

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

ANNEE : 2023

N° : 112

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

Diplôme d'État
Mention MEDECINE CARDIOVASCULAIRE

PAR

ELIDRISSI Anis
Né le 18 mai 1993 à NICE

Fermeture de Foramen Ovale Perméable : Résultats de la prise en charge par voie percutanée au CHU de Strasbourg, facteurs prédictifs et impact de la persistance d'un shunt au suivi

Président de thèse : Professeur Patrick OHLMANN
Directrice de thèse : Docteur Marion KIBLER

LISTE DES ENSEIGNANTS



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Premier Vice Doyen de la Faculté
- Doyens honoraires : (1983-1989)
- (1989-1994)
- (1994-2001)
- (2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LUCES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
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 Séïamak Immunologie biologique
DOLLFUS Hélène Génétique clinique

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	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seïamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépatito-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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJELUX Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	+ Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	+ Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	+ Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	NRPô NCS	+ Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS [®]	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépatologie-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé/ Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépatologie-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatologie-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil + Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	+ Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô 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	NRPô NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	+ Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	+ Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil + Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRPô NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	+ Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	+ Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	+ Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - 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 chefferie de service)

Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	+ Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	+ Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ^o	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	Cs ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• 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		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian PD166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire
 Pr Ass. GRIES Jean-Luc
 Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne
 Pr Ass. GUILLOU Philippe
 Pr Ass. HILD Philippe
 Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
 Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr DELACOUR Chloé
 Dr GIACOMINI Antoine
 Dr HOLLANDER David
 Dre SANSELME Anne-Elisabeth
 Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
 - ROUL Gérald (Cardiologie)
- 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)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

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)

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	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSTZJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
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 Jameleddine (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
DIETMANN 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
DUFOUR Patrick (Centre Paul Straus) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

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

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

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

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

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

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

A Madame la Docteur Marion KIBLER : Je te remercie, Marion, pour tout ce que tu m'as apporté au cours de mon cursus à Strasbourg. Le temps consacré pour me transmettre tes conseils et ton enseignement à la fois lors de mon stage en USIC et lors de mes premières procédures en salle de cathétérisme, ont été une chance et un plaisir pour moi. Je tenais donc à t'exprimer toute ma gratitude et l'honneur d'avoir pu réaliser ce travail de Thèse sous ta direction. Que ce travail soit le reflet de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Patrick OHLMANN : Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de Thèse ainsi que de l'attention que vous avez apporté à ce travail. Je vous remercie également de l'encadrement, de la disponibilité et de l'accompagnement dont vous avez fait preuve au cours de mon internat. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Olivier MOREL : Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de Thèse et, pour la bienveillance dont vous avez fait preuve lorsque j'étais en stage dans votre service au 1312. De plus, je souhaitais vous témoigner ma profonde reconnaissance et ma gratitude pour l'aide précieuse et les conseils que vous m'avez dispensés au moment clé de mon internat.

A Madame la Professeur Valérie WOLFF : Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse pour juger mon travail. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame la Docteur Floriane ZEYONS : Je te remercie, Floriane, pour ta joie, ta spontanéité et ton énergie qui ont été indispensables lors de notre expérience commune dans l'unité COVID. Je te remercie également pour l'enseignement, les conseils et les astuces avisés que tu m'as transmis lors de mon stage au EFNI.

A Dr Charline JIMENEZ, ma première co-interne, **Dr Marie-Béatrice LEMBACH, Dr Mathias LESTANC** et **Dr Waël YOUNES** je vous remercie pour l'accueil que vous m'avez réservé lors de mon premier stage en Alsace, dans l'agréable microclimat professionnel et météorologique Colmarien et pour tout ce que vous m'avez appris.

A Dr Sébastien HESS merci pour toute l'expérience que tu m'as apportée permettant de me faire progresser, **A Dr Antje REYDEL** merci pour ton enseignement et ta rigueur, **A Dr Adrien CARMONA** et **Dr Joe HEGER** je vous remercie pour votre encadrement et pour les conseils enrichissants lors de mon stage au 1312.

A toute l'équipe du 1313 où j'ai passé un stage exceptionnel. **A Fabienne** avec qui on s'est lancé tous les matins pendant les transmissions. **A Simon** merci pour ta gentillesse et pour toutes les réserves qu'on a exploité. **A Dr Thomas CARDI** et **Dr Alexandre SCHATZ** merci

pour votre pragmatisme et votre franc parler. **A Dr Halim MARZAK** merci pour ta gentillesse et ta disponibilité ce fut un plaisir de travailler avec toi. **A Dr Mohammad KANSO**, je te remercie pour ta bonne humeur et tes conseils. Tu as plus été présent au 1313 qu'à l'USIC mais ce fut un plaisir. **A Pr Laurence JESEL-MOREL** je vous remercie pour la bienveillance que vous m'avez témoignée tout au long de ce stage ainsi que pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

A Dr Jean-Jacques VON HUNOLSTEIN merci pour la formation de qualité que tu m'as dispensée, à **Dr Marie Pierre DOUCHET** et **Dr Anne KOENIG** merci de m'avoir transmis votre expertise clinique si précieuse.

A toute l'équipe paramédicale d'USIC qui m'a accompagné pendant 6 mois et lors des gardes et qui m'ont permis de passer un excellent semestre. **A Dr Pierre ATTALI**, je vous remercie pour votre gentillesse et pour votre transmission de tant de connaissances. **A Dr Ulun CRIMIZADE** je te remercie pour ta présence et tes conseils en échographie très précis et toujours très juste.

A toute l'équipe d'Haguenau, **Dr Sébastien BUFFLER, Dr Julien BROCCHI, Dr Philippe COUPPIE, Dr Fabien DE POLI, Dr Pierre LEDDET, Dr Sabrin UHRY et Dr Valentin SIMON** merci de m'avoir si bien accueilli et de m'avoir si bien accompagné et contribué à ma formation dans une atmosphère agréable. A **Cécile** merci pour ton enthousiasme débordant à la fois dans le service mais surtout en dehors, à **Marilou** merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tes précieux conseils.

A Dr Alin IONESCU et Dr Annie TRINH merci pour vos conseils et votre enseignement en échographie.

A Dr Philippe COMMEAU et Dr Paul BARRAGAN, vous êtes des modèles d'excellence et je vous remercie pour votre encadrement et vos conseils très avisés qui m'auront permis d'acquérir une expérience inespérée. Veuillez recevoir ma plus grande considération et ma sincère reconnaissance.

A mes co-internes François, Antonin, Ophélie, Hélène, Jérémie, Victor, Maximilien, Julien, Gora, Julie, Baudouin, Dorian, Cyril, Paul et Emma merci d'avoir formé cette famille en cardiologie et d'avoir permis de maintenir une si bonne ambiance. **A Karen** merci pour ces moments à la piscine, **A Clément**, tu as réussi ton mercato. Ces 2 semestres ont été un plaisir. On remet ça à Haguenau.

A la meilleure promotion de co-internes qui sont devenus de vrais amis : **A Anaïs** on t'a adopté dans notre promo et on a bien fait. Depuis qu'on a refait « l'histoire de la vie » j'ai su que serais une véritable amie sur qui je peux compter. **A Amandine**, malgré ton humour particulier et ton style unique on est très vite devenu plus que des co-internes. Je te remercie pour cette belle amitié. **A Kévin** je ne reviendrai pas sur tes talents de co-pilote mais je te remercie de m'avoir appris qu'à côté de l'eau, il fait plus froid. **A Gabi**, merci pour ta capacité de toujours trouver le bon moment que ça soit pour prendre une photo d'un lac dans un virage ou de se lever tôt

pour profiter d'une journée de ski. **A Loïc**, merci pour ton humour d'une très grande finesse et de nous avoir montré ce que le courage signifie. **A Marjo**, merci pour ton entrain et ta générosité. Merci également de m'avoir sauvé de ce barbecue fou. Merci à vous tous pour les moments partagés et pour ceux à venir.

A mes amis boulistes : A Bastoche, que ça soit sur des bouldromes, à l'escalade ou lors des tonus, je te remercie pour ton énergie constante, ta joie, ta bonne humeur et ton humour. En revanche, Anis la traine ne remercie pas M. Monfort. **A Quentin**, la machine Alsacienne, le meilleur tireur de la bande, le pilier du Bunny's je te remercie pour tous ces moments exceptionnels. **A Matéo**, la team pâte te remercie pour ton dévouement et te rappelle que nous serons toujours supérieurs à la team garniture. **A Vincenzo**, depuis Banana King jusqu'à cette thèse en passant par les fameuses soirées ti punch on a partagé beaucoup de beaux moments. Je te remercie c'est en grande partie grâce à toi que j'ai pu m'acclimater si bien à l'Alsace.

A mes amis de l'externat : Chloé, Raph, Clément, Robin, Albert si j'ai réussi à devenir cardiologue c'est en partie grâce à vous. On a passé des périodes difficiles mais je n'en retire que du positif. Encore merci !!

A mes amis de toujours Vassou, Ben, Caro, Chloé, MC, Marjo, Seb, Thomas et Victor exprimer toute l'affection que j'ai pour vous en quelques lignes serait clairement insuffisantes. De Jeanne de France, en passant par Stan, le Pradet, les nombreuses soirées, Malaga, le Maroc, la Corse ou encore la Colombie on n'a tous partagé des moments exceptionnels. Je suis très heureux d'avoir une bande de copains telle que la nôtre.

A Rayane je te remercie pour l'attention que tu m'as toujours portée et pour ton soutien. Je suis fier de t'avoir comme frère. **A mes parents**, je vous remercie pour l'éducation que vous m'avez fournie et l'amour que vous m'avez apporté. Vous avez toujours cru en moi. Si j'en suis là c'est en très grande partie grâce à vous. Je vous en suis éternellement reconnaissant.

TABLE DES MATIERES

SERMENT D’HIPPOCRATE	13
REMERCIEMENTS	14
LISTE DES FIGURES	19
LISTE DES TABLEAUX	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
I. INTRODUCTION	23
1.1 Embryologie et anatomie	23
1.1.1 Généralités	23
1.1.2 Circulation sanguine <i>in utero</i>	23
1.1.3 Formation du septum inter auriculaire et du FO	25
1.1.4 Fermeture du FO	26
1.2 Manifestations cliniques de la persistance du FOP	26
1.2.1 Manifestation thromboembolique et FOP	26
1.2.2 Platypnée-orthodéoxie et FOP	27
1.2.3 Accident de décompression et FOP	27
1.2.4 Migraine avec aura et FOP	28
1.3 Accident Vasculaire Cérébral et FOP	29
1.3.1 Généralités	29
1.3.2 Outils diagnostiques	31
1.3.3 Évaluation du risque d’embole paradoxal	34
1.4 Fermeture de FOP	36
1.4.1 Prévention secondaire des AVC cryptogéniques	36
1.4.2 Indication de la fermeture de FOP.	40
1.5 Fermeture de FOP et complications	41
1.5.1 Persistance du shunt	42
1.5.2 Troubles du rythme	42
1.6 Objectifs de l’étude	44
II. METHODOLOGIE	45
2.1 Population étudiée	45
2.2 Le recueil de données	45
2.2.1 Recueil des données écho cardiographiques	45
2.2.2 Recueil des données cliniques	46
2.3 Procédure de fermeture du FOP par voie percutanée	47
2.4. Critères de jugement	48

2.5 Analyse statistique	48
III. RESULTATS	50
3.1. Caractéristiques de la population étudiée et diagramme de flux	50
3.2 Caractéristiques démographiques, cliniques et écho-cardiographiques	51
3.3 Données sur la procédure de fermeture de FOP par voie percutanée	55
3.4 Données sur la persistance de shunt au cours du suivi écho-cardiographique	56
3.5 Complications cardiovasculaires au décours de la fermeture de FOP et impact de la persistance de shunt sur leurs survenues	57
IV. DISCUSSION	61
4.1 Principaux résultats	61
4.2 Évaluation de la persistance de shunt et risque de récurrence d'AVC	62
4.3 Facteurs anatomiques prédictifs d'échec de fermeture de FOP	63
4.4 Complications cardiovasculaires et persistance de shunt	66
4.5 Persistance de shunt et shunts extracardiaques	67
4.6 Limites de l'étude	67
4.7 Perspectives	68
V. CONCLUSION	70
VI. BIBLIOGRAPHIE	72

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Circulation sanguine au cours de la vie <i>in utero</i>	25
Figure 2 : Représentation schématique en vue sagittale et coronale du foramen ovale	26
Figure 3 : Algorithme de dépistage de la FA dans le cadre du bilan pré fermeture de FOP	31
Figure 4 : Stratégie de l'utilisation des techniques d'imageries pour le diagnostic de FOP	33
Figure 5 : Incidence de la récurrence d'AVC dans les études CLOSURE 1 (A), PC TRIAL (B) et RESPECT (C)	38
Figure 6 : Incidence de la récurrence d'AVC dans les études gore REDUCE (A), CLOSE (B) et DEFENSE PFO (C)	39
Figure 7 : Diagramme de flux	51
Figure 8 : Complications hémorragiques tardives rangées par ordre de gravité	60
Figure 9 : Représentation d'une prothèse de fermeture de FOP	64
Figure 10 : Représentation schématique d'un FOP en vue ETO à 45°	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Items permettant de calculer le score RoPE	35
Tableau 2 : Estimation de l'imputabilité d'un FOP lors d'un AVC et récurrence d'AVC en fonction du score RoPE	36
Tableau 3 : Synthèse des études prospectives randomisées évaluant l'efficacité de la fermeture du FOP en prévention secondaire	40
Tableau 4 : Synthèse de la persistance du shunt évaluée dans les études prospectives randomisées.	42
Tableau 5 : Synthèse de l'incidence de FA dans les études prospectives randomisées	43
Tableau 6.1 : Caractéristiques démographiques et clinique initiales	52
Tableau 6.2 : Caractéristiques échocardiographie et shunt initiaux	53
Tableau 7 : Seuil de décollement du FOP prédictif de persistance d'un shunt au décours d'une fermeture de FOP par voie percutanée	54
Tableau 8 : Caractéristiques en lien avec la procédure de fermeture de FOP	56
Tableau 9 : Délai entre la procédure de fermeture de FOP et les différents suivis échocardiographiques	57
Tableau 10 : Précision de l'intensité du shunt au cours du suivi écho-cardiographique	57
Tableau 11 : Impact de la persistance du shunt sur les complications rythmiques, vasculaires, hémorragiques et sur la migraine	59

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP	Anti-Agrégant Plaquettaire
AC	Anti Coagulant
AIT	Accident Transitoire Ischémique
ASIA	Anévrisme du Septum Inter Auriculaire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVK	Anti-Vitamine K
BARC	Bleeding Academic Research Consensus
CIA	Communication Inter Atriale
ECG	Électro Cardio Gramme
EDTC	Échographie Doppler Trans Crânien
ESC	European Society of Cardiology
ETO	Échographie Trans Œsophagienne
ETT	Échographie Trans Thoracique
FA	Fibrillation Atriale
FO	Foramen Ovale
FOP	Foramen Ovale Permeable
ICM	Moniteur Cardiaque Implantable
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITT	Intention de Traiter
LAE	Dilatation de l'Oreillette Gauche
LVH	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
NR	Non Renseigné
OD	Oreillette Droite

OG Oreillette Gauche

PP Per Protocol

SCAI Society for Cardiovascular Angiography and Intervention

SIA Septum Inter Auriculaire

VCI Veine Cave Inférieure

I. Introduction

1.1 Embryologie et anatomie

1.1.1 Généralités

Le Foramen Ovale (FO) est un reliquat embryonnaire situé au niveau du septum inter atrial se fermant spontanément à la naissance. Cependant, dans 15 à 35 % de la population générale adulte la fermeture du FO est incomplète et est responsable de la persistance d'un Foramen Ovale Perméable (FOP) (1)(2).

Le FO joue un rôle particulier au cours de la vie *in utero*. En effet, pendant cette période, la circulation cardiaque est particulière. Elle n'est en rien comparable à la circulation cardiaque chez l'enfant ou l'adulte car elle est en constante évolution. Cette circulation si particulière résulte de multiples facteurs en lien avec l'embryogénèse, l'apport en oxygène via la circulation sanguine maternelle, les poumons fœtaux non fonctionnels et la présence de l'hémoglobine F ayant une affinité plus importante que l'hémoglobine adulte pour l'oxygène. Lors de la vie *in utero*, les échanges se font au niveau du placenta et non au niveau pulmonaire. Le sang fœtal est globalement pauvre en oxygène, ce qui explique que l'hémoglobine fœtale présente une structure particulière avec une affinité pour l'oxygène plus importante (1)(3).

