



HAL
open science

Dégénérescence fuyante de la valve aortique bicuspide : étude clinique, histologique et génétique

Anne-Sophie Simoni

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Simoni. Dégénérescence fuyante de la valve aortique bicuspide : étude clinique, histologique et génétique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02047668

HAL Id: dumas-02047668

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02047668>

Submitted on 25 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Dégénérescence fuyante de la valve aortique bicuspide :
étude clinique, histologique et génétique**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Madame Anne-Sophie SIMONI

Née le 23 mars 1989 à Bastia (2B)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AVIERINOS Jean-François

Président

Monsieur le Professeur HABIB Gilbert

Assesseur

Monsieur le Professeur COLLART Frédéric

Assesseur

Monsieur le Docteur THERON Alexis

Assesseur

Monsieur le Docteur ZAFFRAN Stéphane

Assesseur



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Dégénérescence fuyante de la valve aortique bicuspide :
étude clinique, histologique et génétique**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2018

Par Madame Anne-Sophie SIMONI

Née le 23 mars 1989 à Bastia (2B)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur AVIERINOS Jean-François

Président

Monsieur le Professeur HABIB Gilbert

Assesseur

Monsieur le Professeur COLLART Frédéric

Assesseur

Monsieur le Docteur THERON Alexis

Assesseur

Monsieur le Docteur ZAFFRAN Stéphane

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELLISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

A Monsieur le Professeur Jean-François AVIERINOS,

Vous me faites l'honneur de diriger et présider ce jury de thèse.

Homme de caractère, nous avons comme point commun notre attachement pour nos racines. J'admire vos connaissances sans fin, votre empathie et votre charisme. Apprendre à vos côtés a été et sera toujours un réel plaisir.

Veillez trouver ici l'expression de mon sincère respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Frédéric COLLART,

Plein d'humour et d'humilité, vous avez su mettre en place autour de vous une équipe soudée, à votre image, au milieu de laquelle il fait bon d'évoluer.

Merci pour la bienveillance que vous avez envers moi depuis le début de mon internat mais aussi de me faire confiance pour les deux prochaines années, je ferai tout pour ne pas vous décevoir.

Soyez assuré de mon respect et de ma sincère estime.

A Monsieur le Professeur Gilbert HABIB,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

Cela a été un privilège de pouvoir profiter de vos connaissances dans le domaine de l'échocardiographie et votre sens clinique hors-pair au cours de deux semestres.

Je vous remercie pour votre pédagogie et votre gentillesse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect

A Monsieur le Docteur Alexis THERON,

Depuis le début de cet internat, nous avons lié une relation privilégiée.

Tu sais à quel point j'ai de l'estime pour toi.

Tu es brillant dans tout ce que tu entreprends et tu mènes de front ta vie professionnelle et personnelle d'une main de maître.

Je suis ravie de travailler deux ans à tes côtés et de pouvoir profiter de tes nombreuses compétences.

J'espère quand même qu'aujourd'hui tu penseras que tu as « misé sur le bon cheval ».

Retrouve ici le témoignage de mon amitié et de ma profonde reconnaissance pour ton aide capitale dans ce travail et dans ma carrière.

A Monsieur le Docteur Stéphane ZAFFRAN,

Au départ, le monde de la génétique m'a effrayée tant cela me paraissait complexe mais peu à peu vous avez réussi à me faire apprécier votre spécialité.

Cela a été un réel plaisir de travailler à vos côtés pendant ces 2 années.

Merci pour votre disponibilité et votre participation à ce travail.

A ma famille

A mes parents sans qui tout ça n'aurait jamais pu arriver et que j'aime plus que tout. J'espère qu'aujourd'hui vous serez encore plus fiers de moi.

A ma mère : pendant toutes ces années de dur labeur, tu as toujours su me pousser à aller plus loin et à en vouloir toujours plus. Comme j'aime si bien le dire, « je suis la tête, tu es les jambes ». J'admire ta force de caractère et ta façon de tout gérer comme un chef.

A mon père, qui m'a transmis le goût du travail mais aussi de la fête ! Tu m'as encouragée... à ta façon et tu as fait en sorte de pouvoir nous donner à Maryline et moi, tout ce que nous souhaitions. Tu es un papa affectueux, aimant et sensible : désolée de t'avoir fait pleurer à chacun de mes départs pour Marseille, mais au moins, je sais que tes larmes aujourd'hui ne feront l'étonnement de personne.

A ma sœur adorée : qui est à la fois ma deuxième maman, ma grande ou petite sœur selon les jours, ma confidente, mon guide et mon modèle. Notre lien est plus fort que tout.

Merci pour ton soutien indéniabte pendant toutes ces années, même si parfois tes conseils sont un peu « brutaux » je sais que tu as la sagesse qui me manque.

Enfin, merci de m'avoir commandée 9 ans après ton arrivée, sinon qu'est-ce que tu te serais ennuyée sans moi ?

Les beaux jours sont devant toi, ne l'oublie jamais et je serai là quoiqu'il arrive...

A Francesca, mon frate,

En 10 ans, nous avons tout partagé, les joies, les peines, les rires, les larmes, les doutes, les échecs, les réussites, les sœurades, le manque de chez nous, mais surtout la passion pour notre métier et notre amitié. Nous sommes à la fois si différentes et si identiques.

Tu es une amie comme il en existe peu. Quand nous avons commencé nos études tu avais peur de tout, je suis fière de voir la femme que tu es devenue aujourd'hui, déterminée, forte et courageuse. Tu sais à quel point partager avec toi aujourd'hui le plus grand jour de nos études est important. Merci pour tout ce que tu es et pour tout ce que tu m'apportes au quotidien. La fin est proche, dans 2 ans on sera sur le Corsica Linea ne l'oublie pas !

A mes grands-parents chéris : A ceux qui ne sont malheureusement pas là en ce jour si important pour notre famille, j'espère que de là où vous êtes, vous serez fiers de moi.

A ma Mémé : parce qu'aujourd'hui pour une fois j'espère que tu ne diras pas qu'« expérience passe science » et que tu croiras en la médecine !

A ma Mamie qui a toujours cru en moi. On a prouvé à nous 2 que les liens du sang sont peu importants par rapport à ceux du cœur.

A Stéphane, mon beau-frère : Merci pour ta patience quand tu me supportes du matin (quand je débarque chez vous en pyjama) jusqu'au soir, de me défendre tout le temps, et surtout merci de rendre ma sœur heureuse (tu m'as enlevé une belle épine du pied).

A Damien. Parce que malgré tout je n'oublie pas que tu es resté 7 ans à mes côtés à m'écouter me plaindre, à me consoler, me rassurer et que si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi en partie grâce à ça.

A ma famille qui a fait le déplacement de Corse et d'ailleurs, et qui m'a toujours soutenue et encouragée merci pour tout.

À ma marraine et mon parrain : mes parents ont eu vraiment bon goût en vous choisissant et en vous faisant rentrer dans la famille, je sais que je pourrais toujours compter sur vous quoiqu'il arrive.

A mes filleuls chéris Anna-Lesia et Lisandru qui font la fierté de leur marraine.

Aux Casabianca : Bernie et Julien qui ont cru en moi depuis mes 10 ans et qui ont toujours été persuadés que je serai médecin un jour, on y est ! A **Andria**, mon Gigi, mon meilleur ami chéri qui me supporte et que je supporte (surtout) depuis près de 20 ans.

A Marie-Catherine, Francesco et Olivia qui sont toujours avec nous quoiqu'il advienne.

A mes amis

A mes amis chéris de Corse qui ont tous fait le déplacement aujourd'hui et qui pendant toutes ces années ont supporté les périodes intenses de stress à cause de mes études.

Je suis tellement heureuse de partager ce moment avec vous, j'espère que même si vous n'allez rien comprendre à ce que je vais vous raconter et que pour vous le plus important réside dans la soirée, je serai à la hauteur de vos attentes. Je ne vous le dis jamais mais je vous aime fort et je sais à point j'ai de la chance d'avoir des amis en or :

Vanessa, Nathalie, Julie, Jean François, Jean Do, Justine, Alex, Marie-Do, Graziella, Chachou, Claudia, Jean-Clément, Anthony, Pierre, Julie, Andria, Pierre-Bernard, Marie, Vincent, Emilie, Marcu-Andria, Maximilien et Franck.

A Charlotte

Que de fous rires partagés et de discussions sans fins mon Amie depuis le début de ces études. Toi et moi on se complète avec nos 2 caractères forts.

Même quand j'aurai rejoint ma terre tant attendue, tu seras toujours dans mon cœur sois en assurée. Et dire que dans 2 mois on aura un mini frate dans notre bande, tatie Anne-So a hâte de faire sa connaissance !

A l'équipe « marseillaise » d'adoption :

A Audrey, Marie Pascale et Pauline :

Ces années avec vous à Marseille, ont été les plus belles, que de souvenirs de toute cette insouciance ! A toutes nos soirées à chanter, danser et vivre ... A tous ces beaux moments qui nous restent à partager tous ensemble.

A Marie L. , parce que la cardiologie et nos parcours nous ont rapprochées, j'ai appris à te connaître et à t'apprécier vraiment après avoir dompté ton caractère de cochon !

A Jean-René, Mathilde, Joana, Laurent A, Jean-Chri, Jean-Jé, Julie, Nico, Laurent G qui ont participé à tous ces beaux moments

A Aurélia, brillante gastro-entérologue légèrement hypochondriaque, qui nous aura fait poser des diagnostics quotidiens sur ses multiples pathologies sur les bancs de la fac...

Au monde de la cardiologie

A mes co-internes et amis : ces années passées à vos côtés ont été plus légères malgré nos journées bien remplies grâce à nos nuits blanches de garde... ou de soirées et à tous nos partages. Ces 4 années d'internat m'ont permis de rencontrer des gens extraordinaires et je saurai m'en souvenir. Merci d'avoir été là.

A mes Floflo, avec qui nous formons un trio infernal depuis le début, vous savez à quel point vous comptez pour moi.

A Flora : Qui râle autant qu'elle aime. Sous ces airs de femme dure j'ai vite compris que se cachait un cœur d'artichaut. Te tempérer est parfois difficile mais je sais que je peux compter sur toi en toute circonstance et qu'on sera toujours là l'une pour l'autre.

A Florent : Qu'est-ce que j'ai eu envie de te secouer pendant tout ce temps ! Heureusement que quand tu te retrouves sur une piste de danse tu es plus vif ! Quel mérite tu as eu de tempérer les 2 excitées du trio... Même si on est toujours sur ton dos, tu es quelqu'un d'exceptionnel, ne l'oublie pas.

