic and bleeding risk occurring after the procedure [1]. Among various candidates, baseline MPV should be regarded as a simple, common and inexpensive biomarker of particular interest for the multiparametric assessment of bleeding risk following TAVR.

Study Limitations

This study has several limitations. First, the observational nature of this work should be acknowledged and do not allow to draw any definite conclusions about the pathophysiological role of activated platelets in bleeding events and vascular complications after TAVR. Other platelet reactivity markers, such as P-selectin, glycoprotein (Gp) V, platelet-derived microparticles, growth differentiation factor 15 (GDF-15) were not analyzed in this study. MPV should be viewed as a marker of bleeding risk following TAVR pending further investigations. Second, the MPV threshold used to differentiate L-MPV and H-MPV depends on the laboratory measurement method and therefore cannot be generalized. However, the threshold of 10 fL used in the present study is very similar to the one originally described in the work from Magri et al [14] and those depicted in previous reports [10]. Third, the time course of MPV during the procedure was not examined.

Conclusion

MPV is a simple, common and automatically generated measurement of platelet size. Baseline low MPV is a strong predictor of early and late MLBCs following TAVR and irrespective of the extent of platelet P2Y₁₂ inhibition and HMW vWF-related primary hemostasis disorders. MPV should be regarded as an easy and valuable biomarker of bleeding prediction after TAVR.

Supporting information:

Table S1. Procedural characteristics.

Table S2. Patients with and without MPV ≤ 10 fL in the matched cohort for dual antiplatelet and anticoagulant therapies.

Table S3. Sensitivity analyses assessing association of major and life-threatening bleeding complications during the first year after TAVR with MPV ≤ 10 fL.

Table S4. Outcomes during first year after TAVR in the subgroup of patients treated with new generation valves (Sapien 3, Evolut-Pro and Accurate-Neo).

Acknowledgment: None.

References

1. Trimaille A, Marchandot B, Park S-H, Schini-Kerth V, Morel O. The difficult balance between thrombosis and bleeding after transcatheter aortic valve replacement: A translational review. *Arch Cardiovasc Dis* 2020;113:263-275.
2. Piccolo R, Pilgrim T, Franzone A, Valgimigli M, Haynes A, Asami M, et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:1436–46.
3. Généreux P, Cohen DJ, Williams MR, Mack M, Kodali SK, Svensson LG, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1100–9.
4. Jilaihawi H, Doctor N, Chakravarty T, Kashif M, Mirocha J, Cheng W, et al. Major thrombocytopenia after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement: prognostic implications and comparison to surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015;85:130–7.
5. Dvir D, Généreux P, Barbash IM, Kodali S, Ben-Dor I, Williams M, et al. Acquired thrombocytopenia after transcatheter aortic valve replacement: clinical correlates and association with outcomes. *Eur Heart J*. 2014;35:2663–71.
6. Yanagisawa Ryo, Hayashida Kentaro, Yamada Yoshitake, Tanaka Makoto, Yashima Fumiaki, Inohara Taku, et al. Incidence, Predictors, and Mid-Term Outcomes of Possible Leaflet Thrombosis After TAVR. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2017;10:1–11.
7. Gallet R, Seemann A, Yamamoto M, Hayat D, Mouillet G, Monin J-L, et al. Effect of transcatheter (via femoral artery) aortic valve implantation on the platelet count and its

consequences. *Am J Cardiol* 2013;111:1619–24.

8. Ito S, Taniguchi T, Shirai S, Ando K, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. The Impact of Baseline Thrombocytopenia on Late Bleeding and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation (From the Japanese Multicenter OCEAN-TAVI Registry). *Am J Cardiol* 2021;141:86–92.

9. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J. The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B₂ production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thromb Res* 1983;32:443–60.

10. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148–56.

11. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol* 2015;8:555–7.

12. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Labreuche J, Vincent F, Grunebaum L, et al. Primary Hemostatic Disorders and Late Major Bleeding After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2139–48.

13. Huczek Z, Kochman J, Kowara MK, Wilimski R, Scislo P, Scibisz A, et al. Baseline platelet indices and bleeding after transcatheter aortic valve implantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:527–32.

14. Magri CJ, Chieffo A, Durante A, Latib A, Montorfano M, Maisano F, et al. Impact of mean platelet volume on combined safety endpoint and vascular and bleeding complications following percutaneous transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Biomed Res Int* 2013;2013:645265.

15. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438–54.
16. Kibler M, Marchandot B, Messas N, Caspar T, Vincent F, Von Hunolstein J-J, et al. CT-ADP Point-of-Care Assay Predicts 30-Day Paravalvular Aortic Regurgitation and Bleeding Events following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Thromb Haemost* 2018;118:893–905.
17. Matsushita K, Marchandot B, Kibler M, Trimaille A, Hess S, Grunebaum L, et al. P2Y12 Inhibition by Clopidogrel Increases Periprocedural Bleeds in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2707–8.
18. Shokr M, Adegbala O, Elmoghrabi A, Saleh M, Ajam M, Ali A, et al. Impact of Chronic Thrombocytopenia on Outcomes After Transcatheter Valvular Intervention and Cardiac Devices Implantation (From a National Inpatient Sample). *Am J Cardiol* 2019;124:1601–7.
19. Hernández-Enríquez M, Chollet T, Bataille V, Campelo-Parada F, Boudou N, Bouisset F, et al. Comparison of the Frequency of Thrombocytopenia After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Between Balloon-Expandable and Self-Expanding Valves. *Am J Cardiol* 2019;123:1120–6.
20. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, et al. Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004;15:475–8.
21. Pathansali R, Smith N, Bath P. Altered megakaryocyte-platelet haemostatic axis in hypercholesterolaemia. *Platelets* 2001;12:292–7.
22. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005;59:981–2.

23. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992;14:281–7.
24. Nadar S, Blann AD, Lip GYH. Platelet morphology and plasma indices of platelet activation in essential hypertension: effects of amlodipine-based antihypertensive therapy. *Ann Med* 2004;36:552–7.
25. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409–11.
26. Guenancia C, Hachet O, Stamboul K, Béjot Y, Leclercq T, Garnier F, et al. Incremental predictive value of mean platelet volume/platelet count ratio in in-hospital stroke after acute myocardial infarction. *Platelets* 2017;28:54–9.
27. Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Álvarez-Oliva A, Gutiérrez-Montaña C, Fernández-Recio JM, Najarro-Díez F. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:297–303.
28. Kemal O, Müderris T, Sevil E, Kutlar G. Relation of mean platelet volume and red blood cell distribution width with epistaxis. *Laryngoscope* 2015;125:788–90.
29. Shi X, Li W-C, Mo L-J, Li X-H, Luo Y-Z, Qin L-Q, et al. Altered mean platelet volume in children with Henoch-Schonlein purpura and its association with disease activity. *Ann Clin Biochem* 2018;55:368–72.
30. Giles H, Smith RE, Martin JF. Platelet glycoprotein IIb-IIIa and size are increased in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest* 1994;24:69–72.
31. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, Arikan M, Tellez A, DeLao T, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet

therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:743–9.

32. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T, Størmer J, Hansen JB. Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø Study, Tromsø, Norway. *J Thromb Haemost* 2010;8:157–62.

33. Chung I, Lip GYH. Platelets and heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:2623–31.

34. Gul M, Uyarel H, Akgul O, Uslu N, Yildirim A, Eksik A, et al. Hematologic and Clinical Parameters After Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) in Patients With Severe Aortic Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:304–10.

35. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2317–26.

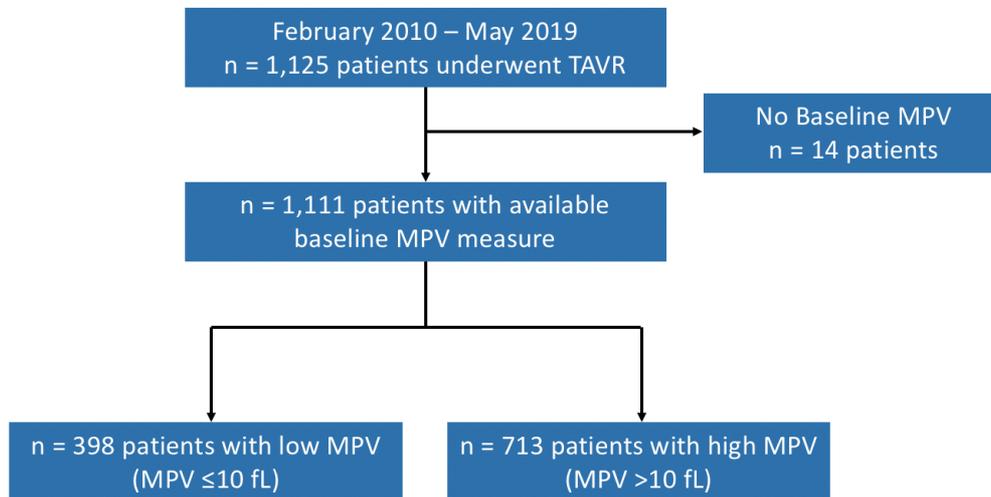
36. Amabile N, Azmoun A, Ghostine S, Ramadan R, Haddouche Y, Raoux F, et al. Incidence, predictors and prognostic value of serious hemorrhagic complications following transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 2013;168:151–6.

37. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020;382:1696–707.

38. Mangieri A, Montalto C, Poletti E, Sticchi A, Crimi G, Giannini F, et al. Thrombotic Versus Bleeding Risk After Transcatheter Aortic Valve Replacement: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2088–101.

Figures

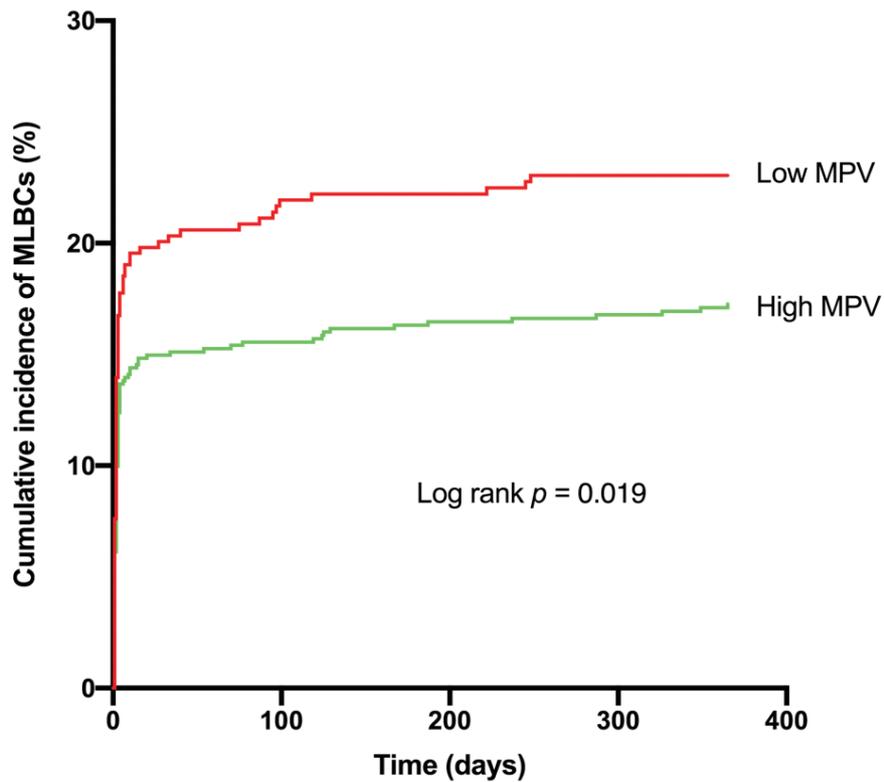
Figure 1. Flowchart of the study.



This study included 1,111 patients with available baseline MPV measurement and successful TAVR procedure between February 2010 and May 2019. MPV was ≤ 10 fL (defined as low MPV) in 398 patients and > 10 fL (high MPV) in 713 patients. Follow-up was completed for the primary outcome at one year for 1,078 patients (97.0%).