1.1.2 Circulation sanguine *in utero*

Durant les neuf mois de la vie intra-utérine, le fœtus dépend entièrement du placenta pour son développement et sa protection. Le placenta assure le transport des gaz respiratoires et des nutriments à la place des poumons. Il intervient au cours de l'élimination des déchets métaboliques du fœtus et joue un rôle majeur dans la synthèse des hormones de croissance et de la grossesse garantissant ainsi les interactions immunitaires entre la mère et le fœtus. Les

apports en oxygène sont médiés par la circulation sanguine maternelle via les artères maternelles utérines. Ces dernières se ramifient et forment des lacunes où circule le sang maternel entre les villosités placentaires qui permettent les échanges entre circulation maternelle et fœtale. Le sang maternel oxygéné issu de ces lacunes est transmis aux veines utérines fœtales qui remontent vers le foie. La circulation *in utero* est en dérivation, ce qui permet une répartition de manière optimale du sang peu oxygéné. Pour ce faire, il existe trois shunts. Le premier au niveau hépatique, le canal d'Arantius, le deuxième, intra cardiaque, le FO, et enfin le troisième, le canal artériel qui relie l'artère pulmonaire à l'aorte. Ces différents shunts ont pour rôle une distribution équilibrée du sang oxygéné vers l'ensemble des organes fonctionnels. En amont du foie, le ductus venosus ou canal d'Arantius est le premier shunt qui permet de distribuer une partie du sang oxygéné vers le foie et une autre vers le tronc porte puis la veine cave inférieure. Par la suite, le sang issu de la veine cave se jette dans l'oreillette droite (OD). Les poumons non fonctionnels et les résistances pulmonaires hautes sont un frein à leur vascularisation. Sous l'influence de la valve d'Eustachi qui oriente le jet issu de la veine cave inférieure vers le septum inter auriculaire, le FO permet le second shunt entre l'OD et l'oreillette gauche (OG)

Le sang est ensuite transmis au ventricule gauche puis à l'aorte où se situe le troisième shunt, le canal artériel. Le poumon n'assurant pas les échanges gazeux, il n'est pas nécessaire qu'il soit vascularisé et donc le rôle du canal artériel est de rediriger le peu de sang situé dans l'artère pulmonaire vers l'aorte (3). La Figure 1 illustre l'interaction entre la circulation maternelle et fœtale ainsi que les différents shunts.

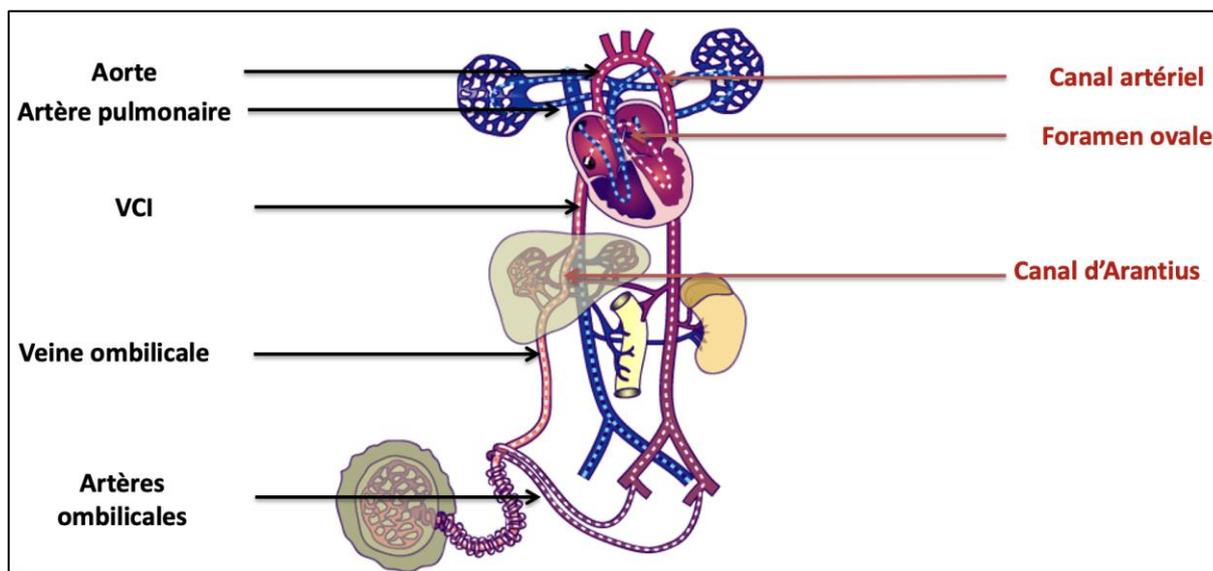


Figure 1 : Circulation sanguine au cours de la vie *in utero*.

1.1.3 Formation du septum inter auriculaire et du FO

Aux premiers stades de l'embryogenèse, le tube cardiaque primitif est une cavité unique. Ce tube est suspendu au mésocarde. Au cours des différentes étapes de l'embryogenèse le tube cardiaque se segmente. L'expansion de l'entrée caudale du tube conduit à la formation d'une oreillette primaire unique. La formation du septum inter-auriculaire au cours de l'embryogenèse est un processus complexe résultant de la création de deux cloisons : le septum auriculaire primaire et le septum auriculaire secondaire. Le septum auriculaire primaire (septum primum) se développe depuis le bord crânial de l'oreillette primaire vers les crêtes neurales qui formeront par la suite une partie du septum interventriculaire. Le septum primum présente un ostium, appelé l'ostium primum. Concomitamment au développement du septum primum, le septum auriculaire secondaire (septum secundum) naît des bourgeons endocardiques et se développe vers le toit de l'oreillette primitive. Ce septum secundum est fenestré et les fenestrations fusionnent pour former l'ostium secundum. Ces deux cloisons forment le septum inter auriculaire alors que les deux ostia forment le FO (4)(5)(6).

1.1.4 Fermeture du FO

Lors de la phase néonatale, le poumon devient fonctionnel et la pression intrathoracique augmente, entraînant une chute des résistances pulmonaires. Cette baisse des résistances permet au sang des cavités droites de se diriger vers la circulation pulmonaire et d'augmenter le retour veineux dans l'OG. Cette augmentation massive du retour veineux est à l'origine d'une inversion du régime de pression : la pression dans l'OG devient supérieure à celle dans l'OD entraînant un accolement du septum primum au septum secundum et est responsable en conséquence de l'occlusion des ostia primum et secundum rendant ainsi imperméable le FO (7). La Figure 2 est une représentation d'un côté d'un FO fermé (Figure 2. A) et de l'autre d'un FOP (Figure 2. B).

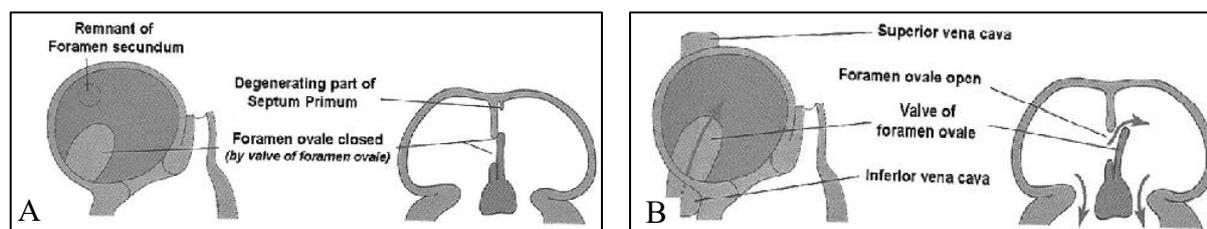


Figure 2 : Représentation schématique en vue sagittale et coronale du foramen ovale issue de Hara et *al.* (6). Schéma montrant un foramen ovale fermé (A) et schéma mettant en évidence la persistance du foramen ovale perméable responsable d'un shunt intra cardiaque (B).

1.2 Manifestations cliniques de la persistance du FOP

1.2.1 Manifestation thromboembolique et FOP

La persistance d'un FOP, présente chez 15 à 35 % de la population générale, est le plus souvent asymptomatique. Néanmoins, dans certains cas la persistance du FOP peut quand même être associée à de nombreuses manifestations cliniques. La principale est la manifestation thrombo-embolique qui a largement été décrite (8)(9)(10)(11). Le FO peut être la source de formation de thrombus ou servir de canal à l'origine d'embolies paradoxales (2). Ces embolies

se compliquent principalement d'Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC), mais ils peuvent être aussi responsables d'emboles systémiques (12)(13)(14).

1.2.2 Platypnée-orthodéoxie et FOP

Le syndrome platypnée-orthodéoxie est, comme son nom l'indique, une association de deux symptômes, une platypnée et une orthodéoxie. La platypnée correspond à une désaturation responsable d'une dyspnée uniquement en position assise ou debout. En revanche, l'orthodéoxie correspond à l'amélioration des symptômes, une augmentation de la saturation en oxygène ainsi que la régression de la dyspnée lors du décubitus dorsal. Ce syndrome est retrouvé en cas de shunt droite-gauche massif. Il peut donc être observé en cas de présence d'un FOP, d'une Communication Inter Auriculaire (CIA) ou encore d'un shunt intra pulmonaire. Ce phénomène est lié à une augmentation de la pression au sein de l'OD en position assise ou debout à l'origine d'une majoration du shunt droite gauche et donc d'un passage du sang désoxygéné issu des cavités droites vers les cavités gauches engendrant en premier lieu une désaturation puis une dyspnée. Lors du décubitus dorsal, la pression au sein de l'OD diminue, ce qui permet de faire régresser le shunt (15) et donc les symptômes.

1.2.3 Accident de décompression et FOP

Une autre complication que l'on retrouve chez les patients présentant un FOP est l'accident de décompression en plongée. Ces accidents sont liés à la formation de bulles de gaz circulantes dans la circulation veineuse. En situation physiologique, ces bulles sont habituellement éliminées par les poumons. En cas de FOP, les microbulles peuvent shunter le poumon et directement se retrouver dans les cavités cardiaques gauche et être ainsi responsables d'emboles systémiques gazeux (16).

1.2.4 Migraine avec aura et FOP

La migraine touche environ 13 % de la population générale entre 20 et 64 ans dont environ 36 % de migraines avec aura. Il existe un sex-ratio en faveur des femmes de 3 pour 1 (17). Des études rétrospectives et des « case report » évoquent une possible association entre migraines avec aura et FOP. Ces différentes études suggèreraient une réduction de près de 80 % des migraines avec aura après la fermeture du FOP. Il s'agirait d'une réduction à la fois de la fréquence, de la durée et de l'intensité des crises. Cette réduction serait observée en cas de disparition du shunt mais également en cas de réduction significative du shunt. Il est cependant important de préciser que cette association ne se retrouve pas chez les patients avec migraine sans aura pour laquelle la physiopathologie est différente (18)(19)(20)(21)(22).

Toutefois, l'explication physiopathologique de cette association reste incertaine. L'hypothèse principale serait que ces migraines pourraient être liées à l'existence de micro thrombi à l'origine d'une occlusion transitoire de certains micro-capillaires cérébraux. Ces micro thrombi faciliteraient l'activation plaquettaire ce qui relarguerait des substances inflammatoires et vasoactives (5-hydroxytryptamine, substance P, Peptide relié au gène de la calcitonine, neurokinine A, sérotonine...) dans le sang veineux. Ces molécules sont normalement en grande partie épurées par le poumon mais dans le contexte d'un shunt droit gauche elles se retrouvent dans la circulation générale. A noter que la migraine peut aussi survenir en l'absence de shunt si ces agents sont libérés dans le cœur gauche au-delà du filtre pulmonaire ou si les agents veineux sont produits en si grande quantité qu'ils submergent le filtre pulmonaire (23).

Ces études rétrospectives semblaient prometteuses et ont été complétées par 2 études randomisées, en double aveugle et contre placebo, PRIMA et MIST (24)(25). Ces études permettent de s'affranchir des biais des études rétrospectives, non randomisées, ainsi que de l'effet placebo fréquemment décrit dans les différentes études étudiant les traitements de la

migraine (26). Ces 2 études n'ont pas mis en évidence de différence significative entre une approche percutanée et un traitement médical optimal de la migraine et donc, à la suite de ces études, aucune recommandation n'a été émise en faveur de l'indication de la fermeture de FOP par voie percutanée dans le traitement de la migraine avec aura.

1.3 Accident Vasculaire Cérébral et FOP

1.3.1 Généralités

Malgré l'augmentation de la prévention cardiovasculaire et l'amélioration de la prise en charge des facteurs cardiovasculaires, l'incidence de l'AVC reste en augmentation au cours des dernières décennies. La mortalité et la morbidité restent très conséquentes et font de l'AVC la deuxième cause de décès et la troisième cause d'handicap dans le monde. Les AVC ischémiques représentent 80 % de l'ensemble des AVC (27) ce qui en fait une priorité de santé publique.

L'AVC n'en demeure pas moins une maladie très hétérogène et les étiologies sont multiples. Confirmer l'étiologie de l'AVC s'avère être primordiale car cela influe sur le pronostic et peut modifier significativement la prise en charge du patient. La classification selon l'étude TOAST (28) permet de ranger les AVC en 5 sous catégories selon leur étiologie. La principale cause est l'athérosclérose des grandes artères qui est liée aux facteurs de risques cardiovasculaires. Les autres étiologies sont cardio-emboliques (principalement dans le cas de Fibrillation Atriale (FA), mais aussi dans le cas d'endocardite infectieuse, dans les suites d'une procédure interventionnelle, ...). Enfin, d'autres causes sont moins fréquentes telles que l'occlusion des petits vaisseaux, les AVC d'une autre étiologie déterminée (vascularite, coagulopathie, syndrome myéloprolifératif, ...) et les AVC cryptogéniques.

Dans ce contexte, la société européenne de neurologie (29) a établi des recommandations internationales pour standardiser les prises en charge et réaliser le bilan

étiologique adapté et ainsi débiter un traitement d'une part de l'AVC et d'autre part de l'étiologie causale. Le bilan lésionnel est donc codifié et il est indiqué de réaliser de manière systématique une échographie cardiaque qui permet de dépister une cardiopathie structurale ainsi qu'une imagerie des troncs supra-aortiques afin de rechercher une sténose de ces vaisseaux. Le dépistage des facteurs de risques cardiovasculaires devra être également réalisé.

La recherche et la mise en évidence de FA représentent un défi dans la prise en charge de l'AVC. En effet, dans le registre TOAST (28), 20 % des AVC sont d'origine cardio embolique. Par ailleurs, la prévalence de la FA (30) augmente de façon exponentielle avec l'âge. Elle est relativement faible avant l'âge de 60 ans et son incidence augmente jusqu'à près de 10 % chez les patients âgés de plus de 80 ans. A la lumière de l'ensemble de ces données, on comprend aisément que le diagnostic d'AVC cryptogénique peut être posé à tort en cas de FA paroxystique, et donc, conduire à incriminer à tort un FOP dans la genèse d'un AVC. C'est dans ce contexte que l'European Society of Cardiology (ESC) a émis des recommandations (31) dans le management du diagnostic de la FA en cas d'AVC ischémique. Ces recommandations proposent, en première intention, la réalisation d'un Électro Cardio Gramme (ECG) 12 dérivations, une surveillance continue du rythme cardiaque (télémetrie) pendant la phase hospitalière, puis la réalisation d'un holter ECG en ambulatoire. En cas de diagnostic de FA, on considère celle-ci comme causale de l'AVC. En revanche, en l'absence de FA détectée sur ces examens, l'imputabilité d'un FOP peut être évoquée selon le score Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) (32) et les caractéristiques anatomiques du FOP. Cependant s'il n'existe pas de FOP, ou que celui-ci ne parait pas être causal de l'AVC, la poursuite des investigations est principalement sous la dépendance de l'âge. Ainsi, chez le patient âgé de plus de 65 ans un moniteur cardiaque implantable pourra être mis en place pour dépister la FA. Chez le patient âgé de moins de 65 ans, l'implantation de ce moniteur sera dépendante de la présence de

facteurs de risques de FA. La Figure 3 nous expose, sous forme d'arbre décisionnel, la stratégie à adopter lors de la recherche d'arythmie chez un patient présentant un AVC.