A Olivier, Toto : Ces derniers mois, on a beaucoup partagé de choses pour le mémoire et la thèse, le tout ponctué de « pauses coca » quotidiennes. Merci pour ta lutte contre ma cellulite grâce à nos matchs de squash, je te revaudrai ça ! A nos futurs « débriefings-crisis » réguliers des 2 années à venir.

A Lilith, ma Tilghith : Vraie découverte de la dernière année d'internat, tu es un amour de co-interne comme il en existe peu, toujours là quand il faut mais je te préfère quand même quand tu ne bois pas de Redbul à 8h le matin...

A Jérémy-Shermi et Floriane : parce qu'on a adoré chanter dans le bureau et écouter Dumbo en boucle.

A Jason, Julien et Sarah sans qui « le petit Anne-Sophie illustré » n'aurait jamais existé...

A Elisa (et à toutes nos sessions potins qu'on adore trop), **Jean-Charles** (le chinois le plus calme du monde), **Marine** (qu'est-ce qu'on ferait sans tes bourdes de lendemain de soirées ?), **Jérôme et Antoine** (le duo de choc d'inséparables qui arrive à « monter la sega » pour une soirée comme personne d'autre et ce en toute circonstance), **Noémie** (râleuse professionnelle), **Cédric** (et à ses espadrilles), **Maxime** (capable d'arriver en staff avec des traces de glaçons cassés sur le front après une soirée), **Hilla** (qui va maintenant se régaler avec les bicuspidies à ma place), **Marion** (maman poule cardiologue), **Elisabeth, Alexandra, Aliénor, Mary, Hélène, Camille, Charlène, Olivier M, Thibault, Arnaud, Florence, Vassili, Claire, Henitsoa** et à tous les autres.

À **Basile** : Baba, je ne savais pas qu'on pouvait être aussi sympa et bon vivant en venant de Dijon ! J'espère juste que tu ne nous oublieras pas quand tu seras brillant PUPH !

A **Andreina**, qui égaye nos journées passées dans le noir avec son accent italien,

A **Giulia** qui m'a aidée beaucoup aidée dans ce travail de recrutement et que je remercie !

A **Camille et Sophie**, mes bordilles d'anesthésistes préférées

A mes co-internes de premier semestre de l'hôpital Nord avec qui nous avons vécu des moments magiques (notamment le coup de poing sternal) et fait nos premiers pas ensemble dans le monde étrange de la cardiologie : **Thomas, Lucie, Manon, Rajaa**

À tous mes anciens co-internes et assistants qui m'ont permis d'aimer chaque jour de plus en plus notre belle spécialité :

À **Chloé et Jennifer** mes premières assistantes, je n'oublierai jamais votre aide et vos précieux conseils alors que je n'étais qu'un bébé interne de premier semestre, vous avez été de vraies mamans pour moi.

À **Laurie-Anne**, qui a fait preuve d'une patience et d'une pédagogie remarquables au cours de 2 semestres consécutifs

A **Erwan** : brillant cardiologue qui a su m'encadrer et me rassurer pour le mémoire même à l'autre bout du monde.

Nico : que ce soit en tant que co-interne-tête plate ou assistant, tu as toujours été égal à toi même : sérieux, drôle et gentil. L'histoire du charmeur de serpent me fait toujours autant rire !

Baptiste, aussi brillant qu'étrange. Avec toi la rythmologie semble limpide (ou presque...)

A **Jean-François**, JFS: toi qui méritais pourtant tant sa place dans le jury ! Je n'oublierai jamais ta gentillesse quand tu prévoyais une chaise à tes côtés pour ta consultation du lundi.

A **Cindy et Anissa**, les indissociables : qui ont fait en sorte que notre fin d'internat soit plus belle grâce à nos petites pauses potins pré-relève dans le bureau de l'USC et à leurs conseils avisés permanents.

A **Johan et Benjamin** : les brillants Tic et Tac que j'ai eu la chance d'avoir comme internes alors que j'étais en D3 et qui sont à l'origine de mon choix pour la cardiologie, grâce à leurs explications magiques de physiopathologie dans les couloirs de l'Hôpital Nord.

A **Guillaume**, que j'ai connu interne en néphrologie alors que j'étais externe, ta gentillesse fait l'unanimité.

A **Morgane**, qui me faisait pourtant tellement peur en début d'internat mais que j'ai appris à apprécier.

A mes dernières assistantes et pas des moindres :

A ACC : à ta classe et ta finesse légendaires quand tu dis un gros mot dans chaque phrase : tu me fais rire en toutes circonstances, je n'oublierai jamais ma dernière garde d'interne (j'en rigole encore).

A Julie : malgré ton seuil d'énervement très bas, tu arrives à ce qu'on ne t'en tienne jamais rigueur. J'apprécie ta franchise et ton envie permanente de nous faire progresser. Tu seras une super maman (après que ce petit soit sorti en crise) !

A l'équipe de chirurgie cardiaque,

A Eléonore, te succéder en tant qu'assistante du service me met la pression après ton parcours sans faute ! Merci pour tes conseils, ton professionnalisme permanent et ta protection envers moi. Tu seras sans aucun doute ma plus fidèle alliée pour les 2 ans à venir (Theron va souffrir) !

A Virginie : ta rapidité légendaire m'a toujours impressionnée.

Aux chirurgiens : **Alizée, Pierre, Laurie, Nicolas et Vlad** : à notre coopération passée et future !

A Alberto : Et oui, Mafalda grandit !

A Dominique : Tu m'as toujours protégée depuis mon deuxième semestre et fais en sorte que je fasse les bons choix. Merci pour ces soirées passées « de crise » inoubliables où tu me fais mourir de rire... J'espère que celles à venir seront encore mieux (la barre est haute) !

À l'équipe de cardiologie de l'Hôpital Nord,

Au **Pr Paganelli**, grâce à qui l'apprentissage de la cardiologie se fait dans la bonne humeur

Au **Pr Thuny**, pour qui j'ai énormément d'estime et de respect. Ce premier semestre à vos côtés a été marqué par votre disponibilité et vos connaissances impressionnantes.

Laurent, Marc et Mikael pour leur gentillesse

A l'équipe du service du Pr HABIB :

A Sébastien grâce à qui le VD et l'HTAP me sont presque familiers.

A Sandrine : quels bons souvenirs de nos visites- potins du lundi !

À Corinne, parce que tu es notre maman à l'hôpital, même quand « c'est durrrr », que dans ton bureau on peut tout se dire et parler de tout pendant des heures (quand on a le temps)! Tu es toujours prête à aider les autres, merci pour tout ce que tu fais au quotidien pour nous tous et pour les patients.

À toute l'équipe de réanimation de l'URCC que j'ai eu le plaisir de côtoyer pendant 6 mois et que je vais encore côtoyer les mois à venir, preuve que notre collaboration cardiologues-réanimateurs marche bien :

A Catherine, Nicolas, Gabrielle, Su, David L, David T, Benoît, Judith, Françoise, Raphaëlle, Patrice et Maurice.

A l'équipe de médecine vasculaire :

A Mr Vaisse et Gabrielle pour ce semestre passé dans la joie et la bonne humeur permanentes.

A l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Bastia : **A Ziad, Lila, Aurelia, Paul, Abdel et Antoine**
Ces 6 mois à vos côtés m'ont permis d'apprendre plein de choses tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel. Vous êtes une équipe géniale.

A Nico, Serge Benamou n'a qu'à bien se tenir !

A l'équipe de rythmologie : **au Pr DEHARO, au Pr FRANCESCHI, Linda et Jérôme** qui au cours de ces 3 petits mois m'ont patiemment appris les rouages de la rythmologie.

A toute l'équipe du service du Pr BONNET

A Jean-Phi : qui est « d'une gentillesse » sans égal

A tout le personnel paramédical et aux secrétaires que j'ai pu côtoyer dans les différents services au cours de mon internat et qui nous rende assez souvent, la tâche plus facile au quotidien, on ne vous le dit pas assez je pense, mais merci pour tout.

A tous les autres qui ne sont pas cités ici mais que je n'oublie pas pour autant.

Sommaire

INTRODUCTION.....	2
METHODES	4
A. Description de la cohorte	4
1. Caractéristiques cliniques et biologiques	4
2. Caractéristiques échographiques	5
3. Caractéristiques chirurgicales	9
B. L'assistance mono-ventriculaire gauche longue durée (LVAD).....	10
1. Pré requis	10
2. Justification du modèle	10
3. Analyse histologique et transcriptomique des valves LVAD	11
C. Analyse histologique.....	12
D. Analyse transcriptomique d'expression de gènes d'intérêt	12
RESULTATS.....	13
A. Caractéristiques générales	13
1. Description de la population	13
2. Fonction valvulaire	13
B. Approche histologique	18
1. Echantillon tissulaire de valve aortique bicuspidé fuyante	18
2. Échantillon tissulaire de valve aortique LVAD fuyante.....	21
C. Approche moléculaire	23
1. Echantillon tissulaire de valve aortique bicuspidé fuyante	24
2. Échantillon tissulaire de valve aortique LVAD fuyante.....	24
DISCUSSION	25
CONCLUSION	29
BIBLIOGRAPHIE	30

INTRODUCTION

La bicuspidie aortique (BA) est la plus fréquente des cardiopathies congénitales et sa prévalence est estimée entre 0.5 et 1.4 % de la population générale soit une incidence de 10 à 16 000 nouveaux cas par an en France (1).

Elle est définie comme la présence de deux sigmoïdes aortiques fonctionnelles au lieu des trois normalement existantes, résultant de la fusion embryologique des deux coussins endocardiques ou de l'agénésie de l'un d'entre eux (2). Elle comprend un large spectre de malformations de la valve aortique depuis les formes anciennement appelées « bicuspidie pure » caractérisées par la présence de 2 sigmoïdes, 2 sinus et 2 commissures jusqu'à des formes plus ou moins avortées de valve tri-commissurale avec présence de 3 sinus et parfois même fusion partielle des 2 sigmoïdes. La marque anatomique de la fusion embryologique peut être visible sous la forme d'une petite crête plus moins épaisse et/ou calcifiée appelée raphé.

Les patients porteurs d'une bicuspidie aortique sont exposés à un risque majoré de morbidité et de mortalité attribuable en grande partie à la survenue d'une dégénérescence valvulaire accélérée (3). Un dysfonctionnement valvulaire est retrouvé dès le diagnostic chez environ 70% des patients (4). Par conséquent, les patients porteurs de bicuspidie aortique ont recours plus précocement à une intervention chirurgicale, généralement 20 ans avant la population générale, et sont alors exposés aux complications inhérentes aux prothèses valvulaires et à un surcroît de mortalité lié à la chirurgie. (4)

La physiopathologie de la dégénérescence valvulaire accélérée de la bicuspidie aortique reste à ce jour non élucidée (5)(6). Elle partage très probablement des mécanismes communs avec les phénomènes dégénératifs affectant la valve aortique tricommisurale. Néanmoins, la particulière « vulnérabilité » de la bicuspidie aortique vis-à-vis du risque de dégénérescence suggère l'implication d'autres facteurs.