Abbreviations: MPV = mean platelet volume; TAVR = transcatheter aortic valve replacement

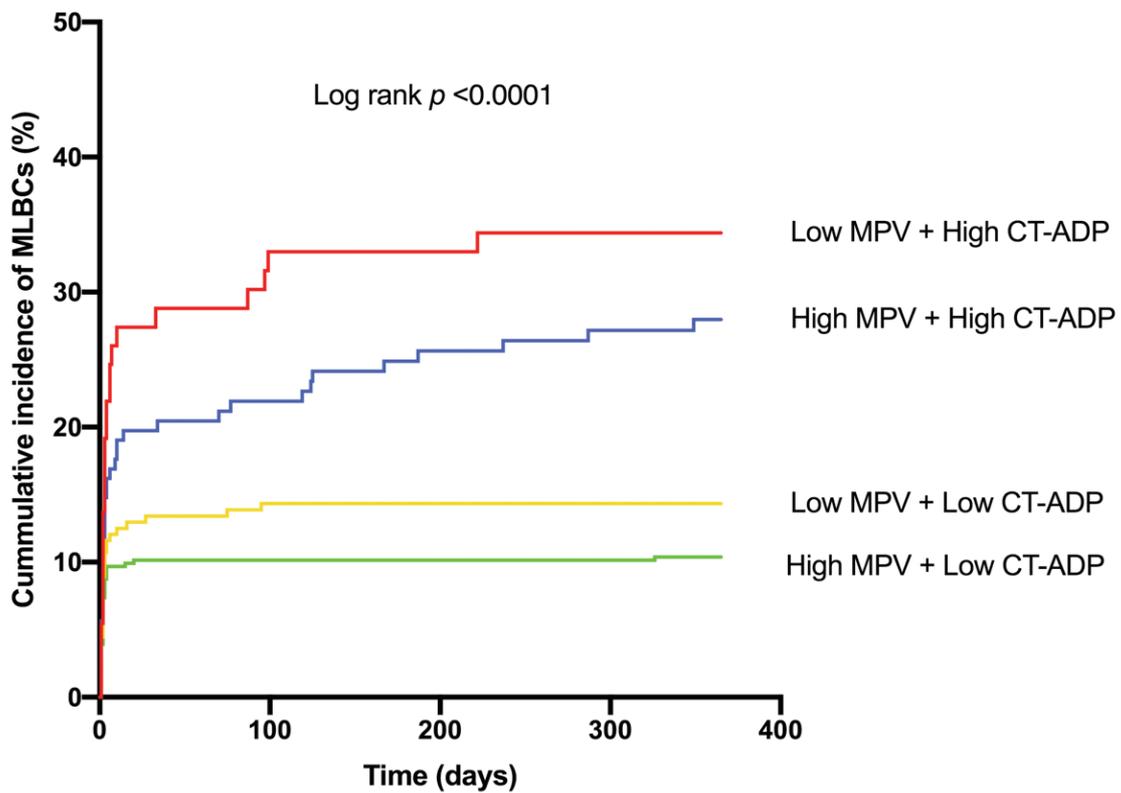
Figure 2. Impact of Baseline Mean Platelet Volume on the incidence of Major/Life-threatening Bleeding Complications at one year follow-up after TAVR.



This figure shows the cumulative incidence of MLBCs during the first year after TAVR according to baseline MPV. Low MPV was defined as a baseline MPV ≤ 10 fL and high MPV as a baseline MPV > 10 fL.

Abbreviations: MLBCs = major and life-threatening bleeding complications; MPV = mean platelet volume; TAVR = transcatheter aortic valve replacement.

Figure 3. Impact of Baseline Mean Platelet Volume and Postprocedural CT-ADP on the incidence of Major/Life-threatening Bleeding Complications at one year follow-up.



This figure shows the impact of baseline MVP and postprocedural CT-ADP value on the incidence of major/life-threatening bleedings. Patients were stratified according to baseline MPV (threshold 10 fL) and postprocedural CT-ADP value (threshold 180 s).
Abbreviations: CT-ADP = closure time adenosine diphosphate; MPV = mean platelet volume; TAVR = transcatheter aortic valve replacement.

Tables

Table 1. Demographic characteristics.