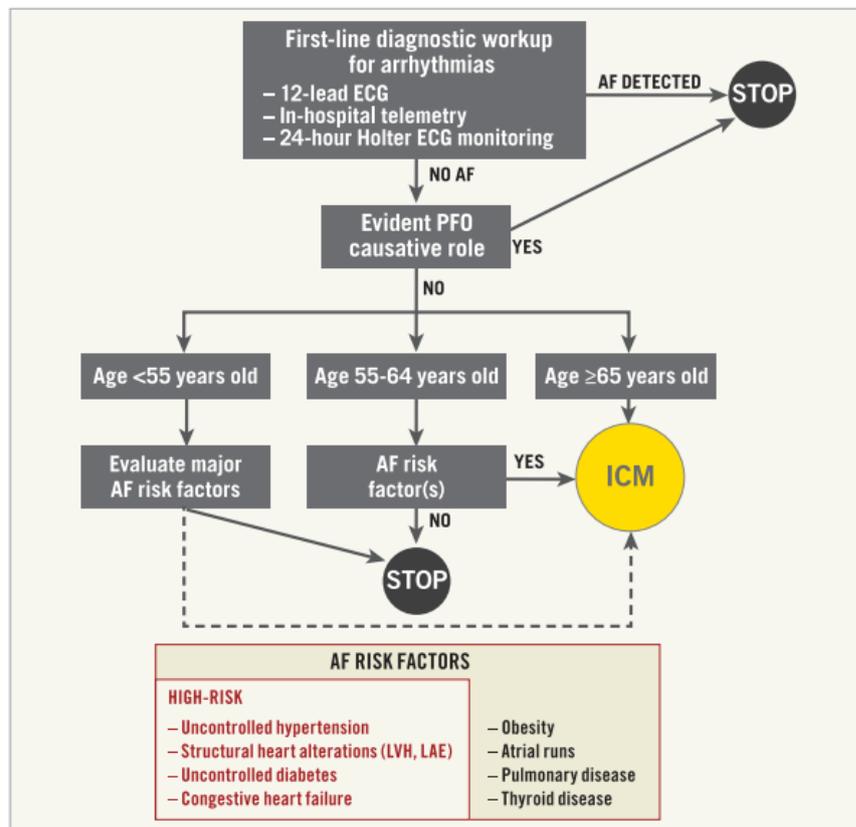


Figure 3 : Algorithme de dépistage de la FA dans le cadre du bilan pré fermeture de FOP selon les recommandations de l'ESC d'après Pristipino et *al.* (33).

AF : Fibrillation Atriale, PFO : Foramen Ovale Perméable, ICM : Moniteur Cardiaque Implantable, LVH : Hypertrophie Ventriculaire Gauche, LAE : Dilatation de l'Oreillette Gauche.

1.3.2 Outils diagnostiques

Le diagnostic du FOP repose sur la mise en évidence d'un shunt droit-gauche au travers du FO par réalisation d'une Échographie Trans Thoracique (ETT), d'une Échographie Trans Œsophagienne (ETO) ou d'une Échographie Doppler Trans Crânien (EDTC) avec doppler couleur ou épreuve de contraste. L'EDTC permettra la détection de microbulles dans l'artère cérébrale moyenne, signant l'existence d'un shunt droit-gauche, mais ne permettra pas la localisation du shunt (FOP, CIA, shunt hépato pulmonaire, fistule artérioveineuse pulmonaire, ...). L'épreuve de contraste consiste à injecter des microbulles obtenues par agitation de 5 à 10

mL d'une solution saline associée à une goutte de sang et à 1 mL d'air par voie intraveineuse. Ces microbulles sont injectées dans le réseau veineux périphérique et cheminent jusqu'à l'OD. En cas de présence d'un FOP, le contraste permettra la visualisation directe du flux sanguin traversant le foramen ovale en ETT et en ETO. Le diagnostic de shunt intra cardiaque droite-gauche se fait par la mise en évidence d'au moins une microbulle dans les cavités gauches dans les trois premiers cycles cardiaques après arrivée du produit de contraste dans les cavités droites.

La réalisation d'une manœuvre de Valsalva augmente la pression intra thoracique et permet de sensibiliser la détection d'un shunt droite-gauche. La manœuvre de Valsalva comporte 3 phases : une inspiration profonde (phase 1), une phase de compression où il est demandé au patient de pousser à glotte fermée (phase 2), puis une phase de relâchement avec une expiration rapide (phase 3). L'injection de contraste doit être effectuée lors de la phase de compression (phase 2). Lors de la phase 3, la baisse de la pression intra thoracique est assurée en demandant au patient d'expirer l'air rapidement et complètement. Cette baisse de la pression intra thoracique est responsable d'une augmentation du retour veineux et donc d'une augmentation de la pression dans l'OD. On observe alors une opacification de l'OD immédiate et complète ainsi qu'un bombement du SIA vers l'OG qui est témoin de la bonne qualité de la manœuvre de Valsalva.

Par ailleurs, l'utilisation d'imagerie de type scanner ou d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (34) n'est pas recommandée en routine du fait de difficultés d'accès mais aussi en raison des performances diagnostiques considérées comme très moyennes.

Le gold standard pour le diagnostic de FOP est l'ETO avec une injection de produit de contraste (35)(36). Du fait du caractère invasif de l'ETO et des potentielles contre-indications, l'EDTC et l'ETT ont également été étudiées (37). Ces différents examens peuvent être

combinés afin de ne pas méconnaître le FOP. Ainsi, la sensibilité du DTC avec une injection de produit de contraste pour détecter les shunts massifs est de 68 % et sa spécificité de 100 %. Le DTC perd en sensibilité en cas de shunt minime. L'ETT de contraste quant à elle présente une sensibilité de l'ordre de 91 % et une spécificité de 93 %. L'excellente sensibilité et spécificité de l'ETT avec une injection de produit de contraste en fait donc un test de dépistage initial rapide, facile, peu cher et fiable. L'ESC a ainsi pu concevoir un algorithme (33) qui préconise de réaliser en première intention une ETT avec contraste ou un DTC avec contraste, et, en cas de résultat positif, de poursuivre les explorations par une ETO avec contraste. Cette ETO permettra de confirmer la présence d'un FOP, et en précisera les caractéristiques ainsi que les éventuelles anomalies anatomiques associées. Cet algorithme est rapporté dans la Figure 4.

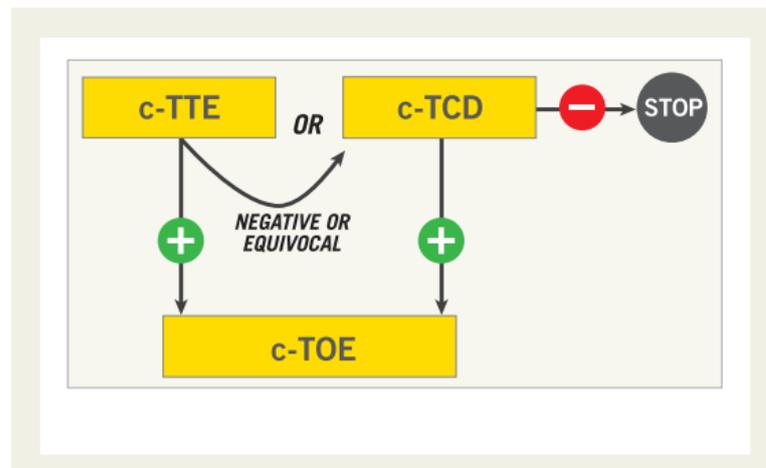


Figure 4 : Stratégie de l'utilisation des techniques d'imageries pour le diagnostic de FOP selon les recommandations de l'ESC d'après Pristipino et *al.*(33).

c-TTE : Échographie cardiaque Trans Thoracique de contraste, c-TCD : Échographie Doppler Trans Crânien de contraste, c-TOE : Échographie Trans Œsophagienne de contraste.

Des anomalies anatomiques peuvent être associées à la présence d'un FOP et sont pourvoyeuses d'un sur risque d'AVC cryptogénique et sont par conséquent à rechercher (8) : l'Anévrysme du Septum Inter-Atrial (ASIA) correspondant à une excursion du septum inter-atrial dans les oreillettes gauche et droite d'au moins 10 mm sur une base d'au moins 15 mm

de long, la valve d'Eustachi proéminente ou encore le réseau de Chiari. Ces deux derniers correspondent à des reliquats embryonnaires du sinus venosus.

1.3.3 Évaluation du risque d'embole paradoxal

Selon le registre TOAST, environ 40 % des AVC sont classés comme cryptogéniques (28). Compte tenu de cette importante proportion, plusieurs études ont été menées pour mieux comprendre et mieux appréhender le lien entre AVC cryptogénique et FOP. Une méta analyse d'études cas-témoin pionnière datant des années 2000 (8) a permis d'objectiver une prévalence de l'ordre de 40 à 50 % de FOP parmi les AVC cryptogéniques chez des patients âgés de moins de 55 ans. Cette méta analyse a montré qu'il existerait une association entre FOP, ASIA ou les 2 combinés chez les patients atteints d'AVC cryptogénique avec des odds ratio haut respectivement à 3,1, 6,1 et 15,6. En conséquence, à la suite de la mise en exergue de ces associations, la présence d'un FOP a été considérée comme pouvant être associée à des AVC secondaires à un embole paradoxal. Celui-ci serait d'origine veineuse et migrerait vers les troncs supra aortiques en empruntant le FOP en shuntant la circulation pulmonaire. Néanmoins, du fait de la fréquence importante du FOP en population générale saine, la question de l'imputabilité d'un FOP en cas d'AVC cryptogénique est complexe. L'étude Risk of Paradoxical Embolism (RoPE Study) (32) a justement entrepris de créer un score, en 2013, permettant de définir la probabilité prédictive d'association entre un AVC cryptogénique et un embole paradoxal en cas de présence d'un FOP. Cette étude a pris en compte des caractéristiques à la fois cliniques et d'imageries. Ce score est indépendant de la gravité du FOP et des anomalies structurelles cardiaques. Ainsi, l'existence d'un antécédent d'AVC ou d'un Accident Transitoire Ischémique (AIT), la présence d'un infarctus cortical à l'imagerie cérébrale et la présence ou l'absence de facteurs de risque d'AVC (âge, hypertension artérielle, diabète et tabagisme) ont été évaluées. L'ensemble de ces items permet de calculer un score

compris entre 0, le score minimum, et 10, le score maximum. Plus le score est élevé et plus la probabilité que l'AVC cryptogénique soit secondaire au FOP est importante. Le seuil identifié comme cliniquement significatif est $\geq 7/10$ (38). Par ailleurs le score RoPE permet également d'évaluer le risque de récurrence à 2 ans (32). Paradoxalement, il a été remarqué que plus le score RoPE était élevé moins la probabilité de récurrence à 2 ans était importante. Le tableau 1 permet de calculer le score RoPE et le tableau 2 permet de mesurer l'imputabilité du FOP et le risque de récurrence en fonction du score RoPE. Ce score est calculable directement via le site internet : <https://www.mdcalc.com/calc/3902/risk-paradoxical-embolism-rope-score>.

Critères	Points
Absence d'antécédent d'hypertension artérielle	+1
Absence d'antécédent de diabète	+1
Absence d'antécédent d'AVC ou d'AIT	+1
Absence de tabagisme	+1
Infarctus cortical démontré par l'imagerie	+1
Âge 18 à 29 ans	+5
Âge 30 à 39 ans	+4
Âge 40 à 49 ans	+3
Âge 50 à 59 ans	+2
Âge 60 à 69 ans	+1
Âge ≥ 70 ans	0

Tableau 1 : Items permettant de calculer le score RoPE selon Kent et al. (32).

Score RoPE	Fraction du risque imputable au FOP % (IC 95 %)	Récidive d'AVC/AIT dans les deux ans % (IC 95 %)
0-3	0 (0-4)	20 (12-28)
4	38 (25-48)	12 (6-18)
5	34 (21-45)	7 (3-11)
6	62 (54-68)	8 (4-12)
7	72 (66-76)	6 (2-10)
8	84 (79-87)	6 (2-10)
9-10	88 (83-91)	2 (0-4)

Tableau 2 : Estimation de l'imputabilité d'un FOP lors d'un AVC et récurrence d'AVC en fonction du score RoPE selon Kent et *al.* (32).

1.4 Fermeture de FOP

1.4.1 Prévention secondaire des AVC cryptogéniques

Comme expliqué précédemment, la persistance d'un FOP est clairement associée à un sur risque d'AVC, mais du fait de son importante prévalence dans la population générale sa pathogénie n'est pas claire. Ainsi, à l'heure actuelle, il n'existe aucun argument scientifique en faveur de la fermeture de FOP en prévention primaire d'un AVC. En revanche, en prévention secondaire la fermeture du FOP paraît être une option thérapeutique. C'est ainsi qu'en 1992, *Bridge ND et al.* ferment le premier FOP chez l'adulte par abord percutané (39). Depuis, de nombreuses études, dans un premier temps rétrospectives, puis dans un second temps prospectives ont été réalisées afin de déterminer la stratégie thérapeutique optimale pour la prévention secondaire des AVC cryptogéniques chez les patients porteurs d'un FOP.

Les premières études prospectives multi centriques randomisées de grands effectifs (40)(41)(42)(43)(44)(45)(46) démarrent dès les années 2000. Elles comparent une prise en charge médicale à une fermeture de FOP associée au traitement médical dans le cadre de la prévention secondaire des AVC ischémiques cryptogéniques des patients porteurs d'un FOP.

L'âge moyen des patients était relativement jeune, de l'ordre d'environ 45 ans. Sur le plan morphologique, entre un quart et un tiers des patients avaient un ASIA associé au FOP. La sévérité du shunt était évaluée par l'injection de produit de contraste. Le nombre de microbulles était déterminé au cours des trois premiers cycles cardiaques après l'arrivée du produit de contraste dans les cavités droites. Les shunts étaient classés en grades avec des seuils de bulles très hétérogènes. Ces études successives ont été menées avec des critères d'inclusion évoluant au gré des différentes études, ce qui a permis d'affiner la sélection des patients et ainsi élaborer les recommandations actuelles.

Au cours des premières études CLOSURE 1 (40), PC TRIAL (41) et RESPECT (42) les patients étaient inclus indépendamment de la gravité du shunt. De ce fait, dans l'étude CLOSURE 1 seulement 52,9 % des patients avaient un shunt de grade 2 ou 3, 65 % dans l'étude PC trial et 75 % dans l'étude RESPECT. Les études CLOSURE 1 et PC trial ne permettaient pas de mettre en évidence de différence significative entre une prise en charge médicale seule comparativement à une prise en charge par fermeture du FOP par voie percutanée associée au traitement médical. Les premiers résultats de l'étude RESPECT, avec une durée moyenne de suivi assez faible, de l'ordre de 25 mois, ne retrouvaient également pas de différence significative entre une fermeture de FOP par voie percutanée et le traitement médical dans l'analyse en intention de traiter. En revanche, l'analyse *per protocol* mettait en évidence une différence significative. Au vue de ces résultats encourageants, une analyse complémentaire (43) a été réalisée après 71 mois de suivi de cette cohorte et mettait en évidence une différence significative en faveur de la fermeture du FOP par voie percutanée associée au traitement médical. Les principaux résultats de ces études sont représentés dans la Figure 5.

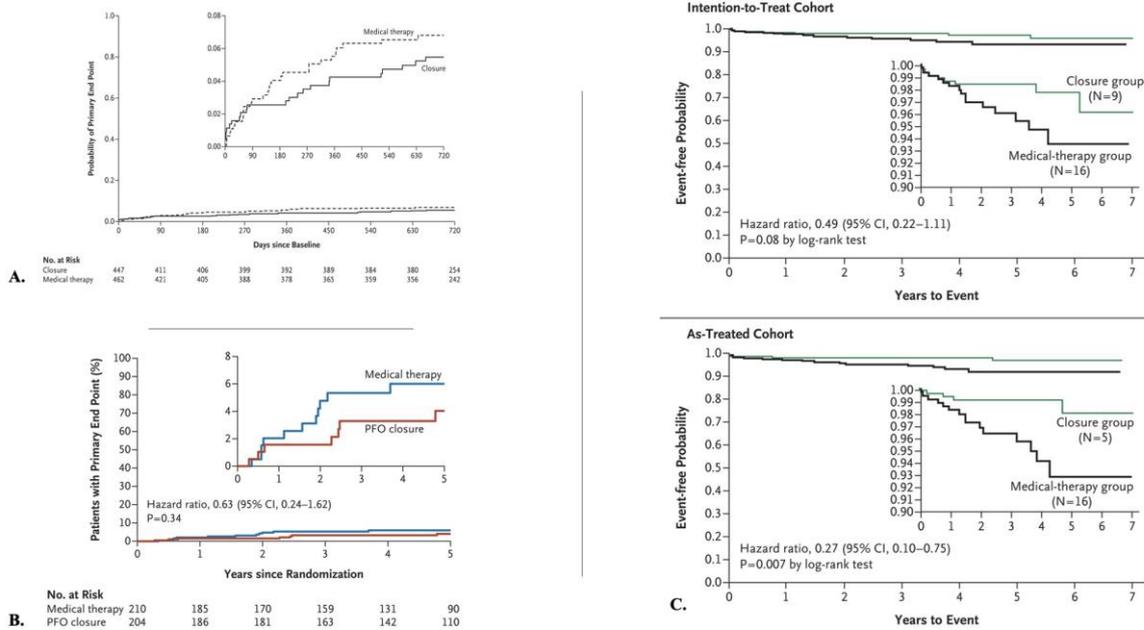


Figure 5 : Incidence de la récurrence d'AVC dans les études CLOSURE 1 (A), PC TRIAL (B) et RESPECT (C)

Par la suite, trois études prospectives randomisées ont été réalisées en ciblant des patients ayant été victime d'un AVC cryptogénique et porteur seulement d'un shunt massif. Ce sont les études Gore REDUCE (44), CLOSE (45) et DEFENSE PFO (46).