Durant le cycle cardiaque, la valve aortique est exposée à différents stress hémodynamiques et subit des déformations structurelles à chaque ouverture et fermeture. Les versants ventriculaires et artériels des sigmoïdes aortiques sont exposés à des stress biomécaniques différents tout au long du cycle cardiaque. Le versant ventriculaire, riche en élastine, est préférentiellement soumis à des forces de flexion alors que le versant artériel, riche en fibre de collagène, est majoritairement soumis à des forces de tensions.

La valve aortique bicuspidie présente des propriétés hémodynamiques qui diffèrent de la valve aortique tricuspide normale en raison de ses caractéristiques morphologiques spécifiques. Ainsi, ces spécificités anatomiques sont responsables de turbulences hémodynamiques à l'origine de contraintes anormalement élevées, exercées sur les feuillets valvulaires.

Il est maintenant clairement établi que la valve aortique est une véritable « structure vivante » composée d'une matrice extracellulaire (MEC) dont l'homéostasie est régulée par des phénomènes de mécano-transduction, aboutissant à la transformation d'un stimulus mécanique appliqué à la surface de l'endothélium valvulaire en un programme moléculaire particulièrement fin au sein de la matrice extracellulaire (7). La vulnérabilité de la bicuspidie aortique serait la conséquence d'une susceptibilité génétiquement déterminée de la matrice extracellulaire valvulaire à son microenvironnement hémodynamique. La perturbation de l'hémodynamique péri-valvulaire inhérente aux spécificités structurelles de l'orifice bicuspidie potentialiserait le risque de dégénérescence accélérée et de dysfonction.

La dégénérescence valvulaire responsable de la dysfonction fuyante de la bicuspidie aortique est à ce jour celle qui a été la moins étudiée, au contraire de la dégénérescence fibro-calcique de la sténose aortique et de la dégénérescence myxoïde du prolapsus valvulaire mitral.

Dans ce contexte, les objectifs de notre travail résident dans la description d'une cohorte de patients atteints de régurgitation aortique « pure » survenant sur une bicuspidie aortique afin d'en approcher les caractéristiques épidémiologiques, échographiques, histologiques et moléculaires et de déterminer le rôle de l'hémodynamique dans la survenue de la dysfonction fuyante.

METHODES

A. Description de la cohorte

Notre travail est une étude prospective, mono-centrique, menée de Janvier 2011 à Juillet 2018 au sein du centre hospitalo-universitaire de la Timone à Marseille. Les patients majeurs porteurs d'une bicuspidie aortique (affirmée par la présence de deux sigmoïdes fonctionnelles avec ou sans raphé), associée ou non à une dilatation de l'aorte ascendante (définie par un diamètre aortique $> 40\text{mm}$ ou 21mm/m^2) ont été consécutivement inclus après réalisation d'une échographie trans-thoracique ou trans-œsophagienne. Nous avons exclu de notre travail les patients présentant une valve aortique tricuspide, un antécédent de rhumatisme articulaire aigu, une pathologie aortique syndromique (telle que la maladie de Marfan), de même que les patients mineurs, les patients majeurs sous tutelle, les femmes enceintes et les sujets ne bénéficiant pas d'un régime de sécurité sociale. L'éventuelle correction chirurgicale de la bicuspidie, préalable à la réalisation de l'échographie, n'a pas été retenue comme un critère d'exclusion. L'ensemble des patients a reçu une information claire et intelligible sur le déroulement de notre étude et a signé un formulaire de consentement. Notre travail a été conduit selon la législation en vigueur dans le respect des bonnes pratiques cliniques et a obtenu l'accord du Comité de protection des personnes Sud Méditerranée V. Il s'est appuyé sur la prise en charge habituelle des patients afin de ne pas y ajouter de contrainte supplémentaire. Les données des patients recueillies étaient collectées de la même façon qu'il s'agisse d'une valve bicuspide, tricuspide ou bien de valves explantées de patients sous assistances circulatoires.

1. Caractéristiques cliniques et biologiques

Les données cliniques ont été collectées dans un cahier d'évaluation individualisé et anonyme : un numéro a été attribué à chaque patient selon un ordre séquentiel. Ces données comprenaient les caractéristiques démographiques et le recueil de l'examen clinique à savoir : la date de naissance, le sexe, la surface corporelle, les antécédents d'insuffisance cardiaque, le stade NYHA, la présence d'un angor, les facteurs de risque cardiovasculaires, la présence d'éventuelles comorbidités, la prise de traitements médicamenteux ainsi que les données de l'électrocardiogramme. Le taux de peptide natriurétique (BNP) ainsi que la créatininémie sanguine et le taux d'hémoglobine ont également été colligés.

2. Caractéristiques échographiques

Toutes les échographies cardiaques ont été réalisées par des cardiologues échographistes expérimentés. Les appareils utilisés étaient des Philips IE33 et EPIC (Philips Healthcare, Netherlands) ou des GE Vivid 9 (General Electric Healthcare, USA). Toutes les acquisitions ont été archivées dans un logiciel permettant de relire les examens effectués et éventuellement de procéder à des mesures supplémentaires. Le diagnostic de bicuspidie était posé devant la présence à l'échocardiographie de moins de trois zones d'appositions parallèles entre les sigmoïdes aortiques sans fusion. Le type de bicuspidie était décrit en utilisant la classification de Sievers et la classification embryologique selon l'orientation des commissures. Le diagnostic de dystrophie de l'aorte ascendante était affirmé devant la présence d'un diamètre aortique mesuré au niveau des sinus et/ou du segment 1 supérieur 40mm ou 21 mm/m^2 . La description échocardiographique était confirmée par une description chirurgicale de visu si une intervention chirurgicale était retenue.

En cas de discordance sur le type de bicuspidie peropératoire et échographique, le type retenu était celui proposé par le chirurgien de visu. Le diagnostic chirurgical peropératoire d'une tricuspide aortique, considérée préalablement comme une bicuspidie en échocardiographie, entraînait l'exclusion du patient de l'étude.

a. Classification de Sievers

Il s'agit de la classification la plus utilisée à ce jour, proposée par Sievers en 2007 et distinguant les différents phénotypes de valve bicuspidie en fonction de la présence et du nombre de raphés.

Critère majeur : nombre de raphés	0 raphé/Type 0		1 raphé/Type 1			2 raphés/Type 2	
							
	21 (7)		269 (88)			14 (5)	
Sous-catégorie 1 : position des cusps (type 0) ou des raphés (types 1 et 2)	Latéral	Ant-post	L-R	N-R	N-L	N-L/L-R	
							
	13 (4)	7 (2)	216 (71)	45 (15)	8 (3)	14 (5)	
Sous-catégorie 2 : fonction valvulaire	I	6 (2)	1 (0,3)	79 (26)	22 (7)	3 (1)	6 (2)
	S	7 (2)	5 (2)	119 (39)	15 (5)	3 (1)	2 (1)
	B (I + S)		1 (0,3)	15 (5)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
	No			3 (1)	1 (0,3)		

Figure 1: Classification des bicuspidies proposée selon un critère majeur (nombre de raphés) et deux sous-catégories. L'orientation des pictogrammes est celle d'une vue échographique Trans thoracique parasternale transverse. L = sigmoïde coronaire gauche; R = sigmoïde coronaire droite; N = sigmoïde non coronaire; I = insuffisance; S = sténose; No = fonctionnement hémodynamique normal. Les chiffres représentent le nombre de cas, les pourcentages correspondants sont entre parenthèses. Adapté d'après Sievers et al.

Le type 0 correspond aux bicuspidies anciennement dénommées pures, caractérisé par l'absence de raphé et la présence de 2 sigmoïdes de taille sensiblement égale avec en général 2 sinus. Selon l'orientation des 2 sigmoïdes, on distingue le type 0 latéral de type antéro-postérieur. La prévalence du type 0 se situe aux alentours de 5-7 %.

Le type 1 est défini par la présence d'un raphé le plus souvent entre 2 sigmoïdes coronaires, parfois entre la sigmoïde non-coronaire et la sigmoïde coronaire droite, exceptionnellement entre la non-coronaire et la coronaire gauche. Le type 1 avec raphé inter-coronaire est de loin le phénotype le plus fréquent avec une prévalence d'environ 70 %.

Enfin le type 2 est défini par la présence de 2 raphés en général entre la sigmoïde non- coronaire et la sigmoïde coronaire droite et entre les 2 sigmoïdes coronaires, la seule commissure libre étant celle séparant la sigmoïde non-coronaire et la sigmoïde coronaire gauche. Ce type de bicuspidie, anciennement appelée valve unicuspidie, est de très loin le plus rare avec une prévalence de moins de 5 %.

La difficulté de visualiser certains raphés, peu marqués dans la concavité des sigmoïdes, a conduit à préférer une classification embryologique reposant non plus sur la présence ou l'absence de raphé mais sur la localisation de la fusion embryologique. Les deux classifications sont en fait complémentaires.

b. Classification embryologique

Cette classification distingue 3 types de bicuspidie selon l'orientation de l'axe intercommissural, en utilisant l'orifice aortique en coupe petit axe transthoracique comme le cadran d'une montre.

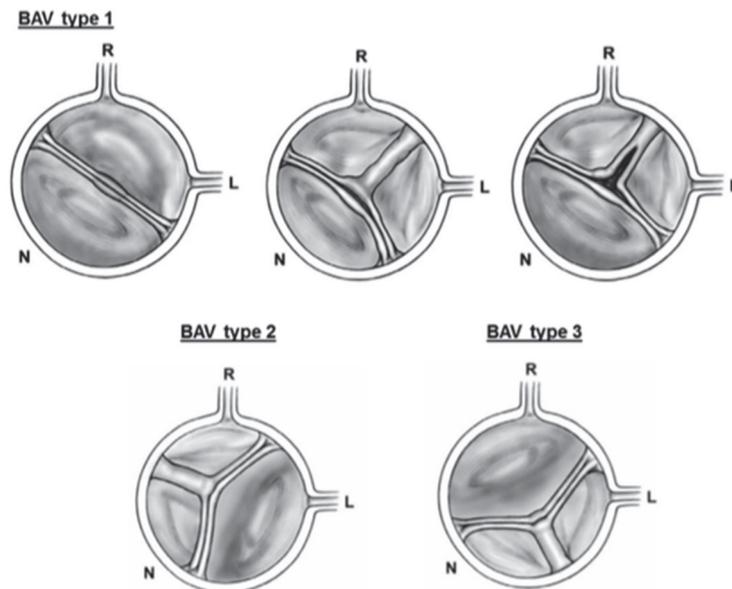


Figure 2 : Les différents phénotypes de bicuspidie aortique selon la classification embryologique (Prakash et al. 2014)

L = sigmoïde coronaire gauche ; R = sigmoïde coronaire droite; N = sigmoïde non coronaire

Le type 1 ou phénotype typique correspond à la fusion embryologique des sigmoïdes coronaires droite et gauche (forme CD-CG) ; qu'il y ait ou non présence d'un raphé et que ce raphé soit complet ou partiel. Dans ce type de bicuspidie, l'axe intercommissural est habituellement situé en position 10h00-16h00, plus rarement 9h00-15h00 ou 11h00-17h00. Les 2 coronaires naissent de la même sigmoïde (sigmoïde antérieure). Ce type de bicuspidie est de loin le plus fréquent, représentant 70 à 80 % des cas.

