



**HAL**  
open science

# Impact de la fibrose myocardique diffuse sur la fonction ventriculaire gauche dans l'insuffisance aortique et l'insuffisance mitrale

Charlène Miola

► **To cite this version:**

Charlène Miola. Impact de la fibrose myocardique diffuse sur la fonction ventriculaire gauche dans l'insuffisance aortique et l'insuffisance mitrale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02171999

**HAL Id: dumas-02171999**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02171999>**

Submitted on 3 Jul 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 des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix\*Marseille Université

**Impact de la fibrose myocardique diffuse sur la fonction ventriculaire  
gauche dans l'insuffisance aortique et l'insuffisance mitrale**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 18 Avril 2019**

**Par Madame Charlène MIOLA**

**Née le 9 janvier 1989 à Marseille 08<sup>ème</sup> (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES**

**Membres du Jury de la Thèse :**

<b>Monsieur le Professeur AVIERINOS Jean-François</b>	<b>Président</b>
<b>Monsieur le Professeur THUNY Franck</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur JACQUIER Alexis</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Docteur BARTHEZ Olivier</b>	<b>Assesseur</b>





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix\*Marseille Université

**Impact de la fibrose myocardique diffuse sur la fonction ventriculaire  
gauche dans l'insuffisance aortique et l'insuffisance mitrale**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 18 Avril 2019**

**Par Madame Charlène MIOLA**

**Née le 9 janvier 1989 à Marseille 08<sup>ème</sup> (13)**

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 THUNY Franck**

**Directeur**

**Monsieur le Professeur AMBROSI Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur JACQUIER Alexis**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BARTHEZ Olivier**

**Assesseur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Doyen Georges LEONETTI**

**Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales** : Patrick DESSI  
**Vice-doyen aux Sciences Paramédicales** : Philippe BERBIS

**Direction d'école** :

- **Ecole de Médecine** : Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique** : Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation** : Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières** : Sébastien COLSON

**Asseseurs** :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- 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<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> 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 Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service** :

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

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
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  
RIDINGS Bernard  
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  
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. RADDA (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)

## PROFESSEURS EMERITE

### 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	RUF0 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	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic  
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

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**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)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-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 Médicale  
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)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

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

**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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
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)  
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)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

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 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) Disponibilité*  
 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)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (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)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

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)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

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

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

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

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYS Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-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)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 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 Héléne (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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



**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)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (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 D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VEILLISSEMENT ; 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)

**IMMUNOLOGIE ; 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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-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)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; 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)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**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)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

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

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**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)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (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)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****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)

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 (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

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

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

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

**UROLOGIE 5204**

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

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Pr AVIERINOS, et cher Maître,** pour me faire l'honneur de présider mon Jury. A votre enseignement qui a commencé dès l'externat, à votre bienveillance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon respect.

**A Monsieur le Pr THUNY, et cher Maître,** pour votre confiance dans ce travail, pour votre patience, votre bienveillance, vos qualités humaines. Et pour mes débuts en échographie. Je vous en témoigne ma plus profonde gratitude, et mon respect.

**A Monsieur le Pr AMBROSI, et cher Maître.** A votre pédagogie, et vos visites du mardi matin qui m'ont donné goût à la cardiologie. Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, et vous en remercie très sincèrement.

**A Monsieur le Pr JACQUIER,** et votre implication dans ce travail. Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et je vous en remercie.

**A Monsieur le Dr BARTHEZ.** Pendant ces 6 mois en Avignon, j'ai pu sereinement trouver ma voie, et me sentir épauler dans ce premier choix de cardiologie, qui fut le meilleur. Merci pour la personne que tu es, merci pour ce précieux compagnonnage. Un grand merci également à tous mes « pères » d'Avignon. Tu me fais l'insigne honneur de faire partie de mon jury de thèse, et je t'en remercie.

**A Monsieur le Pr DEHARO, et cher Maître.** Pour votre intégrité et votre rigueur, qui forgent et poussent à demeurer exigeant dans chaque prise en charge. Je suis heureuse et honorée de poursuivre mon cursus encore quelques années auprès de l'équipe de rythmologie.

**A Monsieur le Pr VILLANI,** à cette première clinique passée avec vous, et à ce clinicat qui m'attend. Un grand Merci pour votre confiance.

**A Maxime.** J'espère que l'on surfera encore longtemps ensemble sur la vie... Toutes ces années avec toi les ont rendues plus douces. A tes « 22h22 » et tes compos impromptues, à nos voyages à l'autre bout du monde, qui iront de plus en plus loin ! Je me perdrais partout avec toi (sauf dans le Big Bang). Tu es mon homme... et un génie d'exception !