L'étude internationale multicentrique Gore REDUCE comparait une stratégie alliant fermeture du FOP par voie percutanée associée à un traitement médical par mono anti-agrégant plaquettaire par rapport au traitement médical par mono anti-agrégation seul. La classification de la sévérité du shunt se faisait également via le nombre de bulles mis en évidence dans les cavités gauches au cours des trois premiers cycles. Dans cette étude, les shunts étaient classés faible lorsqu'on dénombrait 1 à 5 bulles, modéré entre 6 et 25 bulles et massif en cas de présence de plus de 25 bulles. Les caractéristiques de la population étudiée étaient similaires aux études précédentes sauf sur le critère de la sévérité du FOP. Les auteurs ont mis en évidence une réduction significative de récurrence d'AVC clinique dans le groupe fermeture de FOP. En ce qui concerne les AVC infra clinique, aucune différence n'a été mise en évidence.

L'étude française multicentrique CLOSE comparait quant à elle, la prise en charge alliant la fermeture du FOP par voie percutanée associée à un traitement médical par mono anti-agrégant plaquettaire par rapport à une mono anti-agrégation ou une anticoagulation curative. Les patients inclus présentaient tous un shunt massif défini par un passage supérieur à 30 bulles dans les cavités gauches au cours des trois premiers cycles cardiaques.

Finalement, l'étude internationale multicentrique DEFENSE PFO comparait une stratégie alliant la fermeture du FOP par voie percutanée associée à un traitement médical (soit mono anti-agrégation, soit bi anti-agrégation soit anticoagulation par AVK) par rapport au traitement médical (soit mono anti-agrégation, soit bi anti-agrégation soit anticoagulation par AVK). Dans cette étude, les critères d'inclusions étaient représentés par la présence d'un AVC cryptogénique récent datant de moins de six mois associé à un FOP à haut risque d'embolie paradoxal défini par une grande taille (hauteur de décollement supérieur à 2 mm) ou associé à un ASIA ou à un septum auriculaire hyper mobile (défini comme une excursion du septum dans l'oreillette droite ou gauche supérieure ou égale à 10 mm mais sur une base inférieure à 15 mm). Les résultats objectivaient une réduction de la récurrence d'AVC dans le groupe pris en charge par fermeture du FOP par voie percutanée associée au traitement médical.

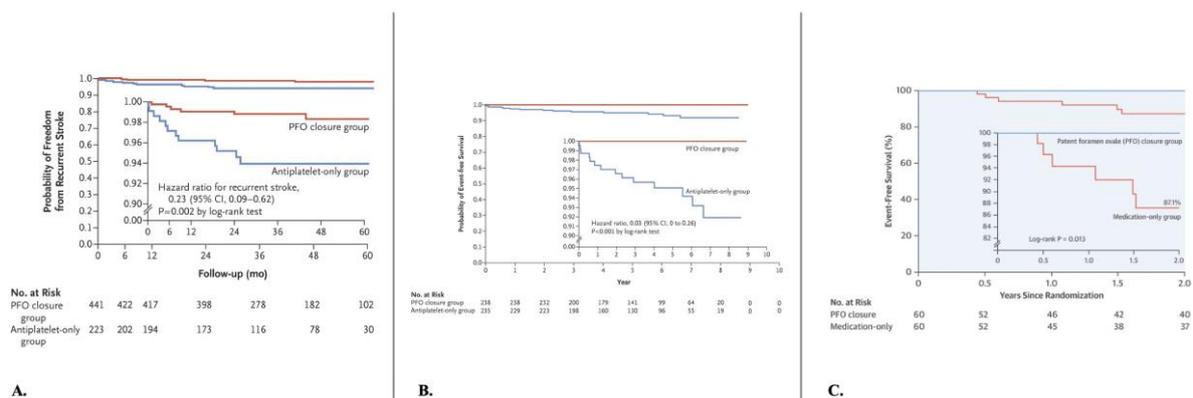


Figure 6 : Incidence de la récurrence d'AVC dans les études Gore REDUCE (A), CLOSE (B) et DEFENSE PFO (C)

Une méta-analyse de ces essais (47) (3560 patients, 6 essais) a montré que la fermeture du FOP était associée à une réduction de 64 % du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement anti thrombotique seul. Un résultat identique a été mis en évidence lorsque l'analyse portait sur le Hazard Ratio, disponible dans 5 des 6 essais avec réduction de 60 % du risque de récurrence d'AVC comparativement au traitement anti thrombotique seul. Le tableau 3 résume les principaux résultats de ces études, les grades de shunt et la proportion de shunt à haut risque.

	<i>CLOSURE 1</i>	<i>PC Trial</i>	<i>RESPECT</i>	<i>RESPECT extended follow-up</i>	<i>Gore REDUCE</i>	<i>CLOSE</i>	<i>DEFENSE -PFO</i>
<i>Date</i>	2003 - 2010	2000 – 2009	2003 - 2011	2013 -2016	2008 - 2015	2007 - 2016	2011 - 2017
<i>Effectif</i>	909	414	980	980	664	663	120
<i>Effectif FOP</i>	447	204	499	499	441	238	60
<i>Traitement</i>	AAP, AC ou les 2	AAP ou AC	AAP ou AC	AAP ou AC	AAP	AAP ou AC	AAP ou AC
<i>ASIA</i>	37,6 %	23,0 %	36,1 %	36,1 %	20,4 %	34,0 %	8,3 %
<i>Migraines</i>	NR	23,0 %	39,1 %	39,1 %	NR	28,2 %	NR
<i>Grade du shunt</i>	<i>Grade 0</i> : 0 bulle	<i>Grade 0</i> : 0 bulle	<i>Grade 0</i> : 0 -3 bulles	<i>Shunt à haut risque</i> : - Grande taille - ASIA			
	<i>Grade 1</i> : 1 - 10 bulles	<i>Grade 1</i> : 1 - 5 bulles	<i>Grade 1</i> : 1 - 9 bulles	<i>Grade 1</i> : 1 - 9 bulles	<i>Grade 1</i> : 1 -5 bulles	<i>Grade 1</i> : 4 - 30 bulles	
	<i>Grade 2</i> : 11 – 25 bulles	<i>Grade 2</i> : 6 - 20 bulles	<i>Grade 2</i> : 10 - 20 bulles	<i>Grade 2</i> : 10 - 20 bulles	<i>Grade 2</i> : 6 - 25 bulles	<i>Grade 2</i> : > 30 bulles	
	<i>Grade 3</i> : > 25 bulles	<i>Grade 3</i> : > 20 bulles	<i>Grade 3</i> : > 20 bulles	<i>Grade 3</i> : > 20 bulles	<i>Grade 3</i> : > 25 bulles		
<i>Shunt grade 2, 3 ou haut risque</i>	55,9 %	70,2 %	77,2 %	77,2 %	81,9 %	90,8 %	100 %
<i>Critère de jugement principal</i>	<i>Composite</i> : - Récidive AVC - Décès	Récidive d'AVC	Récidive d'AVC	Récidive d'AVC			
<i>Suivi (mois)</i>	24	49,2	31,2	70,8	38,4	64,8	33,6
<i>Résultat</i>	Négatif	Négatif	Négatif en ITT, positif en PP	Positif	Positif	Positif	Positif

Tableau 3 : Synthèse des études prospectives randomisées évaluant l'efficacité de la fermeture du FOP en prévention secondaire.

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire, AC : Anti Coagulant, NR : Non Renseigné, ITT : Intention de Traiter, PP : Per Protocol.

1.4.2 Indication de la fermeture de FOP

Ces études ont démontré le bénéfice de la fermeture du FOP par voie percutanée dans l'AVC cryptogénique chez des patients sélectionnés et ont été suivies par la publication de

nouvelles recommandations. Celles-ci ont pour objectif de sélectionner au mieux les patients chez qui le bénéfice paraît certain. Ainsi, les sociétés françaises de neurologie vasculaire et de cardiologie (48) recommandent depuis 2019 la fermeture des FOP à haut risque après un AVC cryptogénique. Le FOP est considéré à haut risque s'il présente l'ensemble de ces caractéristiques : patient âgé de 18 à 60 ans, atteint d'un infarctus cérébral récent de moins de 6 mois (ce délai peut être allongé si l'indication d'un enregistrement prolongé du rythme cardiaque est nécessaire), avec un lien de causalité très probable entre le FOP et l'AVC après bilan étiologique approprié et association du FOP à un ASIA (excursion dans l'oreillette droite ou gauche de plus de 10 mm) ou à un shunt important (supérieur à 20 microbulles) ou à un FOP large (hauteur supérieure ou égale à 2 mm).

Dans le même temps, l'ESC a également actualisé ses positions (33) en 2019. Elle recommande la fermeture percutanée des FOP à haut risque embolique chez les patients âgés de 18 à 65 ans aux antécédents confirmés d'AVC cryptogénique, d'AIT ou d'embolie systémique, ayant une forte probabilité de causalité dans la survenue de l'embolie. Enfin, en 2022, la Society for Cardiovascular Angiography and Intervention (SCAI) (49) se positionne de la même manière que les sociétés françaises et européennes en recommandant la fermeture du FOP chez les patients âgés de 18 à 60 ans qui présentent un AVC imputé au FOP avec un score RopE ≥ 7 .

De plus, l'ensemble de ces recommandations rappellent que les patients doivent bénéficier d'un bilan étiologique approfondi de leur AVC ou AIT, insistant particulièrement sur le dépistage de la FA. La décision de fermeture percutanée du FOP doit être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

1.5 Fermeture de FOP et complications

1.5.1 Persistance du shunt

La persistance d'un shunt après fermeture d'un FOP par voie percutanée est une donnée fondamentale (50). Au cours des différents suivis et des différentes études prospectives, ce paramètre est fréquemment mesuré car il est le reflet de l'efficacité de la procédure. Néanmoins, il n'existe pas de définition consensuelle de la persistance du shunt et surtout il n'existe pas à l'heure actuelle d'association démontrée entre persistance d'un shunt au suivi et survenue de complications. On remarque une hétérogénéité très marquée dans les grades du shunt au cours des différentes études mais également une hétérogénéité importante dans les définitions utilisées de persistance de shunt. Selon les différentes études, l'évaluation se fait entre 6 et 12 mois, après injection de produit de contraste, et avec une définition soit sensible (persistance d'un shunt même minime) soit peu sensible (persistance uniquement d'un shunt classé sévère). La persistance du shunt varie donc entre 4,1 % à 6 mois dans l'étude PC trial, et 24,4 % à 12 mois des patients dans l'étude Gore REDUCE. Ces données sont rapportées dans le tableau 4.

	<i>CLOSURE 1</i>	<i>PC Trial</i>	<i>RESPECT</i>	<i>RESPECT extended follow-up</i>	<i>Gore REDUCE</i>	<i>CLOSE</i>	<i>DEFENSE -PFO</i>
<i>Grade du shunt</i>	<i>Grade 0 : 0</i> bulle	<i>Grade 0 : 0</i> bulle	<i>Grade 0 : 0</i> bulle	<i>Grade 0 : 0</i> bulle	<i>Grade 0 : 0</i> bulle	<i>Grade 0 : 0</i> -3 bulles	<i>Shunt à haut risque :</i> - Grande taille - ASIA
	<i>Grade 1 : 1</i> - 10 bulles	<i>Grade 1 : 1</i> - 5 bulles	<i>Grade 1 : 1</i> - 9 bulles	<i>Grade 1 : 1</i> - 9 bulles	<i>Grade 1 : 1</i> -5 bulles	<i>Grade 1 : 4</i> - 30 bulles	
	<i>Grade 2 :</i> 11 – 25 bulles	<i>Grade 2 : 6</i> - 20 bulles	<i>Grade 2 :</i> 10 - 20 bulles	<i>Grade 2 :</i> 10 - 20 bulles	<i>Grade 2 : 6</i> - 25 bulles	<i>Grade 2 : ></i> 30 bulles	
	<i>Grade 3 : ></i> 25 bulles	<i>Grade 3 : ></i> 20 bulles	<i>Grade 3 : ></i> 20 bulles	<i>Grade 3 : ></i> 20 bulles	<i>Grade 3 : ></i> 25 bulles		
<i>Suivi (mois)</i>	24,0	49,2	31,2	70,8	38,4	64,8	33,6
<i>Persistance du shunt</i>	Évaluation à 6 mois	Évaluation à 6 mois	Évaluation à 6 mois	NR	Évaluation à 12 mois	Évaluation à 10.8 mois	NR
	Grade 2 ou 3	Grade 2 ou 3	Grade 2 ou 3		Grade 1, 2 ou 3	Défini par > 10 bulles	
<i>Fréquence</i>	13,9 %	4,1 %	17,3 %	NR	24,4 %	7,0 %	NR

Tableau 4 : Synthèse de la persistance du shunt évaluée dans les études prospectives randomisées.

1.5.2 Troubles du rythme

Après la fermeture du FOP par voie percutanée, dans l'ensemble des études où la FA a été recherchée, on observe une augmentation de son incidence en comparaison au traitement médicamenteux seul. Cela est rapporté dans le tableau 5. On remarque qu'il s'agit très fréquemment de FA paroxystique dont le diagnostic a lieu dans les 30 à 45 premiers jours.

	<i>CLOSURE I</i>	<i>PC Trial</i>	<i>RESPECT</i>	<i>RESPECT extended follow-up</i>	<i>Gore REDUCE</i>	<i>CLOSE</i>	<i>DEFENSE -PFO</i>
<i>Suivi (mois)</i>	24,0	49,2	31,2	70,8	38,4	64,8	33,6
<i>FA précoce</i>	30 jours post procédure	NR	NR	NR	45 jours post procédure	30 jours post procédure	NR
<i>FA précoce (%)</i>	3,5 %				5,4 %	4,2 %	
<i>FA post procédure (%)</i>	5,7 %	2,9 %	3,0 %	NR	6,6 %	4,6 %	NR

Tableau 5 : Synthèse de l'incidence de FA dans les études prospectives randomisées.

Ces données sont retrouvées dans plusieurs études ou registres (6 études randomisées et 26 études observationnelles) et colligées dans la méta analyse de *Chen et Thijs et al.* (51). Cette méta analyse confirme un sur risque de développer une FA dans les suites d'une fermeture de FOP avec un odds ratio de 5,3. Ce sur risque est concentré au cours des 45 premiers jours suivant la procédure et le principal facteur prédictif retrouvé est l'âge. Par ailleurs au sein de cette méta analyse, une étude (52) suggérait que la prothèse STAR flex serait responsable de plus d'épisodes d'arythmie cardiaque. En revanche, en ce qui concerne la taille des prothèses, bien qu'il y ait une tendance statistique, il n'a pas été mis en évidence de sur risque de FA post procédure en cas de prothèses de plus grande taille.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement défini mais deux hypothèses sont mises en avant (52)(53)(54)(55). D'une part il est possible que la prothèse crée une irritation atriale qui pourrait être un trigger mécanique à l'origine d'une réponse inflammatoire accrue favorisant la FA. En outre, la présence de la prothèse pourrait créer une barrière

mécanique favorisant le phénomène de réentrée. Ces 2 hypothèses concourent conjointement à la genèse de la FA.

Paradoxalement, ce sur risque rythmique au cours de la phase précoce post procédure tend à régresser au cours du temps pour rejoindre un risque égal à celui de la population générale (56)(57). Ce risque est évalué entre 2 et 4 % dans la population générale avec une incidence qui augmente rapidement avec l'âge. Une étude (57) menée en Italie a évalué le risque rythmique au long cours avec un suivi moyen de 12,3 ans. Au cours de cette étude, le risque de FA au long cours était de 1,4 %, soit un pourcentage similaire à la prévalence en population générale. Malgré ces études rassurantes, *Johnson et al.* (58) ont montré qu'à l'issue de la procédure, il existait des modifications électriques telles que l'allongement de l'onde P et de l'intervalle QT.

1.6 Objectifs de l'étude

Ainsi la fermeture de FOP par voie percutanée est une procédure qui a démontré sa supériorité par rapport au traitement médical dans la prévention secondaire des AVC cryptogéniques chez les patients sélectionnés à haut risque. Néanmoins, cette procédure peut se compliquer de persistance d'un shunt.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les facteurs pouvant prédire la persistance d'un shunt intra cardiaque droite - gauche à 6 mois de la fermeture d'un FOP par voie percutanée et de mesurer si la persistance d'un shunt est associée à l'apparition de complication. Notre définition de la persistance du shunt est volontairement très sensible et est définie par le passage d'au moins une micro bulle au cours des trois premiers cycles après injection de produit de contraste lors de l'échocardiographie.