Le type 2 correspond à un phénotype atypique résultant de la fusion embryologique de la sigmoïde non-c coronaire et de la sigmoïde coronaire droite (forme NC-CD). Dans ce type de bicuspidie, l'axe inter-commissural est habituellement en position 13h00-

19h00, parfois 12h-18h00. Le raphé peut être présent ou absent et les 2 coronaires naissent chacune d'une sigmoïde différente. La prévalence de ce phénotype est estimée à 20 et 30 %.

Le type 3 correspond à un autre phénotype atypique résultant de la fusion embryologique de la sigmoïde non-coronaire et de la sigmoïde coronaire gauche (forme NC-CG). L'axe inter commissural dans ce cas est situé en position 14h00-20h00. Le raphé peut être présent ou absent et les coronaires naissent chacune d'une sigmoïde différente. Ce phénotype représente moins de 1 % des cas.

c. Evaluation de la dysfonction valvulaire

Une valve était définie comme sans dysfonctionnement si elle n'était pas calcifiée, si le gradient moyen était inférieur à 10 mmHg et si elle ne présentait pas de fuite aortique.

Un dysfonctionnement valvulaire était défini par un gradient moyen trans-aortique supérieur ou égal à 10mmHg et/ou une fuite aortique supérieure à minime. L'évaluation de la sévérité de l'insuffisance aortique reposait sur une approche multiparamétrique incluant une quantification précise avec calcul de la surface de l'orifice régurgitant (SOR) et du volume régurgité (VR) par la méthode de la PISA.

La fuite aortique était considérée comme minime en cas de SOR calculé entre 10 et 20 mm², modérée en cas de SOR entre 20 et 30 mm² et sévère en cas de SOR supérieur à 30 mm². (7)

La sévérité du rétrécissement aortique a été évaluée par le calcul du gradient moyen trans-valvulaire et de la surface fonctionnelle par équation de continuité. L'évaluation des diamètres aortiques a été effectuée en mode bidimensionnel en coupe para sternale grand axe, centrée sur l'aorte en mesurant de «bord d'attaque à bord d'attaque». (8)

3. Caractéristiques chirurgicales

L'indication d'une éventuelle intervention chirurgicale reposait sur les recommandations de l'European Society of Cardiology de 2012/ 2017 et sur celles de l'ACC/AHA de 2014/2017 sur la prise en charge des valvulopathies. (9)

Dans le sous-groupe des patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale de remplacement valvulaire aortique, nous avons relevé les éléments suivants: date opératoire, calcul du risque chirurgical selon l'Euroscore II, type de chirurgie réalisée, type et taille de la prothèse valvulaire, éventuels gestes associés et résultat de l'analyse anatomopathologique. En cas de discordance concernant la description de l'anatomie valvulaire de la valve bicuspidie, le phénotypage chirurgical prévalait sur le phénotypage échographique. Le diagnostic chirurgical d'une tricuspédie aortique, considérée préalablement comme une bicuspidie en échocardiographie, entraînait l'exclusion du patient de l'étude.

Au sein du sous-groupe de patients opérés d'une insuffisance aortique par prolapsus, deux d'entre eux ont été sélectionnés pour analyse histologique et transcriptomique. Les échantillons valvulaires ont été prélevés au bloc opératoire durant l'intervention chirurgicale de remplacement valvulaire en prenant soin de distinguer le feuillet prolapsant du feuillet sans prolapsus. Les échantillons explantés ont été conservés dans une solution de RNA later pour analyse histologique puis conservé à moins 80°C en vue de l'extraction d'ARN.

Les valves aortiques contrôles utilisées pour l'analyse histologique et transcriptomique ont été explantées sur cœur de patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque.

B. L'assistance mono-ventriculaire gauche longue durée (LVAD)

1. Pré requis

L'assistance mono-ventriculaire gauche (LVAD) à débit continu, constitue à l'heure actuelle une alternative fiable à la transplantation cardiaque chez les patients insuffisants cardiaques terminaux réfractaires au traitement médicamenteux. Ce dispositif est composé d'une pompe axiale dont la canule proximale aspire le sang à l'apex ventriculaire gauche et le délivre via la canule distale, dans l'aorte ascendante. L'éjection aortique antérograde est habituellement faible ou inexistante et la valve aortique reste la plupart du temps fermée. Dans ces conditions, la circulation du sang dans l'aorte ascendante se fait de manière rétrograde donc anti-physiologique, le sang venant s'échouer contre le versant aortique de la valve aortique.

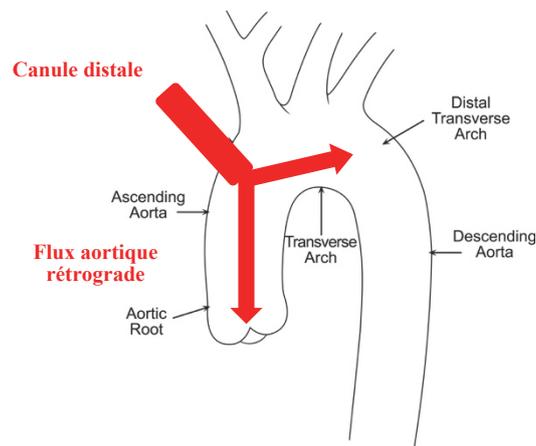


Figure 3: sens de la circulation sanguine dans l'aorte sous assistance circulatoire de type LVAD

2. Justification du modèle

Malgré l'amélioration de la survie des patients, le principal écueil de ce dispositif est la survenue de valvulopathies aortiques incluant fuites aortiques et fusions des commissures pouvant aboutir à des complications souvent fatales liées à des complications viscérales. La survenue de valvulopathie aortique acquise sous assistance serait la conséquence de traumatisme hémodynamique permanent survenant sur le versant ventriculaire de la valve aortique en rapport avec le flux aortique rétrograde. Il est donc apparu logique de considérer les patients porteurs de

LVAD comme un modèle expérimental in-vivo pour étudier le rôle physiopathologique de l'hémodynamique péri-valvulaire sur le remodelage de la matrice extracellulaire. Plus généralement, le développement d'une insuffisance aortique sur cœur « sain » sans assistance, pourrait répondre aux mêmes mécanismes physiopathologiques que sous assistance cardiaque. Dans cette situation, la valve aortique est soumise, selon une intensité plus importante et une durée moindre, à des contraintes hémodynamiques semblables à celles préalablement décrites sous assistance en raison du développement progressif d'un flux de régurgitation rétrograde dans l'aorte ascendante.

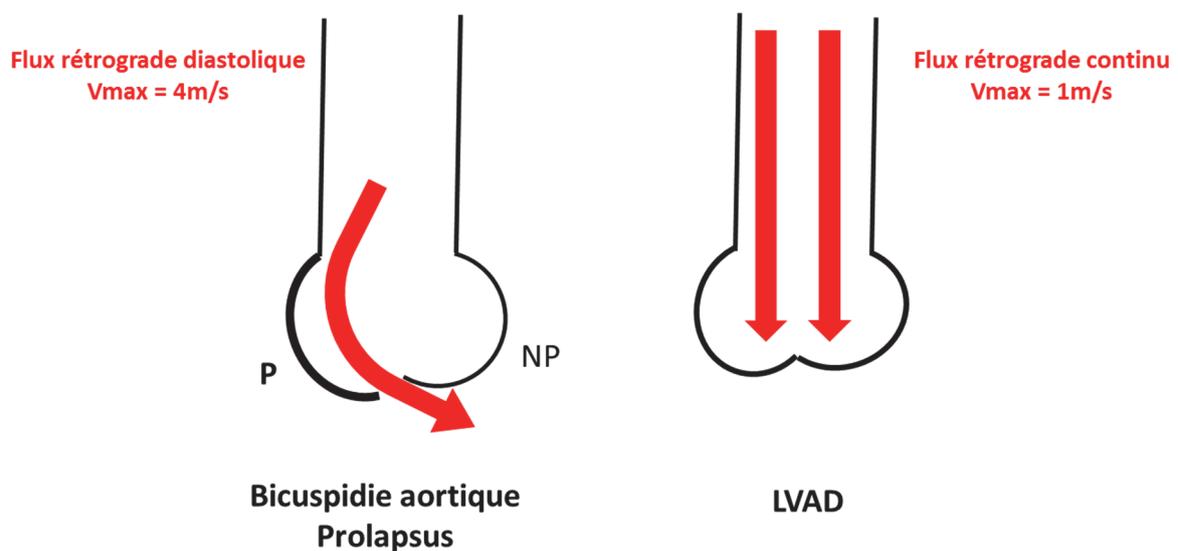


Figure 4 : Modélisation et caractéristiques hémodynamiques du flux aortique rétrograde au sein du modèle bicuspidie aortique avec prolapsus et du modèle LVAD

3. Analyse histologique et transcriptomique des valves LVAD

Selon les mêmes modalités que celles préalablement citées, les échantillons de valve aortique de cinq patients porteurs de LVAD ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque ont été prélevés pour analyses histologique et transcriptomique.

C. Analyse histologique

Un échantillon des valves explantées a été récupéré et fixé dans du paraformaldéhyde (PFA 4%). Il a ensuite été inclus en paraffine pour analyse histologique sur coupe au microtome. Une coloration au Pentachrome de Movat a ensuite été réalisée pour distinguer les différents composants de la matrice extracellulaire et en déterminer précisément l'architecture.