Variables	Baseline MPV		p value
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Demographic characteristics			
Age – years	82.6 ± 7.2	83.0 ± 7.0	0.48
Male sex – n (%)	181 (45.5)	326 (45.7)	0.94
BMI – kg/m ²	26.5 ± 5.3	27.1 ± 5.9	0.08
Logistic EuroSCORE – %	18.4 ± 13.2	20.0 ± 14.1	0.053
EuroSCORE 2 – %	5.6 ± 7.3	6.0 ± 6.5	0.36
STS mortality – %	6.5 ± 6.7	6.5 ± 5.3	0.93
Cardiovascular risk factors			
Current smoking – n (%)	14 (3.5)	27 (3.8)	0.82
Hypertension – n (%)	323 (81.1)	595 (83.5)	0.33
Dyslipidemia – n (%)	232 (58.5)	427 (59.9)	0.60
Diabetes mellitus – n (%)	131 (32.9)	219 (30.7)	0.45
Medical history			
Coronary artery disease – n (%)	201 (50.5)	331 (46.4)	0.67
Peripheral artery disease – n (%)	108 (27.1)	187 (26.2)	0.74
Atrial fibrillation – n (%)	176 (44.2)	331 (46.4)	0.48
Heart failure – n (%)	169 (42.5)	322 (45.2)	0.40
Chronic kidney disease – n (%)*	63 (15.8)	151 (21.2)	0.03
Chronic obstructive pulmonary disease – n (%)	49 (12.3)	101 (14.2)	0.39
History of cancer – n (%)	96 (24.1)	192 (26.9)	0.31
Echocardiographic parameters before TAVR			
LVEF, %	53.1 ± 14.7	52.5 ± 15.5	0.50
LV mass, g/m ²	128 ± 35	138 ± 40	<0.001
LVEDD, mm	49.0 ± 8.4	50.8 ± 8.4	0.001
LVESD, mm	33.4 ± 9.1	35.6 ± 10.0	<0.001
Mean aortic pressure gradient, mmHg	46.6 ± 14.6	47.1 ± 14.7	0.58
AVAi, cm ² /m ²	0.76 ± 0.24	0.75 ± 0.24	0.44
Systolic PAP, mmHg	40.7 ± 14.8	42.1 ± 14.4	0.15
Prehospital antithrombotic management			

Dual APT – n (%)	99 (24.9)	159 (22.3)	0.32
Anticoagulant therapy – n (%)	152 (337.9)	304 (42.6)	0.14
Discharge antithrombotic medication			
Aspirin – n (%)	360 (90.5)	665 (93.3)	0.09
Clopidogrel – n (%)	230 (57.8)	367 (51.5)	0.031
Dual APT – n (%)	223 (56.0)	364 (51.1)	0.091
Anticoagulant therapy – n (%)	165 (41.5)	342 (48.0)	0.041

Otherwise specified, data are presented as mean \pm SD.

* Chronic kidney disease was defined by a creatinine level >150 $\mu\text{mol/L}$

Abbreviations: APT = antiplatelet therapy; AVAi = aortic valve area indexed; BMI = body mass index; H-MPV = high mean platelet volume; L-MPV = low mean platelet volume; LV = left ventricle; LVEDD = left ventricular end-diastolic diameter; LVEF = left ventricle ejection fraction; LVESD = left ventricular end-systolic diameter; MPV = mean platelet volume; PAP = pulmonary arterial pressure; STS = society of thoracic surgeons; TAVR = transcatheter aortic valve replacement

Table 2. Biological findings prior to TAVR.

Variables	MPV before TAVR		p value
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Hemoglobin – g/dL	11.9 ± 1.7	12.1 ± 1.7	0.016
Platelets – G/L	249 ± 78	215 ± 69	<0.001
MPV / PC ratio	4.2 ± 1.5	5.8 ± 2.9	<0.001
Leukocytes – G/L	7.6 ± 2.4	7.5 ± 2.4	0.55
Creatinine – μmol/L	113 ± 64	121 ± 80	0.055
eGFR – mL/min	55 ± 21	53 ± 21	0.065
BNP – pg/mL	532 ± 780	753 ± 996	<0.001
CT-ADP	191 ± 81	189 ± 77	0.74
PT – %	81 ± 20	80 ± 19	0.59

Data are expressed as mean ± SD.

Abbreviations: BNP = B-type natriuretic peptide; CT-ADP = closure time adenosine diphosphate; eGFR = estimated glomerular filtration rate; H-MPV = high mean platelet volume; L-MPV = low mean platelet volume; MPV = mean platelet volume; PC = platelet count; PT = prothrombin time; TAVR = transcatheter aortic valve replacement

Table 3. Outcomes during first year after TAVR.