II. Méthodologie

2.1 Population étudiée

Notre travail repose sur une étude observationnelle prospective mono centrique menée dans le service de Cardiologie du CHU de Strasbourg entre le 01/01/2010 et le 31/07/2021. 203 patients ont bénéficié de la fermeture d'un FOP par voie percutanée et ont été inclus dans notre étude. L'indication de la fermeture du FOP a été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire basée sur les recommandations en vigueur au moment de la fermeture du FOP.

2.2 Le recueil de données

2.2.1 Recueil des données écho cardiographiques

Les données anatomiques ont été recueillies de manière multimodale en ETT et en ETO. Ces données ont été évaluées par plusieurs opérateurs de façon standardisée assurant une comparaison de nos mesures dans le temps. Les données ont été récupérées à partir des comptes rendus, et lorsque les images étaient disponibles, elles ont été relues. Ainsi, pour tous les patients ayant présenté un AVC, il a été réalisé une ETT sur laquelle a été mesuré le septum inter auriculaire en coupe apicale 4 cavités, la surface de l'OD, la surface de l'OG et son volume. Une ETO a été réalisée à titre systématique en complément de l'examen. Sur l'ETO, il a été mesuré la longueur du tunnel de FOP et la hauteur de décollement entre le septum primum et secundum. La présence d'un ASIA et sa hauteur d'excursion, la présence d'un septum lipomateux (épaississement du septum secundum) et son épaisseur, la présence d'un réseau de Chiari et d'une valve d'Eustachi ont été systématiquement recherchées.

La présence d'un shunt droite gauche pré procédure a été évalué en ETT et ETO par injection d'un produit de contraste. Le shunt a été classé en 3 grades : minime défini par un passage de moins de 10 bulles, moyen défini par un passage entre 10 et 30 bulles et massif défini par un passage supérieur à 30 bulles. En cas de discordance entre la mesure en ETT et ETO, nous avons choisi de classer le patient avec le grade plus important. L'évaluation du shunt a été réalisée à plusieurs reprises. *Per* procédure, une ETO déterminait s'il persistait un shunt dans les suites immédiates. Enfin, en post procédure des échographies ont été programmées pour s'assurer de l'absence de persistance de shunt à distance de la procédure. La première ETT de suivi a été réalisée le jour suivant la procédure, la deuxième environ 6 mois après la procédure et enfin la troisième environ 1 an après.

La persistance de shunt post procédural a été définie comme positive dès le passage d'une microbulle lors de l'échocardiographie de contraste. Un shunt modéré post procédural a été défini par un passage inférieur à 30 microbulles lors de l'ETT de contraste et un shunt massif a été défini par un passage supérieur à 30 microbulles.

2.2.2 Recueil des données cliniques

Les variables cliniques évaluées sont le sexe, l'âge au moment de la fermeture du FOP, le poids, la taille, l'IMC, la surface corporelle, la présence d'une platypnée, le score RoPE et le traitement anti thrombotique préalable à la fermeture du FOP.

Le risque rythmique post procédure a été évalué par la réalisation, à titre systématique, d'un ECG lors des échographies de suivi. En cas de palpitations itératives, des ECG successifs, un holter ECG ou un holter implantable ont pu être implantés sans que la prise en charge soit clairement standardisée. La FA précoce post procédure a été définie comme survenant dans les 3 mois après la fermeture et la FA tardive comme survenant plus de 3 mois après la fermeture.

Le suivi clinique pour chaque patient a été fait par appel téléphonique. Au cours de ces entretiens, nous avons dépisté : le diagnostic de la FA, la récurrence d'AVC, les complications hémorragiques, la persistance de migraine, l'existence de palpitations et les décès. Nous avons distingué les complications précoces survenant dans les 3 mois suivant la fermeture du FOP des complications tardives au-delà de 3 mois après fermeture. A noter que pour les complications hémorragiques le délai distinguant complication précoce et tardive a été fixé à 30 jours. Ces complications ont été classées selon la Bleeding Academic Research Consensus (BARC).

2.3 Procédure de fermeture du FOP par voie percutanée

Les informations recueillies concernant la procédure de fermeture du FOP sont la date de la procédure, la marque, le type et la taille de la prothèse utilisée, la dose d'anticoagulation *per* procédure et la survenue d'une fibrillation atriale *per* procédure.

La procédure de FOP dans notre centre se déroule sous anesthésie générale ou locale. La ponction est réalisée au niveau de la veine fémorale (droite en général), +/- échoguidée, avec introduction d'un désilet 8 ou 9F. Puis un guide starter 0,035 inch est acheminé jusque dans l'OD. Le FOP est franchi à l'aide d'une sonde Multi Purpose sous contrôle échographique trans œsophagienne et radiologique, et le guide est conduit jusque dans les veines pulmonaires. La gaine de déploiement (taille en fonction de la taille de l'ombrelle) est acheminée au travers du FOP sur le guide starter jusque dans l'OG et permettra la mise en place de la prothèse. La prothèse est alors préparée, introduite dans la gaine jusqu'au niveau de l'OG. Le disque gauche est déployé en premier tout en retirant la gaine pour prendre appui sur le septum inter auriculaire puis le disque droit est déployé sous contrôle ETO. Enfin, la manœuvre de Minnesota (traction de la prothèse) confirme sa bonne apposition de part et d'autre du septum. Après confirmation du bon positionnement de la prothèse, cette dernière est libérée. Un test aux bulles est réalisé

en fin de procédure à la recherche d'un shunt puis, l'ensemble du matériel est retiré. La procédure se déroule avec un souci de prévention de l'embolie gazeuse (purge soigneuse) et thrombotique (anticoagulation par Héparine non fractionnée, 100 à 150 UI/kg).

2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la présence d'une persistance d'un shunt entre l'oreillette droite et l'oreillette gauche lors de l'échographie cardiaque de suivi à 6 mois. Les critères de jugement secondaires comprenaient les complications au suivi : décès, récurrence d'AVC, complications hémorragiques et survenue de FA en post procédure.

2.5 Analyse statistique

Les variables catégorielles sont exprimées en valeur absolue avec leur pourcentage. Les différences statistiques des variables qualitatives entre les deux groupes ont été analysées à l'aide du test du khi-2 et du test exact de Fischer. Nous avons utilisé le test de Shapiro-Wilk pour déterminer la distribution gaussienne de chaque variable quantitative. Les variables avec une distribution normale ont été exprimées sous forme d'une valeur moyenne plus ou moins son écart type. Les variables avec une distribution non gaussienne ont été exprimées en médiane avec l'intervalle interquartile (25^{ème}-75^{ème} percentile). Elles ont été comparées par l'utilisation de tests paramétriques (ANOVA) ou non paramétriques de Mann-Whitney, le cas échéant. L'association entre certaines variables continues ont été analysées avec les coefficients de corrélation de Pearson pour les données paramétriques. Les différences statistiques des variables quantitatives des 2 groupes ont été recherchées en utilisant le test t de Student. Toutes

les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SPSS, version 23.0 (IBM Corp.). Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative.

III. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population étudiée et diagramme de flux

203 patients ont bénéficié de la fermeture d'un FOP par voie percutanée entre le 01/01/2010 et le 31/07/2021 au CHU de Strasbourg. 36 patients (17 %), ont été traités dans un contexte de platypnée-orthodéoxie et ont donc été exclus de notre étude. Ainsi, 167 patients ont bénéficié d'une fermeture de FOP dans le cadre d'un AVC cryptogénique ou secondaire à un accident de plongée. Lors du suivi à 6 mois, 17 patients ont été perdus de vue et ont donc été exclus des analyses. 74 patients n'ont pas bénéficié d'épreuve de contraste lors de l'échographie au suivi et ont également été exclus des analyses. Au total, l'analyse statistique comprend donc 76 patients. 8 fermetures de FOP ont été réalisées secondairement à un AVC sur accident de plongée.

Lors de l'échographie de contraste de suivi, 48 patients ne présentaient pas de shunt et 28 présentaient un shunt. Parmi les patients présentant un shunt, on dénombrait 20 patients avec un shunt modéré (< 30 bulles) et 8 avec un shunt massif (>30 bulles). Le diagramme de flux est présenté dans la Figure 7.

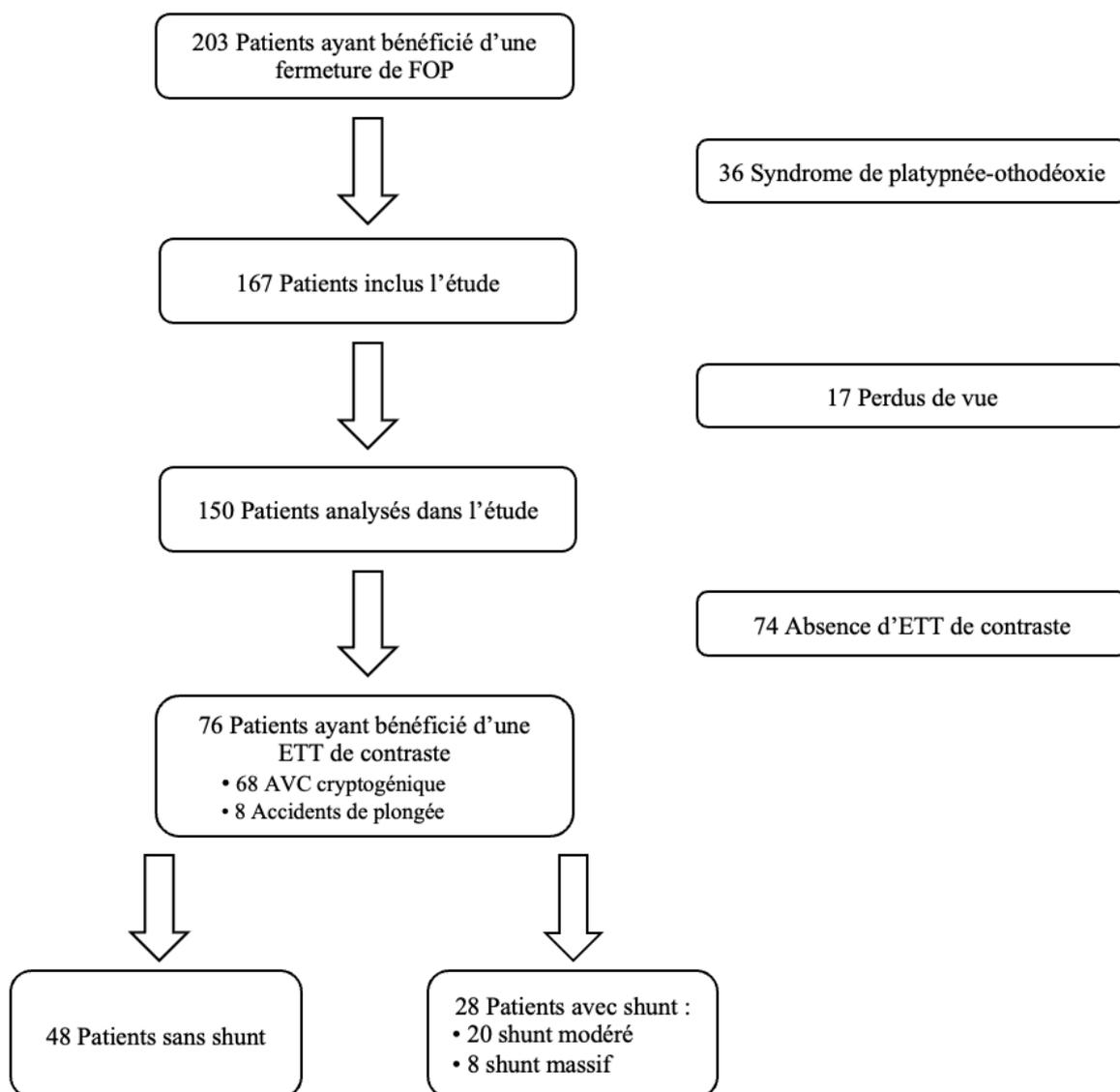


Figure 7 : Diagramme de flux

3.2 Caractéristiques démographiques, cliniques et écho-cardiographiques

Les caractéristiques démographiques, cliniques et échocardiographiques sont présentées dans les tableaux 6.1 et 6.2.

	Absence de shunt (N = 48)	Persistance de shunt (N = 28)	Valeur p (unilatérale)
<i>Caractéristique de la population</i>			
Âge - an	49,7 ± 13,7	48,8 ± 11,0	0,766
Poids - kg	83,0 ± 17,0	83,0 ± 17,6	0,992
Taille - cm	174,8 ± 11,2	173,9 ± 10,3	0,736
BMI (kg/m ²)	27,1 ± 4,2	27,4 ± 4,8	0,786
Surface corporelle (m ²)	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,870
Sexe masculin - no (%)	34 (70,8 %)	18 (64,3 %)	0,366
Platypnée	2 (4,2 %)	1 (3,6 %)	0,695
<i>Score RoPE et items</i>			
Score RoPE	7,0 ± 1,8	7,0 ± 1,7	
Tabagisme actif - no (%)	8 (16,7 %)	6 (21,4 %)	0,411
AVC à l'imagerie- no (%)	42 (87,5 %)	26 (92,9 %)	0,375
Diabète - no (%)	3 (6,3 %)	1 (3,6 %)	0,529
HTA - no (%)	11 (22,9 %)	10 (35,7 %)	0,174
<i>Traitement anti thrombotique</i>			
Aspirine baseline - no (%)	34 (70,8 %)	14 (50,0 %)	0,059
Plavix baseline - no (%)	1 (2,1 %)	4 (14,3 %)	0,053
Anticoagulation baseline - no (%)	13 (27,1 %)	11 (39,3 %)	0,198

Tableau 6.1 : Caractéristiques démographiques et clinique initiales

Les données sont présentées en valeur brute (en pourcentage) pour les variables qualitatives, médiane (25^e-75^e percentile) ou moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives. Une valeur p<0,05 était considérée statistiquement significative.

	Cohorte (N = 76)	Absence de shunt (N = 48)	Persistance de shunt (N = 28)	Valeur p (unilatérale)
<i>Caractéristiques écho-cardiographiques</i>				
Présence d'un ASIA - no (%)	17 (22,4 %)	11 (22,9 %)	6 (21,4 %)	0,559
Taille maximale ASIA - mm	13,5 ± 3,6	13,6 ± 4,1	13,1 ± 2,8	0,807
Septum lipomateux - no (%)	10 (13,2 %)	8 (16,7 %)	2 (7,1 %)	0,205
Hauteur septum lipomateux - mm	8,6 ± 1,7	8,6 ± 1,8	8,5 ± 2,1	0,933
Réseau de Chiari - no (%)	9 (11,8 %)	6 (12,5 %)	3 (10,7 %)	0,586
Valve d'Eustachi - no (%)	18 (23,7 %)	12 (25,0 %)	6 (21,4 %)	0,51
Longueur FOP - mm	13,4 ± 4,0	13,3 ± 3,1	13,5 ± 5,1	0,814
Décollement FOP - mm	4,0 ± 1,8	4,4 ± 1,9	3,2 ± 1,3	0,003
Décollement FOP - no (%)				
1 mm	5 (6,6 %)	3 (6,3 %)	2 (7,1 %)	
2 mm	10 (13,2 %)	4 (8,3 %)	6 (21,4 %)	
3 mm	21 (27,6 %)	10 (20,8 %)	11 (39,3 %)	
4 mm	13 (17,1 %)	8 (16,7 %)	5 (17,9 %)	
5 mm	10 (13,2 %)	8 (16,7 %)	2 (7,1 %)	
6 mm	11 (14,5 %)	9 (18,8 %)	2 (7,1 %)	
7 mm	3 (3,9 %)	3 (6,3 %)	0 (0,0 %)	
8 mm	3 (3,9 %)	3 (6,3 %)	0 (0,0 %)	
Surface OG - mm²	17,5 ± 4,4	17,7 ± 4,0	17,0 ± 5,0	0,596
Volume OG - mL/m²	25,5 ± 8,8	25,1 ± 8,2	26,2 ± 10,0	0,603
Surface OD - mm²	13,9 ± 4,3	14,3 ± 4,8	13,1 ± 3,3	0,267
Longueur du septum - mm	38,9 ± 5,3	38,9 ± 5,2	38,9 ± 5,5	0,981
<i>Shunt initial</i>				
R-L shunt modéré (10-30) - no (%)	17 (22,4 %)	13 (27,1 %)	4 (14,3 %)	0,157
R-L shunt massif (>30) - no (%)	59 (77,6 %)	35 (72,9 %)	24 (85,7 %)	0,157

Tableau 6.2 : Caractéristiques échocardiographie et shunt initiaux

Les données sont présentées en valeur brute (en pourcentage) pour les variables qualitatives, médiane (25^e-75^e percentile) ou moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives. Une valeur p<0,05 était considérée statistiquement significative.