D. Analyse transcriptomique d'expression de gènes d'intérêt

L'extraction d'ARN issu de valves aortiques explantées a été réalisée par extraction au Tryzol (Life technologies) puis purification d'ARN sur colonne de purification (Kit Nucleospin RNA). Les ARNs ont été transcrits en ADN complémentaire (ADNc) par l'utilisation d'une reverse transcriptase (Affinity Script Reverse transcriptase_Agilent technologies). Des PCR quantitatives (qPCR) ont été faites afin de déterminer le niveau d'expression de chaque gène d'intérêt. Les gènes d'intérêt étudiés ont été choisis en fonction de leur rôle connu ou présumé dans le remodelage de la matrice extracellulaire des valves aortiques, dans la réponse au stress mécanique, dans la maturation de la valve aortique mais également, dans la fibrose ou la calcification

RESULTATS

A. Caractéristiques générales

1. Description de la population

Trois-cent cinquante patients consécutifs porteurs de bicuspidie aortique ont été prospectivement inclus entre Janvier 2011 et Juillet 2018. L'âge moyen des patients inclus était de 52,6 ans (18,1- 85,5). Deux cent soixante patients (74%) de notre cohorte étaient des hommes soit un ratio H/F de 2,8/1. Onze patients (3,1%) présentaient un antécédent de coarctation aortique et 31 patients (8,9%) avaient un antécédent familial de bicuspidie. Trois cents patients (85,7%) rapportaient une dyspnée stade I ou II de la classification NYHA et 40 patients (11,4%) alléguaient une dyspnée évaluée stade III à IV de la NYHA. La FEVG moyenne était de 61,5% (20-80%). Le taux moyen de BNP était de 169 ng/dl (0-1463).

a. Classification de Sievers

Notre population incluait 281 bicuspidies de type 1 (80,2%), 51 de type 0 (14,6%), 4 bicuspidies de type 2 (1,1%). Le phénotype valvulaire n'a pas pu être clairement déterminé chez 14 patients (4%).

b. Classification embryologique

Deux-cent-quarante-huit patients (70,9%) présentaient un phénotype typique avec fusion CD-CG dont 229 (92,3%) avec raphé, 41 patients (11,7%) présentaient un phénotype atypique avec fusion embryologique CD/NC et 9 patients (2,5%) présentaient une forme atypique avec fusion CG/NC.

2. Fonction valvulaire

Trente-quatre patients (9,8%) ne présentaient pas de dysfonction valvulaire au moment de l'analyse et 316 (90,2%) présentaient un dysfonctionnement valvulaire comme défini préalablement dans les méthodes. Les caractéristiques des 2 groupes de patients sont rapportées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population selon la fonction valvulaire aortique

	BA sans dysfonction n = 34 (9,8%)	BA avec dysfonction valvulaire n= 316 (90,2%)	p
Age	43,4 (18,8- 83,5)	53,6 (17,3-85,4)	<0,001*
Sexe masculin (n patients ; %)	22 (65%)	238 (75%)	0,1
Classification de Sievers			0,07
Type 0	9 (26%)	42 (13%)	0,08
Type 1	23 (68%)	257 (81%)	0,51
Type 2	1 (3%)	3 (1%)	0,09
Classification embryologique			
Phénotype CD /CG	24 (71%)	248 (78%)	0,70
Phénotype CD/NC	3 (9%)	35 (11%)	0,75
Phénotype CG/NC	0	9 (3%)	0,05
Aortopathie segment 0	7 (20%)	98 (31%)	0,8
Aortopathie segment 1	14 (41%)	150 (47%)	0,4

a. Porteurs sains

L'âge moyen des 34 patients porteurs de valves bicuspidés sans dysfonctionnement était de 43,4 ans (18,8- 83,5). Vingt-trois patients (68%) présentaient une bicuspidie de type 1 de la classification de Sievers, 9 patients (26%) présentaient une bicuspidie de type 0 et un seul patient (3%) était porteur d'une bicuspidie de type 2. Le phénotype valvulaire de la bicuspidie n'a pas pu être clairement établi chez un patient (3%).

Selon la classification embryologique, 24 patients (71%) présentaient un phénotype type I avec fusion embryologique de type CG/CD, 3 patients (9%) présentaient une forme atypique de type II avec fusion embryologique de type CD/NC. Aucun patient porteur sain n'avait de forme atypique CG/NC. Sept patients (20%) n'ont pas pu être clairement phénotypés.

Vingt et un patients de ce sous-groupe présentaient une aortopathie : 7 patients (20%) avaient un anévrisme du segment 0 et 14 (41%) avaient une ectasie au niveau du segment 1. Au total, 10 patients (29%) ne présentant pas de dysfonction valvulaire ont finalement bénéficié d'un traitement chirurgical pour ectasie de l'aorte ascendante.

b. Comparaison bicuspidie sténosante versus fuyante

Parmi les 316 patients porteurs d'un dysfonctionnement valvulaire, 257 patients (81%) étaient porteurs d'une bicuspidie de type 1 de la classification de Sievers dont 210 patients (66%) avec raphé inter-coronaire. Quarante-deux patients (13%) présentaient une bicuspidie de type 0 et 3 patients (1%) étaient porteurs d'une BA de type 2. Le phénotype de la bicuspidie n'a pas pu être établi chez 14 patients (4%).

Selon la classification embryologique, 248 patients (78%) présentaient une fusion embryologique de type CD/CG dont 210 avec raphé ; 35 patients (11%) présentaient une fusion embryologique de type CD/NC et 9 patients (3%) avaient une fusion CG/NC. Le phénotype de la bicuspidie n'a pas pu être établi chez 24 patients (5%). Quarante-vingt-dix-huit patients (31%) présentaient un anévrisme du segment 0 et 150 patients (47%) avaient un anévrisme du segment 1.

Parmi les 316 patients avec dysfonction valvulaire, 199 (63%) ont finalement bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

*** Dysfonction sténosante :**

Cent-quatre-vingt-onze patients (60%) étaient porteurs d'une sténose aortique. Onze patients (5,8%) présentaient une sténose aortique lâche, 36 patients (18,8%) présentaient une sténose aortique modérée et 144 patients (75,4%) présentaient une sténose aortique serrée.

Au sein de la sous population de patients avec sténose aortique serrée, l'âge moyen était de 63,2 ans (30,5-85,5). Il existait une nette prédominance masculine (n= 101, 70%). Le gradient moyen était de 57 mmHg (26-130), la surface valvulaire aortique moyenne était de 0,86cm² (1,03-1,8) et la surface moyenne indexée de 0,47 cm²/m² (0,2-1,15).

Cent six patients (74%) alléguaient une dyspnée NYHA 1 ou 2 et 38 patients (26%) une dyspnée NYHA 3 ou 4. Vingt-huit patients (19%) présentaient un antécédent d'insuffisance cardiaque. Vingt-quatre patients (17%) présentaient un anévrisme de la racine aortique et 60 patients (43%) présentaient une ectasie du segment 1.

*** Dysfonction fuyante :**

La fuite aortique était considérée comme minimale ou triviale pour 73 patients (36%). Cinquante-huit patients (16.6%) porteurs de bicuspidie aortique présentaient une fuite aortique modérée et 66 patients (19%) présentaient une fuite sévère sans sténose aortique associée ($G_{moyen} < 10 \text{ mmHg}$).

Au sein de la sous-population de patients porteurs d'une fuite sévère ($n=66$), l'âge moyen de 42,1 ans (17,3-78,9) avec une nette prédominance masculine ($n = 61$; 93%), le SOR moyen était de 41 mm^2 (30-98 mm^2) et le VR moyen était de 92 ml (59-197). Le VTD moyen était de 240 ml (86-427), le VTS moyen était de 101 ml (20-300). Trente-quatre patients (51%) avaient un anévrisme de la racine aortique et 31 (49%) avaient un anévrisme du segment 1. Le mécanisme principal des fuites aortiques sévères était un prolapsus valvulaire dans la majorité des cas ($n=37$, 56%) et une restriction dans 8 cas (12%). Le mécanisme de la régurgitation aortique n'a pas pu être déterminé chez 21 patients (32%).

Parmi les 66 patients porteurs de fuites aortiques sévères pures, 39 patients (59%) ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale.

Douze patients ont bénéficié de l'implantation d'une prothèse mécanique (31%) et 27 patients d'une prothèse biologique (69%). Sept patients (18%) ont bénéficié d'une intervention de Bentall et trois (8%) d'un tube aortique pour anévrisme du segment 1 isolé.

Tableau 2 : Caractéristiques de la population de sténose aortique serrée vs fuite sévère

	Rao serré (n = 144)	IAo sévère (n = 66)	p
Age (années)	63,2 (30,5 ; 85,5)	42,1 (17,3-78,9)	<0,001
Sexe masculin (n ; %)	101 (70%)	61 (93%)	<0,001
FEVG moyenne (%)	61 (26-80%)	59 (21-80%)	0,04
Stade NYHA 1-2 3-4	106 (74%) 38 (26%)	51 (78%) 14 (22%)	0,03 0,03
Insuffisance cardiaque (n ; %)	28 (19%)	6 (9%)	0,07
Rythme sinusal (n ; %)	135 (93%)	65 (100%)	0,3
DTD moyen (mm) DTD indexé (mm/m ²) DTS moyen (mm) DTS indexé (mm/m ²)	48 (29-74) 26 (15-43) 31,7 (11-59) 17.7(9-34)	60 (37-85) 29 (23-44,4) 42,5 (28-71) 21 (15.5-28)	<0,001 <0,001
VTD (ml) VTD indexé (ml/m ²) VTS (ml) VTS indexé (ml/m ²)	136 (23-284) 72 (14-157) 58,8(13-156) 30.8 (10-98)	240 (86-427) 124 (54.4-229) 101 (20-300) 49 (13.6-136)	<0,001 <0,001
Gradient moyen (mmHg) SVAO (cm ²) SVAOi (cm ² /m ²)	57 (26-130) 0,86 (1,03-1,8) 0,47 (0,2-1,15)	-	-
SOR (mm ²) VOR (ml)	- -	41 (30-98) 92 (59-197)	-
Diamètre moyen racine (mm) Aortopathie du segment 0 (n ; %)	37,9 (24-50) 24 (17%)	39 (31-54) 34 (51%)	<0,001 <0,001
Diamètre moyen segment 1 (mm) Aortopathie du segment 1 (n ; %)	60 (43%) 45,4 (39-54)	31 (49%) 40,3 (26-57)	0,9 0,4

B. Approche histologique

1. Echantillon tissulaire de valve aortique bicuspidie fuyante

a. Caractéristiques cliniques et échographiques

Les échantillons de valves aortiques bicuspidies de deux patients atteints de régurgitation aortique sévère par prolapsus ont été prélevés lors de la chirurgie de remplacement valvulaire aortique en prenant soin de distinguer le feuillet prolabé du feuillet non prolabé. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **tableau 3**.