Variables	MPV before TAVR		p value
	≤10 fL L-MPV (n = 398)	>10 fL H-MPV (n = 713)	
Bleeding events			
Major and life-threatening bleeding <1 year	91 (22.9)	126 (17.7)	0.034
Major and life-threatening bleeding <30 days	82 (20.6)	115 (16.1)	0.057
Major bleeding <30 days	62 (15.6)	67 (9.4)	<0.01
Major bleeding between 30 days and 1 year	21 (5.3)	30 (4.2)	0.41
Life threatening bleeding <30 days	28 (7.0)	54 (7.6)	0.75
Life-threatening between 30 days and 1 year	11 (2.8)	15 (2.1)	0.48
Bleeding requiring RBC transfusion >2 U	95 (23.9)	125 (17.5)	0.01
Minor bleeding	74 (18.6)	126 (17.7)	0.68
Access site vascular complications	144 (36.2)	206 (28.9)	0.012
Mortality			
Death from any cause	60 (15.1)	104 (14.6)	0.84
Cardiovascular death	38 (9.5)	58 (8.1)	0.41
Ischemic events			
Myocardial infarction	14 (3.5)	18 (2.5)	0.34
Stroke	35 (8.8)	59 (8.3)	0.77

Data are expressed as n (%).

Abbreviations: H-MPV = high mean platelet volume; L-MPV = low mean platelet volume; MPV = mean platelet volume; RBC = red blood cells; TAVR = transcatheter aortic valve replacement

Table 4. Univariate and multivariate analyses for occurrence of major/life-threatening bleeding during the first year after TAVR.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	sHR (95% CI)	p value	sHR (95% CI)	p value
Age – years	1.02 (1.00 - 1.04)	0.03	1.02 (0.99 - 1.05)	0.17
Male sex	0.68 (0.52 - 0.89)	0.004	0.88 (0.62 - 1.23)	0.45
BMI – kg/m ²	0.98 (0.96 - 1.01)	0.14		
BMI >30kg/m ²	1.01 (0.75 - 1.38)	0.93		
Logistic EuroSCORE – %	1.01 (1.00 - 1.02)	0.002	1.01 (1.00 - 1.03)	0.03
EuroSCORE 2 – %	1.01 (1.00 - 1.03)	0.12		
STS mortality – %	1.03 (1.02 - 1.04)	<0.001	1.01 (0.98 - 1.03)	0.60
Current smoking	0.87 (0.41 - 1.83)	0.70		
Hypertension	1.15 (0.80 - 1.66)	0.45		
Dyslipidemia	0.89 (0.68 - 1.16)	0.37		
Diabetes mellitus	0.96 (0.72 - 1.27)	0.75		
Coronary artery disease	1.14 (0.88 - 1.49)	0.31		
Peripheral artery disease	0.94 (0.70 - 1.27)	0.69		
Atrial fibrillation	1.31 (1.01 - 1.71)	0.04	1.28 (0.80 - 2.04)	0.31
Heart failure	1.17 (0.90 - 1.52)	0.23		
Chronic kidney disease	1.00 (0.70 - 1.38)	0.99		
COPD	0.63 (0.39 - 0.97)	0.04	0.74 (0.42 - 1.27)	0.27
History of cancer	1.17 (0.87 - 1.56)	0.30		
Dual APT on admission	0.80 (0.58 - 1.11)	0.18		
Anticoagulant on admission	1.18 (0.91 - 1.54)	0.21		
Transfemoral approach	0.98 (0.61 - 1.57)	0.92		
Transcarotid approach	0.54 (0.24 - 1.21)	0.13		
Balloon aortic valvuloplasty	1.32 (0.83 - 2.10)	0.23		
Valve size	0.97 (0.92 - 1.02)	0.18		
Sheath size – F	1.04 (0.97 - 1.11)	0.31		
Sapien	0.88 (0.68 - 1.15)	0.36		
CoreValve	1.15 (0.89 - 1.50)	0.29		
Acurate	2.00 (0.26 - 15.62)	0.51		
Post-dilatation	1.06 (0.71 - 1.58)	0.78		
Aspirin at discharge [‡]	0.48 (0.31 - 0.74)	<0.001		
Clopidogrel at discharge	0.77 (0.59 - 1.00)	0.05		
Dual APT at discharge	0.73 (0.56 - 0.96)	0.02	0.65 (0.41 - 1.04)	0.07
Anticoagulant at discharge	1.19 (0.91 - 1.55)	0.21		
Hemoglobin at baseline – g/dL	0.80 (0.74 - 0.86)	<0.001	0.84 (0.75 - 0.93)	0.001
Platelets at baseline per 100 G/L	1.00 (1.00 - 1.00)	0.03	0.78 (0.59 - 1.02)	0.07
MPV ≤10 fL at baseline	1.33 (1.03 - 1.74)	0.03	1.64 (1.16 - 2.32)	0.005
MPV / PC ratio at baseline	1.02 (0.99 - 1.07)	0.15		
Leukocytes at baseline – G/L	0.97 (0.91 - 1.03)	0.33		
Creatinine at baseline – μmol/L	1.00 (1.00 - 1.00)	0.82		
eGFR at baseline – mL/min	0.99 (0.99 - 1.00)	0.08		