L'âge moyen des patients était de 49 ans, avec un IMC moyen à 27 k/m² et une surface corporelle moyenne à 2,0 m². La proportion d'hommes était de 68 % avec une répartition

similaire dans les 2 groupes. 2 patients du groupe sans persistance de shunt et 1 patient du groupe persistance de shunt avaient un syndrome de platypnée-orthodéoxie associé. En ce qui concerne le score RoPE, il était en moyenne de 7 dans les 2 groupes. La répartition des items composant ce score (tabagisme, AVC mis en évidence à l'imagerie, diabète et hypertension artérielle) était similaire dans les 2 groupes. Avant leur prise en charge, les patients étaient tous traités par anti-agrégant (Aspirine ou Clopidogrel) ou anticoagulant. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes cependant les patients sous Clopidogrel tendaient à avoir une persistance de shunt au suivi ($p=0,053$).

22,4 % des patients présentaient un ASIA, 11, 8% un réseau de Chiari et 23,7 % une valve d'Eustachi. La longueur du FOP, la surface et le volume de l'OG ainsi que la surface de l'OD ne différaient pas entre les deux groupes. La hauteur de décollement du FOP était la seule différence significative entre les 2 groupes ($4,4 \pm 1,9$ mm dans le groupe sans shunt vs $3,2 \pm 1,3$ mm dans le groupe persistance de shunt, $p=0,003$). Un seuil de décollement a été mesuré à 5,196 mm en dessous duquel une association à une persistance de shunt a été mise en évidence (Tableau 7).

	t	df	p
Taille décollement mm	5.196	7	0.001

Tableau 7 : Seuil de décollement du FOP prédictif de persistance d'un shunt au décours d'une fermeture de FOP par voie percutanée

Par ailleurs, le début de l'inclusion des patients débutait bien avant les dernières recommandations de fermeture de FOP et par conséquent, certains patients présentaient un shunt pré procédure modéré. Néanmoins, il n'existait pas de différence significative entre les groupes selon l'importance du shunt préalable à la fermeture du FOP.

3.3 Données sur la procédure de fermeture de FOP par voie percutanée

65 % des procédures ont été réalisées en utilisant une prothèse Amplatzer. Occlutech, Cardioform et Lifetech représentaient les autres types de prothèse. Malgré la large prépondérance de prothèses Amplatzer, la répartition des prothèses implantées était statistiquement similaire entre les 2 groupes.

En ce qui concerne la taille des prothèses il n'y avait pas de différence significative, mais une tendance à la persistance de shunt est constatée lorsque le disque droit était de grande taille ($30,2 \pm 3,9$ mm dans le groupe sans shunt vs $32,0 \pm 3,4$ mm dans le groupe persistance de shunt, $p=0,054$). En revanche, lorsqu'on rapportait la taille du disque droit ou gauche à la longueur du septum on ne retrouvait pas de différence significative.

Enfin, aucune différence entre les 2 groupes n'a été mise en évidence en ce qui concerne la stratégie antithrombotique mise en place au décours de la procédure. Ces résultats sont rapportés dans le tableau 8.

	Cohorte (N = 76)	Absence de shunt (N = 48)	Persistance de shunt (N = 28)	Valeur p (unilatérale)
<i>Prothèse implantée</i>				
Amplatzer - no (%)	50 (65,8 %)	31 (64,6 %)	19 (67,9 %)	0,487
Occlutech - no (%)	20 (26,3 %)	13 (27,1 %)	7 (25,0 %)	0,533
Cardioform - no (%)	2 (2,6 %)	1 (2,1 %)	1 (3,6 %)	0,604
Lifitech - no (%)	4 (5,3 %)	3 (6,3 %)	1 (3,6 %)	0,529
<i>Taille des prothèses</i>				
Taille disque droit - mm	30,9 ± 3,8	30,2 ± 3,9	32,0 ± 3,4	0,054
Taille disque gauche - mm	26,0 ± 4,4	25,5 ± 4,6	26,9 ± 4,1	0,172
Taille disque droit/longueur septum	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,149
Taille disque gauche/longueur septum	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,227
<i>Traitement anti thrombotique post procédure</i>				
Aspirine - no (%)	63 (82,9 %)	41 (85,4 %)	22 (78,6 %)	0,322
Plavix - no (%)	52 (68,4 %)	35 (72,9 %)	17 (60,7 %)	0,198
Anticoagulation - no (%)	24 (31,6 %)	13 (27,1 %)	11 (39,3 %)	0,198

Tableau 8 : Caractéristiques en lien avec la procédure de fermeture de FOP

Les données sont présentées en valeur brute (en pourcentage) pour les variables qualitatives, médiane (25^e-75^e percentile) ou moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives. Une valeur p<0,05 était considérée statistiquement significative.

3.4 Données sur la persistance de shunt au cours du suivi écho-cardiographique

L'évaluation de la persistance de shunt a été réalisée au cours du suivi par 3 échocardiographies successives après la fermeture du FOP. Le premier suivi (suivi 1) avait lieu en moyenne 1,6 jour après la procédure, le second (suivi 2) en moyenne 233,6 jours après la procédure et enfin le troisième (suivi 3) en moyenne 347,7 jours après la procédure. Dans les 2 groupes, le délai de réalisation des suivis était comparable (tableau 9).

	Absence de shunt (N = 48)	Persistance de shunt (N = 28)	Cohorte (N = 76)
Délai suivi 1 - jour	1,0 (1-1)	2,7 ± (1-1)	1,6 ± (1-1)
Délai suivi 2 - jour	238,4 ± 115,2	226,3 ± 125,9	233,6 ± 117,5
Délai suivi 3 - jour	372,5 ± 41,6	329,0 ± 117,5	347,7 ± 94,6

Tableau 9 : Délai entre la procédure de fermeture de FOP et les différents suivis écho-cardiographiques

Les données sont présentées en valeur brute (en pourcentage) pour les variables qualitatives, médiane (25^e-75^e percentile) ou moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives. Une valeur p<0,05 était considérée statistiquement significative.

L'analyse plus détaillée de la quantification du shunt résiduel post procédure a montré qu'au second suivi, parmi les 28 patients présentant un shunt résiduel, 20 (26,3%) avaient un shunt modéré et 8 (10,5%) un shunt massif. Au dernier suivi, 11 patients présentaient un shunt dont 5 modérés et 6 massifs.

	Absence de shunt	Persistance de shunt modéré	Persistance de shunt massif
Shunt au suivi 2 - no (%)	48 (63,2 %)	20 (26,3 %)	8 (10,5 %)
Shunt au suivi 3 - no (%)	13 (54,2 %)	5 (20,8 %)	6 (25 %)

Tableau 10 : Précision de l'intensité du shunt au cours du suivi écho-cardiographique

Les données sont présentées en valeur brute (en pourcentage) pour les variables qualitatives, médiane (25^e-75^e percentile) ou moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives. Une valeur p<0,05 était considérée statistiquement significative.

3.5 Complications cardiovasculaires au décours de la fermeture de FOP et impact de la persistance de shunt sur leurs survenues

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les complications cardiovasculaires (décès ou récurrence d'AVC), après un suivi moyen de 1203 jours. 4 patients sont décédés de cause non cardiovasculaire et 1 seul patient a présenté une récurrence d'AVC. Il s'agissait d'un AVC ischémique avec remaniement hémorragique qui a eu lieu moins de 30 jours après la fermeture de FOP. Les analyses complémentaires ont mis en évidence l'existence

d'un syndrome des anti-phospholipides non connu lors de la fermeture du FOP qui est responsable de la récurrence d'AVC.

Sur le plan rythmique, 2 % des patients ont présenté une FA paroxystique *per* procédure, 10 % une FA paroxystique post procédure précoce avec une tendance à la baisse après 3 mois à 6,7 %. 26 patients (17,4%) avaient un holter implantable et une détection de FA paroxystique a été mise en évidence chez 7 d'entre eux. 6,7 % des patients présentaient des palpitations avant la fermeture du FOP, avec une franche majoration à 25,5 % dans les premiers 3 mois après fermeture s'estompant progressivement au cours du temps. Il persistait cependant des palpitations chez 14,8 % des patients plus de 3 mois après la procédure. Ces données concernaient l'ensemble de notre cohorte (n = 150 patients) et n'étaient pas influencées par la persistance d'un shunt au suivi.

En ce qui concerne l'évaluation du risque hémorragique, dans notre cohorte il n'y a pas eu de complication vasculaire *per* procédure. En revanche, à distance on comptabilise 11,4 % de manifestations hémorragiques précoces et 18,8 % de complications hémorragiques tardives. Les patients du groupe persistance de shunt ont présenté significativement plus de complications hémorragiques tardives (> 30 jours après la fermeture) que les patients sans shunt résiduel (5 patients (17,9 %) vs 1 patient (2,1 % ; p=0,023). Les étiologies et la gravité des saignements tardifs sont représentés dans la Figure 8. Ainsi, 3 saignements étaient d'origine oto-rhino-laryngologique, 1 d'origine gynécologique et 1 d'origine digestif. Leurs sévérités étaient plutôt faibles avec un seul saignement classé BARC 3B.

Enfin, 38,3 % des patients présentaient une migraine avec aura avant la fermeture du FOP. Après la fermeture du FOP, 18,3 % rapportaient la persistance de migraine avec aura. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes.

	Cohorte (N = 150)	Cohorte (N = 76)	Absence de shunt (N = 48)	Persistance de shunt (N = 28)	Valeur p (unilatérale)
<i>Complication rythmique</i>					
FA per procédure	3 (2,0 %)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (3,6 %)	0,368
FA précoce (< 3 mois post procédure) - no (%)	15 (10 %)	4 (5,3 %)	2 (4,2 %)	2 (7,1 %)	0,471
FA tardives (> 3 mois post procédure) - no (%)	10 (6,7 %)	3 (3,9 %)	1 (2,1 %)	2 (7,1 %)	0,305
Holter implantable - no (%)	26 (17,4 %)	12 (15,8 %)	9 (18,8 %)	3 (10,7 %)	0,279
FA mis en évidence sur holter implantable - no (%)	7 (4,7 %)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (3,6 %)	0,368
Palpitation pré procédure - no (%)	10 (6,7 %)	4 (5,3 %)	2 (4,2 %)	2 (7,1 %)	0,471
Palpitation précoce (< 3 mois post procédure) - no (%)	38 (25,5 %)	15 (19,7 %)	10 (20,8 %)	5 (17,9 %)	0,5
Palpitation tardive (> 3 mois post procédure) - no (%)	22 (14,8 %)	6 (7,9 %)	3 (6,3 %)	3 (10,7 %)	0,388
<i>Complication vasculaire</i>					
Décès - no (%)	4 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
AVC - no (%)	1 (0,7 %)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (3,6 %)	0,368
<i>Complication hémorragique</i>					
Hémorragie précoce (< 30 jours post procédure) - no (%)	17 (11,4 %)	1 (1,3 %)	0 (0,0 %)	1 (3,6 %)	0,368
Hémorragie tardive (> 30 jours post procédure) - no (%)	28 (18,8 %)	6 (7,9 %)	1 (2,1 %)	5 (17,9 %)	0,023
<i>Impact sur la migraine</i>					
Migraine avec aura avant fermeture - no (%)	57 (38,3 %)	27 (35,5 %)	14 (29,2 %)	13 (46,4 %)	0,103
Migraine avec aura après	27 (18,1 %)	14 (18,4 %)	8 (16,7 %)	6 (21,4 %)	0,411

fermeture - no
(%)

Suivi moyen	1203,0 ± 697,9	958,8 ± 646,2	878,2 ± 478,6	1097,0 ± 854,2	0,156
-------------	----------------	---------------	---------------	----------------	-------

Tableau 11 : Impact de la persistance du shunt sur les complications rythmiques, vasculaires, hémorragiques et sur la migraine

Les données sont présentées en valeur brute (en pourcentage) pour les variables qualitatives, médiane (25^e-75^e percentile) ou moyenne ± écart-type pour les variables quantitatives. Une valeur p<0,05 était considérée statistiquement significative.

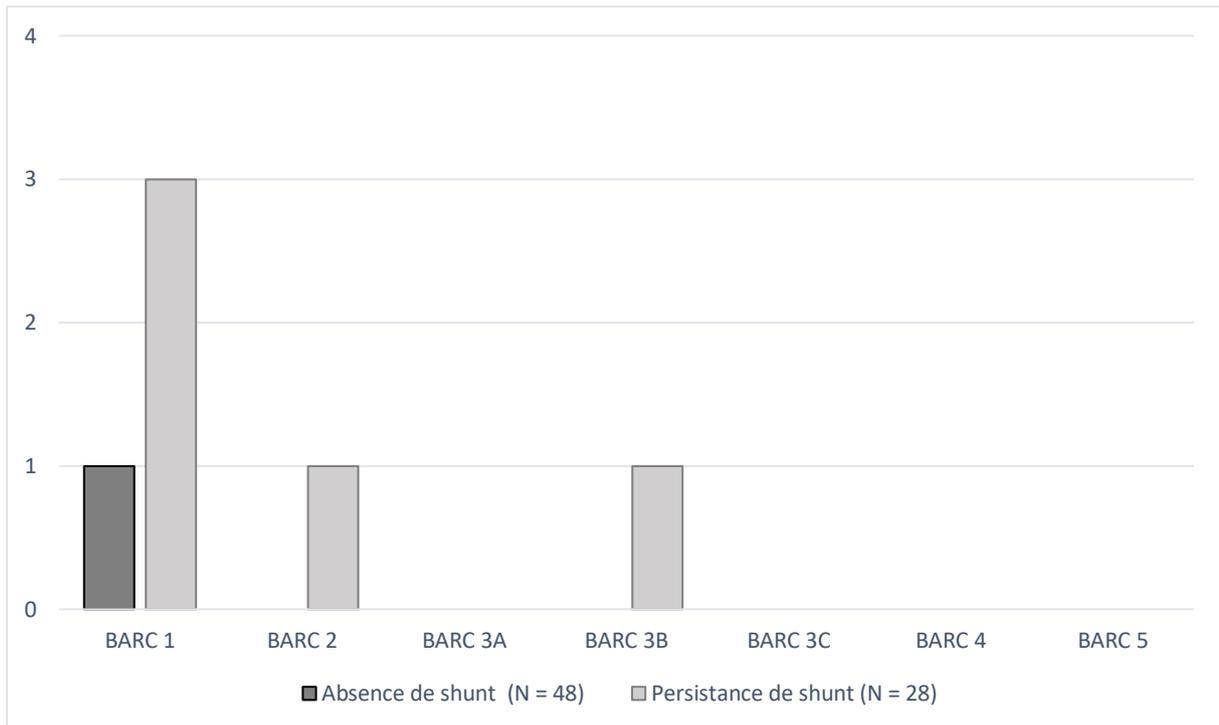


Figure 8 : Complications hémorragiques tardives rangées par ordre de gravité

IV. Discussion

4.1 Principaux résultats

Cette étude observationnelle décrit l'activité de fermeture de FOP au CHU de Strasbourg entre 2010 et 2021 en prévention d'une récurrence d'AVC. Dans ce travail, la persistance de shunt a été définie par le passage d'au moins une microbulle lors de l'épreuve de contraste au cours des trois premiers cycles après apparition du contraste dans les cavités droites. L'ETT de contraste a eu lieu en moyenne 7,7 mois (233,6 jours) après la fermeture de FOP. La population étudiée était jeune avec un âge moyen de 49,4 ans. L'évènement qualifiant indiquant la fermeture du FOP était très majoritairement un AVC cryptogénique (89,4 % des patients) avec un score RopE moyen de 7. 77,6 % des patients présentaient un shunt massif en pré procédure, taux plutôt faible expliqué par les premières procédures datant de 2011, date antérieure aux dernières recommandations de fermeture de FOP.

Deux facteurs prédictifs ont été mis en évidence : une grande taille de disque droit et la hauteur de décollement du FOP.

En ce qui concerne l'incidence des complications, elle a été mesurée sur l'ensemble de la cohorte puis une analyse a été réalisée pour évaluer si la persistance d'un shunt avait un impact sur leur survenue. Aucun patient n'est décédé de cause cardiovasculaire et un seul patient a présenté une récurrence d'AVC, dont le bilan étiologique a révélé la présence d'un syndrome des anti-phospholipides. Les autres complications rapportées étaient rares et de faible gravité confirmant la fiabilité et la sûreté de la procédure de fermeture de FOP. La persistance d'un shunt était associée à une augmentation des saignements mineurs tardifs.