Le premier patient, âgé de 19 ans, présentait une bicuspidie de type 1 de la classification de Sievers, avec raphé CG/NC, correspondant à une forme atypique de la classification embryologique. La fuite aortique était sévère (SOR =30 mm², VR =62ml). Le flux régurgitant fuyait le feuillet prolabé. Le diamètre de la chambre de chasse aortique était mesuré à 30 mm, le feuillet valvulaire prolabé était épaissi au contraire du feuillet non prolabé. Le mécanisme de la fuite était un prolapsus du feuillet fusionné. Il n'existait pas d'aortopathie associée.

Le second patient, âgé de 51 ans, présentait une bicuspidie de type 1 de la classification de Sievers associée à une ectasie de segment 0 aortique avec effacement de la jonction sino-tubulaire. Le raphé était localisé entre la cusp CD et NC. La chambre de chasse aortique était dilatée, et son diamètre mesuré à 33 mm. Le SOR et le VOR étaient respectivement calculés à 35 mm² et 65 ml. Comme pour le patient précédent, le mécanisme de la fuite était un prolapsus du feuillet fusionné.

Tableau 3 : Caractéristiques des 2 patients ayant bénéficié d'une analyse histologique et transcriptomique valvulaire

	Patient 1	Patient 2
Age (années)	19,3	51,8
Sexe	Masculin	Masculin
Stade NYHA	1	2
VTD (ml) VTS (ml)	195 83	256 110
Phénotype BAV	1	1
Localisation raphé	CG/NC	CD/NC
Orientation commissure	14h-20h	10h-16h
Diamètre de la chambre de chasse (mm)	30	33
Calcifications	Non	Non
Segment 0 (mm)	35	44
Segment 1 (mm)	37	35
JST(mm)	32	51
Restriction feuillet NP	Non	non
SOR	30	35
VOR	62	65
Vmax	504	500

b. Comparaison feuillet prolabé vs feuillet non prolabé

En comparant le feuillet prolabé au feuillet non prolabé d'une bicuspidie aortique régurgitante, on observait des différences de phénotypes histologiques entre les deux feuillets valvulaires. Le feuillet prolabé était plus épais et plus long que le feuillet non prolabé. Après coloration au pentachrome de Movat, le feuillet prolabé présentait une accumulation de protéoglycans, une fragmentation des fibres d'élastine et une dégradation du collagène aboutissant à une perte de la structure tri laminaire valvulaire. A l'inverse, la structure trilaminaire du feuillet non prolabé était préservée, sans accumulation de protéoglycans, ni fragmentation des fibres d'élastine ni dégradation du collagène. **Figure 5**

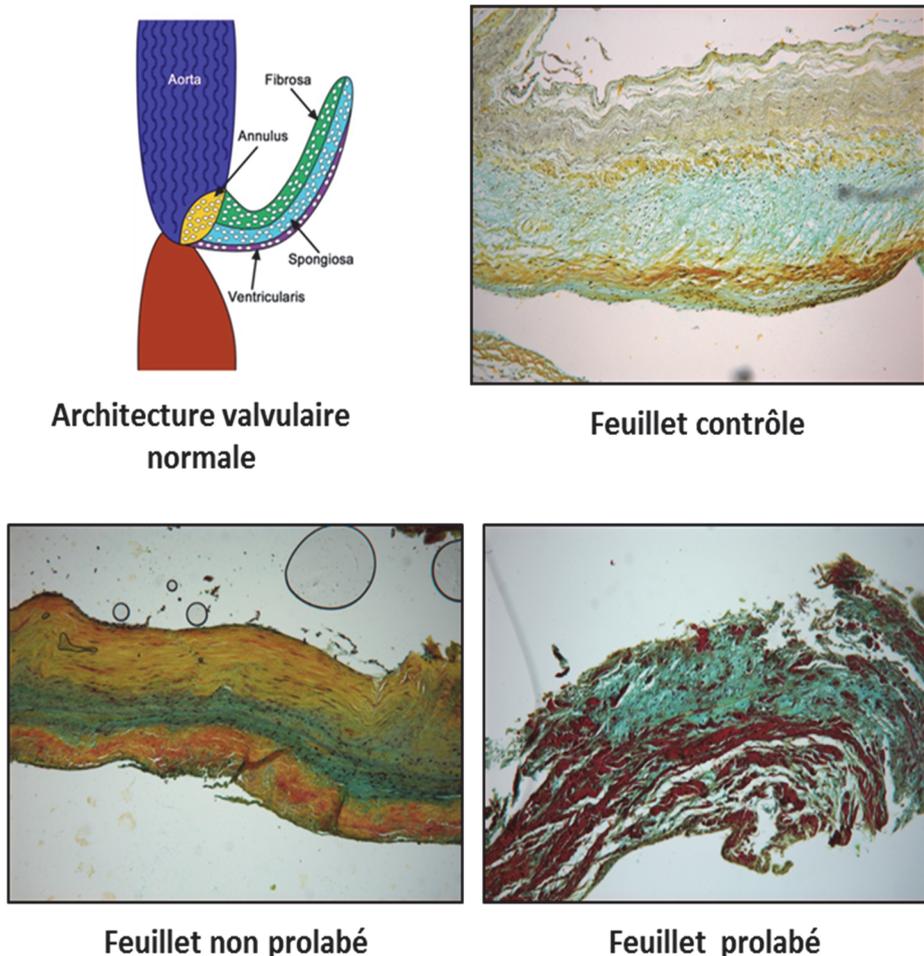
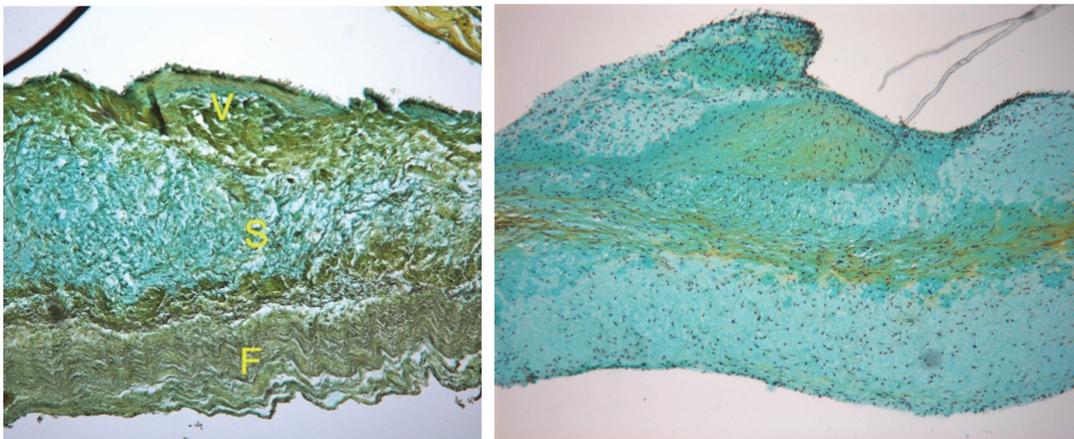


Figure 5 : Coupes histologique après coloration au pentachrome de Movat de feuillets valvulaires non prolabé et prolabé d'une bicuspidie aortique siège de régurgitation par prolapsus

2. Échantillon tissulaire de valve aortique LVAD fuyante

a. Comparaison feuillet LVAD vs valve tri commissurale témoin

La comparaison d'une valve aortique soumise de manière continue à un flux aortique rétrograde après implantation d'un LVAD à une valve aortique tri commissurale témoin a permis d'observer un épaissement plus important du feuillet LVAD. Après coloration au Pentachrome de Movat, le feuillet LVAD présentait une accumulation « exubérante » de protéoglycans au sein de toute la matrice extracellulaire valvulaire, une fragmentation de l'élastine et une dégradation du collagène aboutissant à une perte de la structure tri laminaire valvulaire. **Figure 6**



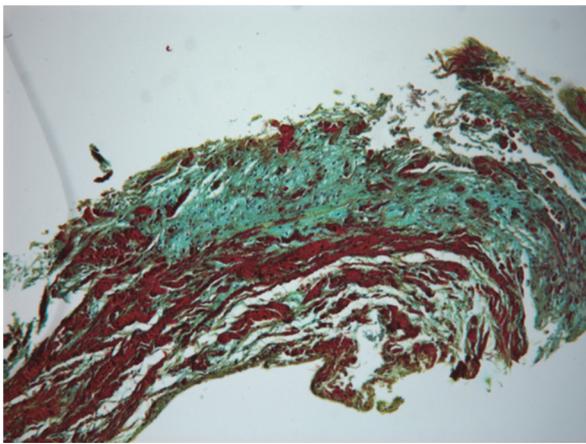
Valve aortique contrôle

Valve aortique LVAD

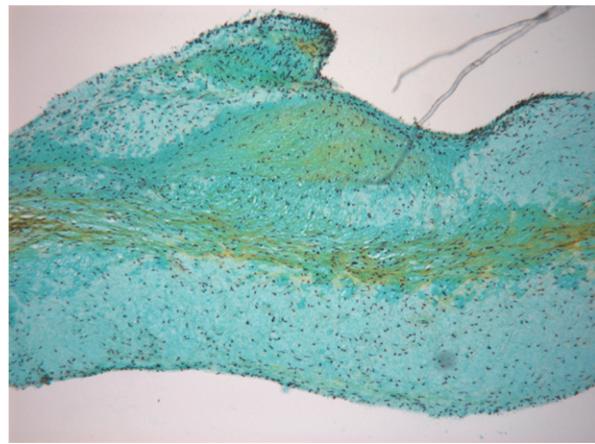
Figure 6 : Coupes histologique de feuillets valvulaires aortiques soumis au flux rétrograde d'un LVAD en comparaison à une valve contrôle.

b. Comparaison feuillet prolabé vs feuillet LVAD

La comparaison du feuillet prolabé d'une bicuspidie aortique régurgitante à un feuillet valvulaire aortique soumis au flux rétrograde LVAD retrouvait des similitudes histologiques au sein de la matrice extracellulaire valvulaire des deux échantillons associant une perte de la structure trilaminaire avec augmentation des dépôts de protéoglycans, une fragmentation des fibres d'élastine et une dégradation des collagènes caractéristiques de la dégénérescence myxoïde. **Figure 7**



Feuillet prolabé



Valve aortique LVAD

Figure 7 : Coupes histologique après coloration au pentachrome de Movat de feuillets valvulaires aortiques soumis au flux rétrograde d'un LVAD en comparaison à une valve contrôle.