BNP at baseline [†] – pg/mL	1.01 (1.00 - 1.03)	0.05		
TP at baseline – %	1.00 (0.99 - 1.00)	0.50		
CT-ADP at baseline – sec	1.00 (1.00 - 1.00)	0.09		
CT-ADP post-TAVR >180sec	2.68 (1.94 - 3.70)	<0.001	2.72 (1.87 - 3.95)	<0.001
PRI-VASP post-TAVR	0.99 (0.98 - 1.00)	0.10		

*Calculated using a Fine and Gray model including all univariate predictors at p <0.05

[†] per 100 pg/mL

[‡] The variable Aspirin at discharge was not included in the multivariate analysis because of a high collinearity with DAPT at discharge.

Abbreviations: APT = antiplatelet therapy; BMI = body mass index; BNP = B-type natriuretic peptide; CI = confidence interval; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CT-ADP = closure time adenosine diphosphate; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HR = hazard ratio; MPV = mean platelet volume; PC = platelet count; PRI = platelet reactivity index; PT = prothrombin time; sHR = sub-distribution hazards ratios; STS = society of thoracic surgeons; TAVR = transcatheter aortic valve replacement.

Table 5. Univariate and multivariate logistic regression analyses for Mean Platelet Volume ≤ 10 fL at baseline.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Age – years	0.99 (0.98 - 1.01)	0.47		
Male sex	0.99 (0.77 - 1.27)	0.94		
BMI >30 kg/m ²	0.86 (0.64 - 1.16)	0.33		
Logistic EuroSCORE – %	0.99 (0.98 - 1.00)	0.06		
EuroSCORE 2 – %	0.99 (0.97 - 1.01)	0.35		
STS mortality – %	1.00 (0.98 - 1.02)	0.93		
Current smoking	0.93 (0.48 - 1.79)	0.82		
Hypertension	0.85 (0.62 - 1.18)	0.33		
Dyslipidemia	0.94 (0.73 - 1.20)	0.60		
Diabetes mellitus	1.11 (0.85 - 1.44)	0.45		
Coronary artery disease	1.18 (0.92 - 1.51)	0.19		
Peripheral artery disease	1.05 (0.79 - 1.38)	0.74		
Atrial fibrillation	0.91 (0.72 - 1.17)	0.48		
Heart failure	0.90 (0.70 - 1.15)	0.40		
Chronic kidney disease	0.70 (0.51 - 0.97)	0.03	0.83 (0.56 - 1.24)	0.36
Chronic obstructive pulmonary disease	0.85 (0.59 - 1.23)	0.39		
History of cancer	0.86 (0.65 - 1.14)	0.31		
Dual APT on admission	1.16 (0.87 - 1.54)	0.33		
Anticoagulant on admission	0.83 (0.65 - 1.07)	0.14		
Hemoglobin – g/dL	0.91 (0.85 - 0.98)	0.02	0.91 (0.83 - 1.00)	0.04
Platelets per 100 G/L	1.90 (1.59 - 2.26)	<0.001	1.93 (1.58 - 2.36)	<0.001
Leukocytes – G/L	1.02 (0.97 - 0.98)	0.54		
Creatinine – μ mol/L	1.00 (1.00 - 1.00)	0.09		
eGFR – mL/min	1.01 (1.00 - 1.01)	0.07		
BNP at baseline [†] – pg/mL	0.97 (0.95 - 0.99)	<0.001	0.97 (0.95 - 0.99)	<0.001
CT-ADP – sec	1.00 (1.00 - 1.00)	0.74		
PT – %	1.0 (1.00 - 1.00)	0.60		
LVEF – %	1.31 (0.58 - 2.95)	0.51		
Mean aortic gradient – mmHg	1.00 (0.99 - 1.01)	0.55		
Aortic valve area – cm ²	1.23 (0.73 - 2.07)	0.43		