4.2 Évaluation de la persistance de shunt et risque de récurrence d'AVC

Les principales études prospectives randomisées ayant évalué la fermeture de FOP par voie percutanée ont pour la plupart mesuré la persistance de shunt à distance de la procédure. Néanmoins, à l'heure actuelle l'impact d'une persistance d'un shunt au suivi est peu connu et la relation entre la sévérité d'un shunt persistant et la survenue et le délai de complication n'est que peu étudiée. Il en résulte une absence de définition universelle de persistance de shunt à l'origine d'une hétérogénéité tant sur l'intensité du shunt persistant que sur le délai entre la fermeture du FOP par voie percutanée et l'échographie de contraste qui mesure ce shunt (délai d'endothélialisation de la prothèse). Dans ce contexte d'absence de définition universelle, nous avons volontairement pris une définition de persistance de shunt très sensible pour, d'une part, ne pas méconnaître des facteurs prédictifs de persistance de shunt et, d'autre part, pour évaluer de manière la plus juste possible les complications secondaires à la persistance du shunt.

Dans la littérature, l'échocardiographie de contraste de suivi est réalisée entre 6 et 12 mois après la procédure. Dans notre centre, l'organisation du suivi est basée sur ces données issues de la littérature et en moyenne l'échocardiographie de contraste a été réalisée 7,7 mois après la procédure.

Dans les différentes grandes études la persistance d'un shunt est présente chez environ 25 % des patients et parmi ces shunts, 10 % étaient des shunts modérés à massifs (40)(41)(42)(44)(45)(59)(60)(61). Dans notre cohorte, 36 % (28 patients) avaient un shunt persistant au suivi dont 10 % (8 patients) présentaient un shunt sévère. Plusieurs facteurs peuvent expliquer des différences de résultat entre les différentes cohortes de patient : la courbe d'apprentissage des opérateurs pour le choix de la prothèse et son positionnement, mais aussi la qualité de la réalisation de l'ETT de contraste au suivi notamment la systématisation et la qualité des manœuvres de provocation de type Valsalva.

La méta analyse récente menée par *Liu TT et al.* (62) est basée sur l'analyse de 6 articles (63)(64)(65)(66)(67)(61) incluant 2 083 patients. Elle a permis de montrer une association entre persistance de shunt résiduel à distance de la fermeture de FOP et sur risque d'AVC. En effet, on dénombre 32 récurrences d'AVC parmi les 360 patients ayant un shunt résiduel alors que dans le groupe de patient n'ayant pas de shunt résiduel seulement 50 patients développent un AVC traduisant un odds ratio à 3,484 (95 % CI, 2,169-5,596). Dans notre étude, 1 seul patient (1,3 %) a présenté une récurrence d'AVC et présentait un syndrome des anti-phospholipides (le diagnostic a été établi après la récurrence). Ce patient présentait un shunt résiduel modéré. Il est donc difficile de déterminer un lien de causalité entre la persistance du shunt et la récurrence d'AVC dans notre travail.

4.3 Facteurs anatomiques prédictifs d'échec de fermeture de FOP

Plusieurs études ont évalué les facteurs prédictifs de persistance de shunt après la fermeture de FOP par voie percutanée.

La présence d'un ASIA, mis en évidence par *Greutmann M et al.* (68) et *Marchese N et al.* (69), ou une longueur de tunnel supérieur à 20,8 mm mis en évidence par *Marchese N et Al.* (69) peuvent être des facteurs prédictifs de persistance de shunt. *Shafi NA et al.* (70) retrouvaient qu'une hauteur de FOP importante était associée à une persistance de shunt post fermeture de FOP. A l'inverse, dans notre travail, le seul critère anatomique retrouvé était un décollement du FOP inférieur à 5,2 mm.

Greutmann M et al. (68) et *Cheli M et al.* (59) et *Marchese N et al.* (69) ont mis en évidence, tout comme dans notre travail, que l'utilisation d'une prothèse de grand diamètre était associée à une persistance de shunt. Une explication avancée par *Schwerzmann et al.* (71) serait le retard d'endothélialisation en lien avec la plus grande surface de la prothèse. Cependant, le

retard d'endothélialisation ne peut être la seule cause de persistance de shunt. Une autre explication pourrait être la conformation des prothèses. L'ombrelle est composée d'un disque apposé dans l'OD et d'un disque apposé dans l'OG. Ces 2 disques peuvent être de même taille ou le disque droit peut être plus grand que le disque gauche. Ces 2 disques sont attachés par un moyeux central et sont de part et d'autre du septum inter auriculaire (Figure 9).

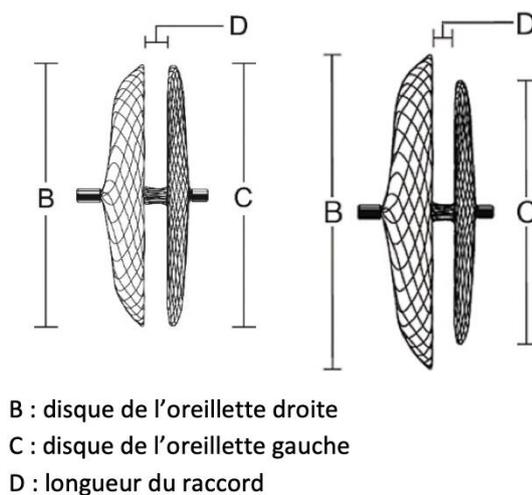


Figure 9 : Représentation d'une prothèse de fermeture de FOP

La prothèse, pour fermer efficacement le foramen, doit parvenir à accoler le septum primum et le septum secundum, ses bords doivent recouvrir l'entrée du chenal et les 2 disques doivent épouser parfaitement les parois septales de l'OG et de l'OD. En cas d'anatomie simple l'apposition de l'ombrelle est simple mais un FOP n'a pas une forme ovale facile à appréhender comme une CIA. En effet, le FOP est un tunnel plus ou moins long, en forme de fer à cheval et de nombreuses structures telles qu'un ASIA, un septum membraneux lipomateux, une valve d'Eustachi, un réseau de Chiari, une petite OG ou OD avec un septum inter atrial court peuvent gêner l'apposition des disques de part et d'autre du FOP.

Dans notre étude et dans celles publiées antérieurement, la présence d'une valve d'Eustachi ou d'un réseau de Chiari ne semble pas gêner l'implantation de l'ombrelle et n'ont pas été mis en évidence comme des facteurs prédictifs de persistance de shunt.

En pratique courante, la longueur du septum inter-atrial, la longueur et la hauteur du tunnel, la présence d'un ASIA et d'un septum lipomateux sont, dans notre centre, les facteurs qui guident le choix de la prothèse. L'enjeu est donc de choisir une ombrelle adaptée à l'anatomie. Les disques qui composent la prothèse ont une structure à la fois rigide et flexible et plusieurs tailles existent. En revanche, le raccord qui se situe dans le tunnel et qui relie les 2 disques est fixe. Par ailleurs, il est utile de rappeler que les oreillettes sont des structures sphériques. On comprend donc que la présence d'un ASIA important, d'une longueur de disque importante et d'une faible hauteur du FOP pourraient être à l'origine d'une tension sur les disques, d'une mauvaise apposition des disques sur les parois septales des oreillettes et pourraient donc favoriser la persistance de shunt au suivi.

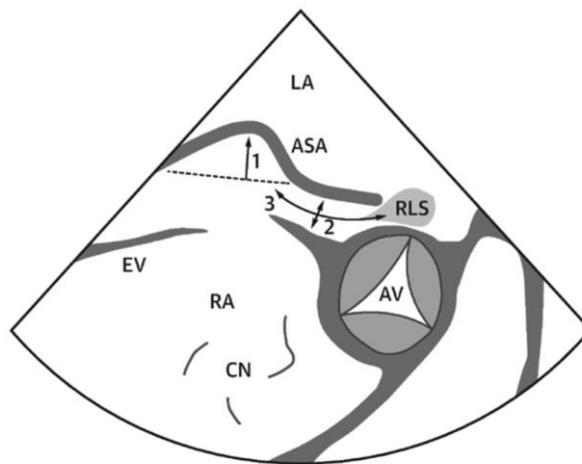


Figure 10 : Représentation schématique d'une coupe ETO à 45° issue de Gaspardone et al (72)

ASA : Anevrysme Septum Auriculaire (Anévrysme Septum Inter Auriculaire), AV : Aortic Valve (Valve Aortique), CN : Chiari Network (Réseau de Chiari), EV : Eustachian Valve (Valve d'Eustachi), LA : Left Atrium (Oreillette Gauche), RA : Right Atrium (Oreillette Droite), RLS : Right-Left Shunt (Shunt Droite-Gauche)

Dans notre étude, l'intensité du shunt avant la fermeture de FOP n'était pas prédictive de la persistance d'un shunt en post procédure et nous n'avons pas mis en évidence de différence de résultat entre les différents types de prothèses. Ces résultats sont en accord avec les études de *Shafi NA et al.* (70) ou *Braun M et al.* (73). La seule prothèse qui serait associée à une

augmentation de shunt post procédure serait la prothèse STAR (71) que nous n'utilisons pas dans notre centre.

4.4 Complications cardiovasculaires et persistance de shunt

Comme nous l'avons vu, la persistance de shunt après fermeture de FOP est fréquente. Néanmoins, les conséquences de cette persistance de shunt sont incertaines. En cas de persistance de shunt certaines équipes telles que *Susuri et al.* (74) adoptent la stratégie d'implanter une seconde voire une troisième ombrelle afin de faire régresser complètement le shunt. Pour s'affranchir d'éventuelles nouvelles prises en charge invasives, il paraît primordial de déterminer si la persistance de shunt est associée à une augmentation des complications cardiovasculaires.

Au sein de notre cohorte, on recense une seule récurrence d'AVC chez un patient pour lequel un diagnostic de syndrome des anti-phospholipides a été établi après cette récurrence et chez qui il est donc difficile de déterminer un lien de causalité avec le FOP. On ne recense pas de décès d'origine cardiovasculaire. De plus, de manière similaire aux études observationnelles, on recense une réduction des migraines avec aura sans pour autant qu'on ne retrouve d'impact de la persistance de shunt.

Sur le plan rythmique on recense dans les 3 premiers mois 10 % de FA paroxystique. Après 3 mois, on observe une régression de la prévalence de la FA à 6,7 %. On ne retrouve pas d'influence du shunt sur ces événements rythmiques ni sur la réduction des palpitations.

En ce qui concerne les événements hémorragiques, leur incidence est de 11,4 % dans les 3 premiers mois et 18,8 % au-delà. La plupart de ces événements était de faible gravité selon la classification BARC. Néanmoins, on observe chez les patients présentant un shunt persistant une incidence plus importante d'événements hémorragiques. Ces événements sont

principalement mineurs. Ce sur risque n'est pas décrit dans la littérature et pourrait être expliquée par l'absence de recommandations claires sur la gestion du traitement anti thrombotique. En effet, dans les suites de la procédure, les recommandations préconisent une bi anti-agrégation par Aspirine et Clopidogrel pendant 1 à 6 mois suivi d'une mono anti-agrégation pendant minimum 5 ans. Ces durées ont été déterminées avec un niveau de preuve bas et ne prennent pas en compte la persistance de shunt. Dans notre centre, nous avons observé une tendance à la poursuite de la bi anti-agrégation plaquettaire en cas de persistance de shunt lors de l'échographie de contraste ce qui pourrait peut-être expliquer ce sur risque hémorragique.

4.5 Persistance de shunt et shunts extracardiaques

Nous pouvons nous interroger sur la spécificité imparfaite des ETT de contraste positives : certaines ETT de contraste qui restent positives pourraient être expliquées par des shunts extra cardiaques non mis en évidence en pré procédure de fermeture de FOP. Dans l'étude de *Shah et al.* (50) les auteurs ont mis en évidence plus de 10 % de shunts extracardiaques chez les patients présentant des shunts résiduels importants en ETT de contraste post fermeture de FOP (fistules artérioveineuses en majorité pulmonaires), en réalisant un dépistage systématique par scanner thoracique injecté. Cela pourrait participer à l'explication de l'absence d'impact de la persistance de shunt après fermeture de FOP sur les complications cardiovasculaires dans la plupart des études.

4.6 Limites de l'étude

Ce travail est une étude prospective observationnelle qui comporte les biais inhérents à ce type d'étude. De plus, il s'agit d'une étude monocentrique. La cohorte principale est assez conséquente et s'étale sur 10 ans. Au cours de cette longue période, les indications de fermeture de FOP ont évolué et expliquent la fermeture de FOP chez des patients présentant un shunt modéré. Par ailleurs, le protocole de suivi a évolué au cours de cette période. On remarque que certaines des ETT de suivi ont été réalisées sans épreuve de contraste. La réalisation systématique d'épreuve de contraste aurait pu permettre d'augmenter les effectifs et donc la puissance de l'étude. Aussi, nous pouvons noter l'influence d'une période « Covid-19 » sur les patients perdus de vue, chez qui l'ETT de contraste au suivi a souvent été annulée. Ces patients ont été exclus de notre analyse et participent à la réduction du nombre d'évènements notamment le nombre de persistance de shunt et participent, peut-être, à sous-estimer l'incidence d'éventuelles complications. Enfin, le recueil de l'incidence des palpitations, migraine avec aura et complication hémorragique a été effectué lors du suivi téléphonique et est donc déclaratif et soumis à des biais de mémoire.

4.7 Perspectives

Les premiers registres et études rétrospectives ont permis d'établir une relation entre l'AVC cryptogénique et la présence d'un large FOP. Ces études ont ensuite été suivies par la réalisation de grandes études randomisées et contrôlées qui ont permis de confirmer l'intérêt de la fermeture de FOP par voie percutanée et de sélectionner les patients chez qui le bénéfice est certain dans le cadre de la récurrence d'AVC.

Notre étude est originale car elle vise à déterminer quelles sont, d'une part, les facteurs prédictifs de persistance de shunt et, d'autre part, si la persistance de shunt est associée à la survenue de complication. Nous avons donc mis en évidence que les facteurs prédictifs de

persistance de shunt sont d'ordre anatomiques. En revanche, la persistance de shunt, dans notre étude, n'est pas associée à une augmentation des complications hormis les complications hémorragiques mineures tardives, qui pourraient être liées à la gestion du traitement anti thrombotique. Notre étude devra donc être complétée par d'autres études de plus grande puissance. Ces études auront pour rôle à la fois de confirmer l'absence de pathogénie de la persistance de shunt et de préciser la gestion du traitement anti thrombotique notamment en cas de persistance de shunt. Ainsi, si ces études confirment que la persistance de shunt est peu pathogène les patients pourront être rassurés et le suivi allégé.

V. Conclusion

Cette étude observationnelle monocentrique décrit l'activité de fermeture de FOP au CHU de Strasbourg entre 2010 et 2021 pour la prévention d'une récurrence d'AVC. La persistance d'un shunt résiduel en post fermeture est fréquente (36,8 % des patients) mais la persistance d'un shunt sévère défini par un passage de plus de 30 microbulles est plus faible (10,7 % des patients). Les deux seuls paramètres associés à une persistance de shunt mis en évidence sont des critères anatomiques : une grande taille de disque droit et un décollement du FOP inférieur à 5,2 mm. Ces informations sont importantes dans l'optimisation du choix de la prothèse par le cardiologue interventionnel.

Malgré le taux important de persistance de shunt au suivi, celui-ci n'est pas associé à une augmentation des complications cardiovasculaires. En revanche, nous avons mis en évidence une augmentation des événements hémorragiques tardifs mineurs.

A la lumière de notre étude, plusieurs questions demeurent concernant la fermeture de FOP par voie percutanée et qui nécessiteraient d'être évaluées dans des études ultérieures. Tout d'abord, aucune définition universelle n'existe pour qualifier la persistance de shunt ce qui ne permet pas d'harmoniser les études. Ensuite, la pathogénie de la persistance de shunt n'est pas encore prouvée. D'autres études de plus grande ampleur auront à charge de mesurer l'incidence et l'impact des complications au long cours. Enfin, en ce qui concerne le risque hémorragique en cas de persistance de shunt, des études complémentaires auront pour objectif de préciser la meilleure stratégie anti thrombotique à adopter en post fermeture de FOP.

VU

Strasbourg, le.....*22/06/2023*.....

Le président du jury de thèse

Professeur.....*[Signature]*.....