C. Approche moléculaire

Pour évaluer l'impact de l'hémodynamique péri-valvulaire sur la dégénérescence valvulaire aortique, nous nous sommes focalisés sur l'expression des gènes impliqués dans le remodelage de la matrice extracellulaire valvulaire et l'intégrité des cellules endothéliales.

- *AGRECAN* est un protéoglycane de la famille des lecticanes qui est un composant principal de la matrice extracellulaire valvulaire. Sa sécrétion est sous la dépendance de phénomène de mécano-transduction qui consiste en la conversion d'un stimulus mécanique en un programme moléculaire.

- *EGR (Early Growth Response protein) 1 et 2* sont des facteurs de transcription répondant rapidement au stress cellulaire. *EGR2*, appelé également *Krox20*, a particulièrement été étudié au sein de modèles murins atteints de bicuspidie et régurgitation aortique.

- *IL (Interleukin) 6* stimule la sécrétion de protéines à la phase aiguë du processus inflammatoire.

- *eNOS (endothelial Nitric Oxide Synthase)* est impliqué dans l'induction de la transition épithélio-mésenchymateuse responsable de la croissance des coussins endocardiques durant la valvulogénèse et du maintien de l'homéostasie de la matrice extracellulaire une fois la maturation valvulaire terminée.

- *PECAM (Platetet Endothelial Cell Adhesion Molecule)* est une protéine transmembranaire qui est exprimée à la surface de cellules endothéliales et qui en assure la cohésion. En réponse à des forces de cisaillement, PECAM permet l'activation de la voie du NO par l'intermédiaire de *eNOS*.

1. Echantillon tissulaire de valve aortique bicuspide fuyante

a. Profils des gènes impliqués dans l'homéostasie valvulaire

Dans notre étude, l'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie valvulaire était significativement augmentée au sein du feuillet prolabé en comparaison du feuillet non prolabé.

- AGRECAN : $48,2 \pm 22,3$ versus $10,7 \pm 12,6$, $p=0,05$
- EGR 1 : $2,45 \pm 0,5$ versus $1,4 \pm 0,14$, $p=0,05$
- EGR 2 : $3,9 \pm 0,4$ versus $0,45 \pm 0,21$, $p=0,004$
- IL 6 : $15,6 \pm 9,9$ versus $8 \pm 10,6$, $p= 0,02$

b. Profils des gènes impliqués dans l'intégrité des cellules endothéliales

L'expression des gènes impliqués dans l'intégrité des cellules endothéliales était diminuée au sein du feuillet prolabé en comparaison du feuillet non prolabé.

- eNOS : $1,15 \pm 0,7$ versus $8,75 \pm 6,8$, $p=0.1$
- PECAM : $6,1 \pm 1,8$ versus $26,5 \pm 2,4$, $p = 0,005$

2. Échantillon tissulaire de valve aortique LVAD fuyante

a. Profils des gènes impliqués dans l'homéostasie valvulaire

L'expression des gènes impliqués dans l'homéostasie valvulaire était significativement augmentée au sein du feuillet aortique LVAD en comparaison du feuillet contrôle.

- AGRECAN : $7,7 \pm 4,8$ versus $1,42 \pm 1,77$, $p =0,03$
- EGR 1 : $15,2 \pm 11$ versus $1,11 \pm 0,33$, $p=0,002$
- EGR 2 : $7,8 \pm 4,6$ versus $1,34 \pm 6,32$, $p=0,02$
- IL 6 : $34 \pm 45,8$ versus $1,83 \pm 0,87$, $p=0,03$

b. Profils des gènes impliqués dans l'intégrité des cellules endothéliales

L'expression des gènes impliqués dans l'intégrité des cellules endothéliales était diminuée au sein du feuillet aortique LVAD en comparaison du feuillet contrôle.

- eNOS : $0,6 \pm 0,4$ versus $1,08 \pm 0,43$, $p=0,01$
- PECAM : $0,9 \pm 1,04$ versus $1,13 \pm 0,39$, $p=0,17$

DISCUSSION :

Le présent travail a été mené au sein d'une cohorte prospective de 350 patients porteurs de bicuspidie aortique dont 316 (90,2%) présentait une dysfonction valvulaire. En se focalisant sur les régurgitations aortiques sévères, nous avons pu constater les résultats suivants : 1/ la régurgitation aortique « pure » survient plus précocement que la sténose aortique dans l'histoire naturelle de la bicuspidie aortique 2/ Le principal mécanisme à l'origine de la régurgitation aortique est un prolapsus valvulaire qui atteint préférentiellement le feuillet fusionné lorsqu'il s'agit d'une forme avec raphé 3/ Le feuillet prolapsé de la bicuspidie aortique présente un signature histologique caractéristique de la dégénérescence myxoïde préalablement décrite dans l'insuffisance mitrale dégénérative 4/ Le rôle de l'hémodynamique valvulaire dans la survenue de la dégénérescence myxoïde de la bicuspidie aortique est confirmé par un modèle expérimental *in vivo* inédit et singulier d'assistance mono-ventriculaire gauche longue durée.

Durant le cycle cardiaque, la valve aortique est exposée à différents stress hémodynamiques et subit des déformations structurelles à chaque ouverture et fermeture. Durant la systole, le volume d'éjection aortique atteint la vitesse de 1.2m/s au niveau de l'anneau aortique. Les sigmoïdes aortiques sont alors exposées à des forces de cisaillement laminaire lors du passage du sang au contact de leur versant ventriculaire alors que leur versant aortique est exposé à des forces de cisaillement oscillatoire en raison de la décélération du sang au niveau des sinus responsable de la formation de vortex. Les deux versants sont également exposés aux forces de flexion qui s'exercent majoritairement sur les zones d'attachement à l'anneau. Durant la diastole, les deux versants des feuillets sont soumis à des forces de tension permettant l'élongation des feuillets et la coaptation. Dans un même temps, le versant artériel des sigmoïdes est soumis à des forces de tension axiale, responsable d'un gradient de pression transverse tout le long des feuillets. Les sigmoïdes coronaires droite et gauche sont également soumises, sur leur versant artériel, à des forces de cisaillement laminaire attribuables au flux sanguin diastolique de vascularisation coronaire. (10) (11)

Les versants ventriculaire et artériel des sigmoïdes aortiques sont donc exposés à des stress biomécaniques différents tout le long du cycle cardiaque. La *ventricularis*, située sur le versant ventriculaire de la valve aortique, représente environ 20% de l'épaisseur

valvulaire. Elle est composée essentiellement de fibres élastiques orientées de manière radiale, facilitant le mouvement d'ouverture valvulaire durant la systole et d'extension/rétraction des feuillets (12). La *fibrosa*, située sur le versant aortique représente environ 50 % de l'épaisseur valvulaire. Elle est composée majoritairement de fibres de collagène de type I et III orientées de manière circonférentielle, facilitant la rigidité et l'étanchéité valvulaire durant la diastole (13). Enfin, la *spongiosa*, couche intermédiaire représente environ 35% de l'épaisseur valvulaire. Elle est constituée de glycosaminoglycanes incluant polysaccharides, acide hyaluronique, chondroïtine sulfate 4 et 6, Keratane sulfate et décorine et de protéoglycanes. Il s'agit d'une zone tampon conférant à la valve aortique sa flexibilité et sa compliance. Elle limite les microtraumatismes répétés qui pourraient survenir par frottement direct entre la *ventricularis* et la *fibrosa* tout au long du cycle cardiaque (14)

La mécanotransduction consiste en la conversion d'un stimulus mécanique, comprenant les forces de frottement, d'étirement et de pression en un signal moléculaire. En réponse à un stress, les cellules endothéliales valvulaires ont la capacité d'envahir la matrice extracellulaire pour se transformer en cellules interstitielles valvulaires activées via un processus de transition endothélio-mésenchymateuse identique à celui décrit durant la valvulogénèse. Cette étape est notamment sous la dépendance de gènes « mécano-transducteurs » capables d'initier la transition en réponse à une stimulation mécanique. Une fois activées, les cellules interstitielles valvulaires sont à l'origine d'une sécrétion de composants de la matrice. En condition physiologique, cette sécrétion est appropriée. Elle permet de rétablir un équilibre entre chaque composant de la MEC, soulignant que la valve aortique est une structure vivante. En condition pathologique, notamment en raison d'un stress anormalement élevé ou d'un défaut de la matrice extracellulaire en l'un de ces composants, la sécrétion de composants par les cellules interstitielles valvulaires est inappropriée entraînant un déséquilibre de l'homéostasie de la MEC, lui-même responsable de la dégénérescence faisant le lit de la dysfonction.

La valve aortique bicuspidée présente des propriétés hémodynamiques qui diffèrent de la valve aortique tricuspide normale en raison de ses caractéristiques morphologiques spécifiques, incluant une anatomie annulaire le plus souvent ovalaire et une ouverture le plus souvent asymétrique en ellipse (15). Ainsi, ces spécificités anatomiques sont responsables de turbulences hémodynamiques à l'origine de contraintes anormalement élevées exercées sur les feuillets valvulaires, principalement le feuillet

fusionné (15) (16). Cet excès de stress rhéologique appliqué sur les feuillets valvulaires pourrait stimuler exagérément la mécano-transduction et expliquer le caractère accéléré de la dégénérescence valvulaire myxoïde chez les patients atteints de bicuspidie aortique avec régurgitation.

La dégénérescence myxoïde est l'apanage du prolapsus de la valve mitrale qu'il soit syndromique et non syndromique (17). Néanmoins, quelques travaux dans la littérature rapportent la survenue de dysfonction valvulaire aortique fuyante attribuable à ce type de dégénérescence (18) (19). Celui-ci est caractérisé par un épaississement valvulaire en rapport avec un excès de tissu myxomateux (20) .

Sur le plan histologique, la dégénérescence myxoïde est définie une perte de la structure trilaminaire de la matrice extracellulaire valvulaire (21) associant une accumulation et une expansion de protéoglycanes dans la *spongiosa*, une désorganisation et dégradation des fibres de collagène dans la *fibrosa* (22) et fragmentation des fibres élastiques dans la *ventricularis* sans processus inflammatoire ni calcification. Sur le plan fonctionnel, elle est responsable d'une surcharge des feuillets valvulaires qui perdent leur rigidité et deviennent excessivement souples (« floppy ») aboutissant à une dysfonction fuyante par prolapsus.

Dans notre travail, nous avons montré que le feuillet prolabé de la valve aortique bicuspidie fuyante « pure » remplissait tous les critères caractérisant la dégénérescence myxoïde et il s'agit à notre connaissance de la première description dans la littérature concernant les BA avec prolapsus.

Cette dégénérescence myxoïde atteint le feuillet prolabé alors que le feuillet non prolabé ne présente pas les mêmes critères histologiques, suggérant le rôle de l'hémodynamique, en l'occurrence le flux régurgité sur la survenue de la dégénérescence myxoïde.