[†] per 100 pg/mL

Abbreviations: APT = antiplatelet therapy; BMI = body mass index; BNP = B-type natriuretic peptide; CI = confidence interval; CT-ADP = closure time adenosine diphosphate; eGFR = estimated glomerular

filtration rate; LVEF = left ventricle ejection fraction; MPV = mean platelet volume; OR = odds ratio; PC = platelet count; PT = prothrombin time.

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 : *Trimaille* Prénom : *Antonin*

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 pris connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

À *Strasbourg* , le *01/06/2022*

RÉSUMÉ

Introduction – Les événements hémorragiques font partie des principales complications après remplacement valvulaire aortique percutané (TAVI) et ont un impact significatif sur le pronostic des patients. L'évaluation du risque hémorragique post-TAVI est primordiale pour anticiper ces complications et adapter le traitement antithrombotique.

Objectifs – L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'association entre le volume plaquettaire moyen (MPV) mesuré avant le TAVI et les complications hémorragiques survenant après la procédure.

Méthodes – Les patients traités par TAVI pour rétrécissement aortique serré entre février 2010 et mai 2019 dans notre établissement (Nouvel Hôpital Civil, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Strasbourg, France) ont été inclus. Le MPV mesuré la veille du TAVI permettait de définir deux groupes de patients : ceux avec un MPV bas (L-MPV) défini par un MPV ≤ 10 fL et ceux avec un MPV haut défini par un MPV > 10 fL. Le critère de jugement principal était la survenue d'un saignement majeur ou menaçant le pronostic vital dans la première année suivant le TAVI.

Résultats – Parmi les 1111 patients inclus dans l'étude, 398 (35.8%) avaient un L-MPV et 713 (64.2%) avaient un H-MPV. Le taux de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital au cours de la première année après le TAVI était plus important chez les patients avec L-MPV que chez ceux avec H-MPV (22.9% vs 17.7% respectivement, $p=0.034$). Un L-MPV était associé à une augmentation du taux de complications vasculaires au site d'accès (36.2% vs 28.9%, $p=0.012$), du taux de saignements majeurs précoces (15.6% vs 9.4%, $p<0.01$) et du taux de transfusion d'au moins deux culots de globules rouges (23.9% vs 17.5%, $p=0.01$). Aucun impact du MPV pré-TAVI n'a été retrouvé sur la mortalité toute cause, la mortalité cardiovasculaire et les événements ischémiques post-TAVI (infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral). L'analyse multivariée selon un modèle de Fine et Gray a identifié les facteurs suivants comme prédictifs de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital : l'hémoglobine pré-TAVI (sub-distribution hazard ratio (sHR) 0.84, intervalle de confiance à 95% (IC 95%) [0.75–0.93], $p=0.001$), un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL (sHR 1.64, IC 95% [1.16–2.32], $p=0.005$) et le closure time-adenosine diphosphate (CT-ADP) post-TAVI (sHR 2.71, IC 95% [1.87–3.95], $p<0.001$). Les déterminants indépendants d'un MPV pré-TAVI ≤ 10 fL étaient le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes et le taux de BNP pré-TAVI.

Conclusions – Le MPV pré-TAVI est un facteur prédictif indépendant de la survenue de saignements majeurs ou menaçant le pronostic vital dans l'année suivant l'intervention, y compris après ajustement sur l'étendue de l'inhibition du récepteur P2Y₁₂ par les thiénopyridines et du défaut des multimères de haut poids moléculaire du facteur von Willebrand.

Rubrique de classement : DES Médecine Cardiovasculaire

Mots-clés : rétrécissement aortique ; transcatheter aortic valve implantation ; volume plaquettaire moyen ; hémorragie ; thrombose

Président : Professeur Patrick Ohlmann

Directeur : Professeur Olivier Morel

Assesseurs : Professeur Laurence Jesel, Professeur Michel Kindo, Docteur Benjamin Marchandot

Adresse de l'auteur : Antonin Trimaille
2, rue de la colonne
67100 Strasbourg