Professeur Patrick OHLMANN

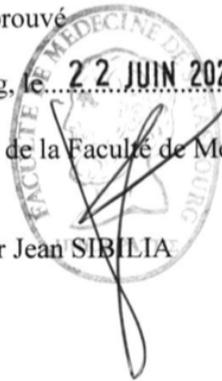
Chef de Service
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Pôle d'Activité Médico-Chirurgicale Cardio-Vasculaire
Cardiologie
Secrétariat - Tél. : 03 69 55 05 82
Fax : 03 69 55 17 37 / 03 69 55 17 99
Email : patrick.ohlmann@chru-strasbourg.fr
N° RPPS : 10002456977 - N° ADELI : 67 10 7897 0

VU et approuvé

Strasbourg, le.....**22 JUIN 2023**.....

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

Professeur Jean SIBILIA



VI. Références bibliographiques

1. Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, Akinseye OA, Ibebuogu UN. Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Curr Probl Cardiol.* févr 2020;45(2):100392.
2. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and Size of Patent Foramen Ovale During the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clin Proc.* janv 1984;59(1):17-20.
3. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* août 2015;20(4):210-6.
4. Anderson RH. Development and structure of the atrial septum. *Heart.* 1 juill 2002;88(1):104-10.
5. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat.* 1999;12(5):362-74.
6. Hara H, Virmani R, Ladich E, Mackey-Bojack S, Titus J, Reisman M, et al. Patent Foramen Ovale: Current Pathology, Pathophysiology, and Clinical Status. *J Am Coll Cardiol.* nov 2005;46(9):1768-76.
7. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* sept 2016;43(3):395-407.
8. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: A meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 24 oct 2000;55(8):1172-9.
9. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke: Incidental or Pathogenic? *Stroke.* juill 2009;40(7):2349-55.
10. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med.* 5 mai 1988;318(18):1148-52.
11. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* mars 2018;71(9):1035-43.
12. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical Embolism. *J Am Coll Cardiol.* juill 2014;64(4):403-15.
13. Agostoni P, Gasparini G, Destro G. Acute myocardial infarction probably caused by paradoxical embolus in a pregnant woman. *Heart.* mars 2004;90(3):e12-e12.
14. Iwasaki M, Joki N, Tanaka Y, Hara H, Suzuki M, Hase H. A suspected case of paradoxical renal embolism through the patent foramen ovale. *Clin Exp Nephrol.* févr 2011;15(1):147-50.
15. Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: A review. *Respir Med.* août 2017;129:31-8.
16. Wilmshurst PT, Ellis BG, Jenkins BS. Paradoxical gas embolism in a scuba diver with an atrial septal defect. *BMJ.* 15 nov 1986;293(6557):1277-1277.
17. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and Burden of Migraine in the United States: Data From the American Migraine Study II. *Headache J Head Face Pain.* 12 juill 2001;41(7):646-57.
18. Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts. *Clin Sci Lond Engl* 1979. févr 2001;100(2):215-20.
19. Morandi *Eva, Anzola GP, Angeli S, Melzi G, Onorato E. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale: A New Migraine Treatment? *J Intervent Cardiol.* févr 2003;16(1):39-42.
20. Anzola GP, Frisoni GB, Morandi E, Casilli F, Onorato E. Shunt-Associated Migraine Responds Favorably to Atrial Septal Repair: A Case-Control Study. *Stroke.* févr

2006;37(2):430-4.

21. Wilmshurst P, Bryson P. Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes. *Clin Sci Lond Engl* 1979. juill 2000;99(1):65-75.
22. Wilmshurst P, Nightingale S, Walsh K, Morrison W. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *The Lancet*. nov 2000;356(9242):1648-51.
23. Wilmshurst P, Nightingale S. The Role of Cardiac and Pulmonary Pathology in Migraine: A Hypothesis. *Headache J Head Face Pain*. mars 2006;46(3):429-34.
24. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 7 juill 2016;37(26):2029-36.
25. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) Trial: A Prospective, Multicenter, Double-Blind, Sham-Controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of Patent Foramen Ovale Closure With STARFlex Septal Repair Implant to Resolve Refractory Migraine Headache. *Circulation*. 18 mars 2008;117(11):1397-404.
26. Hougaard A, Tfelt-Hansen P. General lack of use of placebo in prophylactic, randomised, controlled trials in adult migraine. A systematic review. *Cephalalgia*. sept 2016;36(10):960-9.
27. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation [Internet]*. 5 mars 2019 [cité 14 oct 2022];139(10). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>
28. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. janv 1993;24(1):35-41.
29. Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, Bogousslavsky J, Brainin M, Chabriat H, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. déc 2006;13(12):1271-83.
30. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 1 avr 2013;15(4):486-93.
31. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 1 févr 2021;42(5):373-498.
32. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 13 août 2013;81(7):619-25.
33. Christian Pristipino. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism.
34. Zahuranec DB, Mueller GC, Bach DS, Stojanovska J, Brown DL, Lisabeth LD, et al. Pilot Study of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Detection of Embolic Source After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. nov 2012;21(8):794-800.
35. Di Tullio M, Sacco RL, Venketasubramanian N, Sherman D, Mohr JP, Homma S. Comparison of diagnostic techniques for the detection of a patent foramen ovale in stroke patients. *Stroke*. juill 1993;24(7):1020-4.
36. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol*. juin 1996;77(14):1202-9.

37. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, Msaouel P, Gevorgyan R, Zolty R. Two-dimensional echocardiography using second harmonic imaging for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiovasc Imaging*. juin 2014;30(5):911-23.
38. Kent DM, Saver JL, Ruthazer R, Furlan AJ, Reisman M, Carroll JD, et al. Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)—Estimated Attributable Fraction Correlates With the Benefit of Patent Foramen Ovale Closure: An Analysis of 3 Trials. *Stroke*. oct 2020;51(10):3119-23.
39. Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale After Presumed Paradoxical Embolism. *Circulation*. déc 1992;86(6):1902-8.
40. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med*. 15 mars 2012;366(11):991-9.
41. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med*. 21 mars 2013;368(12):1083-91.
42. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 21 mars 2013;368(12):1092-100.
43. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med*. 14 sept 2017;377(11):1022-32.
44. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 14 sept 2017;377(11):1033-42.
45. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med*. 14 sept 2017;377(11):1011-21.
46. Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol*. mai 2018;71(20):2335-42.
47. Turc G, Calvet D, Guérin P, Sroussi M, Chatellier G, Mas J, et al. Closure, Anticoagulation, or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke With Patent Foramen Ovale: Systematic Review of Randomized Trials, Sequential Meta-Analysis, and New Insights From the CLOSE Study. *J Am Heart Assoc*. 19 juin 2018;7(12):e008356.
48. Mas JL, Derex L, Guérin P, Guillon B, Habib G, Juliard JM, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology. *Arch Cardiovasc Dis*. août 2019;112(8-9):532-42.
49. Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, et al. SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. juill 2022;1(4):100039.
50. Shah AH, Osten M, Benson L, Alnasser S, Bach Y, Vishwanath R, et al. Incidence and Outcomes of Positive Bubble Contrast Study Results After Transcatheter Closure of a Patent Foramen Ovale. *JACC Cardiovasc Interv*. juin 2018;11(11):1095-104.
51. Chen JZJ, Thijs VN. Atrial Fibrillation Following Patent Foramen Ovale Closure: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Clinical Trials. *Stroke*. mai 2021;52(5):1653-61.
52. Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W, Wawra N, Wilson N, Wunderlich N, et al. New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 15 nov 2009;74(6):889-95.

53. Alaedini J, Feghali G, Jenkins S, Ramee S, White C, Abi-Samra F. Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Invasive Cardiol.* août 2006;18(8):365-8.
54. Spies C, Khandelwal A, Timmermanns I, Schröder R. Incidence of Atrial Fibrillation Following Transcatheter Closure of Atrial Septal Defects in Adults. *Am J Cardiol.* oct 2008;102(7):902-6.
55. Chubb H, Whitaker J, Williams SE, Head CE, Chung NA, Wright MJ, et al. Pathophysiology and Management of Arrhythmias Associated with Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale. *Arrhythmia Electrophysiol Rev.* nov 2014;3(3):168-72.
56. Oliva L, Huszti E, Hall R, Abrahamyan L, Horlick E. Incidence of new-onset atrial fibrillation after transcatheter patent foramen ovale closure using 15 years of Ontario administrative health data. *Heart Rhythm.* sept 2022;19(9):1414-20.
57. Rigatelli G, Zuin M, Pedon L, Zecchel R, Dell'Avvocata F, Carrozza A, et al. Clinically apparent long-term electric disturbances in the acute and very long-term of patent foramen ovale device-based closure. *Cardiovasc Revasc Med.* mars 2017;18(2):118-22.
58. Johnson JN, Marquardt ML, Ackerman MJ, Asirvatham SJ, Reeder GS, Cabalka AK, et al. Electrocardiographic changes and arrhythmias following percutaneous atrial septal defect and patent foramen ovale device closure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 août 2011;78(2):254-61.
59. Cheli M, Canepa M, Brunelli C, Bezante GP, Favorini S, Rollando D, et al. Recurrent and Residual Shunts After Patent Foramen Ovale Closure: Results From a Long-Term Transcranial Doppler Study: SHUNTS AFTER PATENT FORAMEN OVALE CLOSURE. *J Intervent Cardiol.* déc 2015;28(6):600-8.
60. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol.* août 2004;44(4):750-8.
61. Deng W, Yin S, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, Elmariah S, Hung J, et al. Residual Shunt After Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Stroke Recurrence: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2 juin 2020;172(11):717-25.
62. Liu TT, Jiao RH, Chen T, Jiang ZA, Bai WL. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Residual Shunts after Patent Foramen Ovale Closure and Long-Term Cerebrovascular Events. *Cerebrovasc Dis.* 7 mars 2023;1-6.
63. Kiblawi FM, Sommer RJ, Levchuck SG. Transcatheter closure of patent foramen ovale in older adults. *Catheter Cardiovasc Interv.* juill 2006;68(1):136-42.
64. Sievert H, Horvath K, Zadan E, Krumdorf U, Fach A, Merle H, et al. Patent Foramen Ovale Closure in Patients with Transient Ischemia Attack/Stroke. *J Intervent Cardiol.* avr 2001;14(2):261-6.
65. Wahl A, Meier B, Haxel B, Nedeltchev K, Arnold M, Eicher E, et al. Prognosis after percutaneous closure of patent foramen ovale for paradoxical embolism. *Neurology.* 9 oct 2001;57(7):1330-2.
66. Karagianni A, Mandalenakis Z, Dellborg M, Mirzada N, Johansson MC, Eriksson P. Recurrent cerebrovascular events in patients after percutaneous closure of patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* août 2020;29(8):104860.
67. Hammerstingl C, Bauriedel G, Stüsser C, Momcilovic D, Tuleta I, Nickenig G, et al. Risk and fate of residual interatrial shunting after transcatheter closure of patent foramen ovale: a long term follow up study. *Eur J Med Res.* 2011;16(1):13.
68. Greutmann M, Greutmann-Yantiri M, Kretschmar O, Senn O, Roffi M, Jenni R, et al. Percutaneous PFO Closure with Amplatzer PFO Occluder: Predictors of Residual Shunts at 6 Months Follow-up. *Congenit Heart Dis.* juill 2009;4(4):252-7.
69. Marchese N, Pacilli MA, Inchingolo V, Fanelli R, Loperfido F, Vigna C. Residual

shunt after percutaneous closure of patent foramen ovale with AMPLATZER occluder devices - influence of anatomic features: a transcranial Doppler and intracardiac echocardiography study. *EuroIntervention*. juill 2013;9(3):382-8.

70. Shafi NA, McKay RG, Kiernan FJ, Silverman IE, Ahlquist M, Silverman DI. Determinants and clinical significance of persistent residual shunting in patients with percutaneous patent foramen ovale closure devices. *Int J Cardiol*. nov 2009;137(3):314-6.

71. Schwerzmann M. Percutaneous closure of patent foramen ovale: impact of device design on safety and efficacy. *Heart*. 1 févr 2004;90(2):186-90.

72. Gaspardone A, Sgueglia GA, De Santis A, D'Ascoli E, Iamele M, Piccioni F, et al. Predictors of Residual Right-to-Left Shunt After Percutaneous Suture-Mediated Patent Fossa Ovalis Closure. *JACC Cardiovasc Interv*. sept 2020;13(18):2112-20.

73. Braun M. Transcatheter closure of patent foramen ovale (PFO) in patients with paradoxical embolism Periprocedural safety and mid-term follow-up results of three different device occluder systems. *Eur Heart J*. mars 2004;25(5):424-30.

74. Susuri N, Obeid S, Ulmi M, Siontis G, Wahl A, Windecker S, et al. Second transcatheter closure for residual shunt following percutaneous closure of patent foramen ovale. *EuroIntervention*. sept 2017;13(7):858-66.

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 : E. Grossi Prénom : Ans

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

Signature originale :

À ville, le 15/06/2023

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

RESUME

Introduction : La persistance du Foramen Ovale (FO) est un reliquat embryonnaire permettant une communication physiologique entre les deux oreillettes pendant la vie fœtale qui se ferme spontanément à la naissance. Cependant, chez 15 à 35 % de la population générale, cette fermeture est incomplète et est responsable d'un Foramen Ovale Perméable (FOP). Le FOP est le plus souvent non pathogène mais il peut être associé à plusieurs manifestations cliniques dont la principale est la survenue d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC). Déterminer l'imputabilité du FOP dans l'AVC est un travail de coopération entre le cardiologue et le neurologue et fait suite à un bilan étiologique minutieux. Les recommandations de fermeture de FOP par voie percutanée ont évolué au gré des résultats de différentes études. Actuellement, la fermeture de FOP en cas d'AVC cryptogénique est recommandée chez les patients jeunes (< 60 ans) présentant un shunt à haut risque. La persistance d'un shunt résiduel après fermeture de FOP est relativement fréquente mais ses facteurs prédictifs, la conséquence sur les complications cardiovasculaires ainsi que le risque rythmique ne sont à l'heure actuelle que très peu étudiés.

Objectif : Le critère de jugement principal est la persistance d'un shunt inter atrial lors de l'échographie cardiaque de suivi réalisée entre 6 et 12 mois après la procédure. Les critères de jugements secondaires sont les décès, les récurrences d'AVC, les complications hémorragiques et la survenue de Fibrillation Atriale (FA) en post procédure.

Méthodologie : 203 fermetures de FOP secondaire à un AVC ont été réalisées entre le 01/01/2010 et le 31/07/2021. Les patients pour qui l'indication de fermeture était un syndrome de platypnée-orthodéoxie, les perdus de vues et les patients n'ayant pas eu d'échocardiographie de contraste au suivi ont été exclus. Finalement l'analyse statistique a été réalisée sur 76 patients.

Résultats : 28 patients (36,8 %) ont présenté un shunt lors de l'échographie cardiaque de suivi dont 20 (26,3 %) un shunt modéré (< 30 bulles lors de l'épreuve de contraste) et 8 (10,5 %) un shunt massif (> 30 bulles lors de l'épreuve de contraste). L'analyse des critères anatomiques pré-procéduraux montre qu'un faible décollement du FOP est associé à une persistance de shunt ($p=0,003$) avec un seuil à 5,196 ($p=0,001$) en dessous duquel l'association est significative. Concernant les critères procéduraux, une grande taille de disque droit est associée à une persistance de shunt au suivi ($30,2 \pm 3,9$ mm dans le groupe sans shunt versus $32,0 \pm 3,4$ mm dans le groupe persistance de shunt ($p=0,054$)). Après un suivi moyen de 1203 jours, aucune différence significative entre les groupes n'a été mise en évidence concernant la survenue de récurrence d'AVC, de décès ou de FA. En revanche, on observe une augmentation des complications hémorragiques tardives survenues plus de 30 jours après la procédure de fermeture de FOP ($n=6$ soit 7,9 % dans le groupe sans shunt versus $n=1$ soit 2,1 % dans le groupe persistance de shunt ($p=0,023$)). Ces saignements étaient de faible gravité avec un seul saignement classé BARC 3B.

Conclusion : Un décollement du FOP inférieur à 5,19 mm ainsi que l'utilisation d'une prothèse avec un grand disque droit sont associés à la persistance d'un shunt après fermeture percutanée. La persistance d'un shunt n'est pas associée à une augmentation du risque de récurrence d'AVC, de survenue de FA ou de décès. Cependant une augmentation des saignements mineurs tardifs a été mise en évidence.

Rubrique de classement : Maladie Cardiovasculaire

Mots-clés : Foramen Ovale Perméable, fermeture percutanée de Foramen Ovale Perméable, facteur prédictif de shunt inter atrial résiduel, complication liée au shunt inter atrial

Président du Jury de Thèse : Professeur Patrick OHLMANN

Directrice de Thèse : Docteur Marion KIBLER

Assesseurs : Professeur Olivier MOREL, Professeur Valérie WOLFF, Docteur Floriane ZEYONS

Adresse de l'auteur : Anis ELIDRISSI, 4 bis Boulevard Dubouchage 06000 NICE