De plus, les résultats de l'analyse transcriptomique corroborent les résultats histologiques avec une surexpression des gènes impliqués dans l'homéostasie cellulaire tels que EGR1, EGR2, IL6 et ACAN alors que les gènes responsables de l'intégrité endothéliale comme eNOS et PECAM sont sous-exprimés.

De manière intéressante nos résultats sur LVAD confirment ceux précédemment décrits sur le feuillet prolabé de la valve aortique bicuspidie fuyante puisque l'analyse histologique retrouve les caractéristiques histologiques de dégénérescence myxoïde

et l'analyse moléculaire confirme les résultats de sur et sous expression identique par rapport à celle du feuillet prolabé.

Les résultats de notre étude sur l'assistance mono-ventriculaire gauche de longue durée confirment le rôle néfaste d'un stress rhéologique exagéré sur la survenue de la dégénérescence valvulaire aortique et de la dysfonction.

Le développement d'une fuite aortique sur cœur sain sans assistance pourrait répondre aux mêmes mécanismes physiopathologiques que sous assistance cardiaque. La valve aortique est donc soumise selon une intensité et une durée moindre à des contraintes hémodynamiques semblables à celles précédemment décrites sous assistance en raison du développement progressif d'un flux de régurgitation rétrograde dans l'aorte.

Le flux aortique rétrograde, inhérent à l'assistance cardiaque longue durée, est responsable d'une perturbation de la matrice extracellulaire. Ceci souligne le rôle clé des stimuli mécaniques exagérés et répétés dans le remodelage valvulaire.

Limites :

Notre travail présente de nombreuses limites. La première limite du présent travail est la taille relativement petite du groupe d'analyse histologique et d'expression tissulaire inhérente à la difficulté d'obtenir une quantité suffisante d'échantillon valvulaire de bonne qualité. La seconde limite est le caractère non exhaustif de l'analyse transcriptomique réalisée au sein des feuillets valvulaires prolabés et non prolabés de la bicuspidie aortique. Pour des raisons de coût, l'analyse d'expression tissulaire s'est focalisée sur une liste restreinte de gènes préalablement sélectionnés. Une étude de tout l'ARN présent sur chaque prélèvement tissulaire, bien plus onéreuse, aurait été plus pertinente.

Par ailleurs, la population de patients chirurgicaux était importante dans notre cohorte (60%) et liée à un recrutement important en service de chirurgie cardiaque donc de patients destinés à une prise en charge chirurgicale ce qui constituait un biais de recrutement.

Néanmoins, notre étude constitue la plus grande cohorte prospective de patients porteurs de bicuspidie aortique jamais décrite à ce jour. Elle repose en outre sur des méthodes et des critères diagnostiques robustes et fiables qui ont abouti à la découverte du processus de dégénérescence myxoïde de la valve aortique.

CONCLUSION :

Le présent travail mené au sein d'une population de 350 patients porteurs d'une bicuspidie aortique prospectivement inclus dans un centre tertiaire, propose une approche physiopathologique de la dysfonction valvulaire fuyante.

L'insuffisance aortique est un mode de dysfonctionnement qui survient plus fréquemment chez l'homme, à un âge beaucoup plus jeune que la dysfonction valvulaire sténosante et son mécanisme est en règle un prolapsus du feuillet fusionné. Sur le plan histologique et moléculaire, la dégénérescence est de type myxoïde, proche de celle que l'on observe dans le prolapsus valvulaire mitral avec désorganisation de l'architecture valvulaire normale, infiltration de la *spongiosa* par des protéoglycans et surexpression des gènes impliqués dans l'homéostasie valvulaire.

En plus du déterminisme génétique probable dans cette dégénérescence myxoïde, son caractère partiellement acquis est suggéré par sa similitude histologique et moléculaire avec un modèle humain de fuite aortique acquise en réponse à des conditions hémodynamiques pathologiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 19 juin 2002;39(12):1890-900.
2. Fedak PWM, Verma S, David TE, Leask RL, Weisel RD, Butany J. Clinical and pathophysiological implications of a bicuspid aortic valve. *Circulation.* 20 août 2002;106(8):900-4.
3. Tzemos N, Therrien J, Yip J, Thanassoulis G, Tremblay S, Jamorski MT, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA.* 17 sept 2008;300(11):1317-25.
4. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos J-F, Russo A, Nkomo VT, Sundt TM, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation.* 27 mai 2008;117(21):2776-84.
5. Ahmed S, Honos GN, Walling AD, Michel CM, Sebag IA, Rudski LG, et al. Clinical outcome and echocardiographic predictors of aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* août 2007;20(8):998-1003.
6. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 22 févr 2005;111(7):920-5.
7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 sept 2017;38(36):2739-91.
8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 1 nov 2014;35(41):2873-926.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 21 sept 2017;38(36):2739-91.
10. Balachandran K, Sucusky P, Yoganathan AP. Hemodynamics and Mechanobiology of Aortic Valve Inflammation and Calcification [Internet]. *International Journal of Inflammation.* 2011.
11. Bäck M, Gasser TC, Michel J-B, Caligiuri G. Biomechanical factors in the biology of aortic wall and aortic valve diseases. *Cardiovasc Res.* 15 juill 2013;99(2):232-41.
12. Vesely I. The role of elastin in aortic valve mechanics. *J Biomech.* févr 1998;31(2):115-23.
13. Hinton RB, Yutzey KE. Heart valve structure and function in development and disease. *Annu Rev Physiol.* 2011;73:29-46.

14. Latif N, Sarathchandra P, Taylor PM, Antoniw J, Yacoub MH. Localization and pattern of expression of extracellular matrix components in human heart valves. *J Heart Valve Dis.* mars 2005;14(2):218-27.
15. Chandran KB, Vigmostad SC. Patient-specific bicuspid valve dynamics: an overview of methods and challenges. *J Biomech.* 18 janv 2013;46(2):208-16.
16. Conti CA, Della Corte A, Votta E, Del Viscovo L, Bancone C, De Santo LS, et al. Biomechanical implications of the congenital bicuspid aortic valve: a finite element study of aortic root function from in vivo data. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2010;140(4):890-6, 896.e1-2.
17. Adams DH, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* août 2010;31(16):1958-66.
18. Allen WM, Matloff JM, Fishbein MC. Myxoid degeneration of the aortic valve and isolated severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol.* 1 févr 1985;55(4):439-44.
19. Tonnemacher D, Reid C, Kawanishi D, Cummings T, Chandrasoma P, McKay CR, et al. Frequency of myxomatous degeneration of the aortic valve as a cause of isolated aortic regurgitation severe enough to warrant aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 15 nov 1987;60(14):1194-6.
20. Rippe J, Fishbein MC, Carabello B, Angoff G, Sloss L, Collins JJ, et al. Primary myxomatous degeneration of cardiac valves. Clinical, pathological, haemodynamic, and echocardiographic profile. *Br Heart J.* déc 1980;44(6):621-9.
21. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* juin 2007;19(2):90-6.
22. Fornes P, Heudes D, Fuzellier J-F, Tixier D, Bruneval P, Carpentier A. Correlation Between Clinical and Histologic Patterns of Degenerative Mitral Valve Insufficiency: A Histomorphometric Study of 130 Excised Segments. *Cardiovasc Pathol.* 1 mars 1999;8(2):81-92.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction :

La physiopathologie de la dégénérescence valvulaire accélérée de la bicuspidie aortique (BA) reste à ce jour non élucidée. Les objectifs de notre travail résident dans la description d'une cohorte de patients atteints de régurgitation aortique « pure » survenant sur une bicuspidie aortique afin d'en approcher les caractéristiques épidémiologiques, échographiques, histologiques et moléculaires.

Méthodes :

Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique menée de Janvier 2011 à Juillet 2018 au sein de l'hôpital de la Timone à Marseille. Une analyse histologique et transcriptomique de valves aortiques bicuspidées fuyantes a été réalisée en comparant le feuillet prolabé et le feuillet non prolabé à un feuillet « contrôle » tricuspide. Un modèle expérimental humain d'assistance cardiaque longue durée (LVAD) a été étudié pour déterminer le rôle de l'hémodynamique dans la survenue de la dégénérescence valvulaire.

Résultats :

Trois-cent cinquante patients ont été inclus prospectivement. Sur les 316 patients (90,2%) porteurs d'une dysfonction valvulaire, 66 (20.8%) présentaient une régurgitation aortique « pure » sévère. Le mécanisme de la régurgitation était un prolapsus dans la majorité des cas ($n=37$, 56%). Sur le plan histologique, l'analyse de 2 valves bicuspidées siège de fuite sévère par prolapsus révélait une désorganisation de la matrice extracellulaire avec perte de la structure tri laminaire et accumulation de protéoglycans au niveau du feuillet prolabé. En revanche, la structure trilaminaire était préservée au sein du feuillet non prolabé. L'analyse transcriptomique retrouvait une surexpression de gènes impliqués dans l'homéostasie de la matrice extracellulaire valvulaire : IL6 ($15,6 \pm 9,9$ versus $8 \pm 10,6$, $p=0,02$), EGR1 ($2,45 \pm 0,5$ versus $1,4 \pm 0,14$, $p=0,05$), EGR2 ($3,9 \pm 0,4$ versus $0,45 \pm 0,21$, $p=0,004$) et ACAN ($48,2 \pm 22,3$ versus $10,7 \pm 12,6$, $p=0,05$) et une sous expression des gènes impliqués dans l'intégrité des cellules endothéliales : eNOS ($1,15 \pm 0,7$ versus $8,75 \pm 6,8$, $p=0,1$) et PECAM ($6,1 \pm 1,8$ versus $26,5 \pm 2,4$, $p=0,005$) au sein feuillet prolabé en comparaison au feuillet non prolabé.

L'analyse de la valve aortique du modèle LVAD retrouvait des résultats histologiques et moléculaires similaires à ceux décrits dans le feuillet prolabé.

Conclusion :

La régurgitation de la bicuspidie aortique est un mode de dysfonctionnement qui survient plus fréquemment chez l'homme, à un âge beaucoup plus jeune que la dysfonction valvulaire sténosante. Son mécanisme est en règle un prolapsus du feuillet fusionné. Sur le plan histologique et moléculaire, la dégénérescence est de type myxoïde, proche de celle que l'on observe dans le prolapsus valvulaire mitral. Le modèle LVAD suggère l'origine acquise de la dysfonction fuyante en lien avec l'hémodynamique.

Mots-clés :

Bicuspidie aortique, dégénérescence fuyante, dégénérescence myxoïde, LVAD.