**A mes très chers parents,** et à leur amour sans borne. Merci de m'avoir encouragée sans relâche toutes ces longues années, de m'avoir transmis ces outils qui m'ont portée jusque-là... Cette thèse est aussi la vôtre. Je vous aime fort !

**A Jenny,** à « tu vas tous les nnnn.... » dès la P1, à ton soutien inconditionnel... et à la femme audacieuse et pleine de talent que tu es devenue. Je t'aime ma Choucroute !

**A Marraine et Yohan,** pour leur réconfort. Hâte de vous convier autours d'un bon café dans notre nouveau chez nous

**A Martine et André**, pour leur soutien, leur générosité. Je vous remercie d'être là à mes côtés en ce jour précieux

**A Paulette...** qui me rassures sur mes bons gènes 😊

**A Tatie et les cousins**, et aux cousinades futures !!

**A mes beaux-parents**. Je vous remercie pour ces années, pour votre soutien, pour la deuxième D4 que vous avez passée avec moi, et vous embrasse fort, ainsi que **Manu, Emilia et Elena** !

**A Martine H.** à ta générosité, à ta curiosité sans fins qui ne cessent de nous faire découvrir de beaux endroits, de belles pièces... rendant ces moments passés ensembles intemporels. Un grand merci également à **Olivier H** et **Aimée** !

**A Soph**, à ton pince sans rire, à notre complicité : une grande sœur pour moi. **A Aurélien** pour le champagne, et son sourire qui pétille, à **Paul** !

**A Mo**, à nos fous rires qui me manquent

**A Roger & Martine**, ce duo de choc, qui m'apporte tant...

**A mes « beaux cousins »**, aux **Brunchgateux** et à mes **Pièces rapportées préférées** : vous formez une vraie « Belle » famille

**A Marie**. A ma plus jolie découverte pendant l'internat. La vie serait bien triste sans toi. Hâte de croquer dans une bonne nonnette avec toi.

**A Manon**, ma belle avocate. A ce mur d'escalade qui a fait démarrer cette belle amitié. On peut être fières de nous ! Je remercie également **ChriChri...** et surtout **Marlène** pour son soutien et tous ses festins !

**A Jean**, ce marin d'eau douce qui m'a supportée pendant toutes ces années ! Toujours en vadrouille, mais toujours là. Prends soin de **Charlotte** !

**A tous les potes réunis à la « Voie Maltée »**. A ce QG qui décoiffe, à nos futures soirées, à vous !

**A la « team lycée »**, à Audrey et ses ruines restaurées d'un coup de brosse à dent (mais de Maître !), à Guillaume et ses répliques Kaamelott, à Mathieu et ces bocos, et à Magali pour sa douceur

**A Eloïse**, pour son soutien durant toutes ces années, et à cette nouvelle filière qui te va comme un gant !

**A Cendos**, et cette raclée que tu mets à tous ceux que tu croises, par ta détermination et ton audace, qui font de toi une femme brillante, et une amie chère à mes yeux ! Hâte de vous retrouver dans le Sud avec **Romain** !

**A Coline**, pour ta spontanéité, ta fraîcheur, ton réconfort et ton infinie générosité. A l'équipe de la **Casamance**.

**A Nathaniel**, à ces années maudites à hippopo(tamus), et ces moments chers avec toi, où l'on fait et refait le monde, la revue de presse et l'actualité cinématographique... Tu m'as permis de connaître récemment le déhanché de **Micka**

**A Sarkis**, à ton amitié « brute » et franche... à tes achats compulsifs et à ta future mise sous tutelle :P

**A Jiliana**. A notre précieuse amitié, et à ton soutien dans mes moments de doutes avignonnais. J'ai hâte de te revoir !

**A Clémentine**, notre future voisine !!! **A François P...** et nos places fétiches dans l'amphi propé ! **A Najib** et aux futurs brunchs ensemble

**A Olivier M.**, à ta « peace attitude » inconditionnelle, qui m'a apporté beaucoup de bien, notamment sur les bancs de la fac

**A Maëva**, ma reBelle au grand cœur. A notre complicité durant ces premiers pas d'interne, et à nos fous rires. Vive Pelforth, et la ribambelle de grognasses !

**A Anaïs** , pour nos rôles de dingos ados, et ta contribution architecturale !

**A Caroline**, et à son nouveau cocon, que j'espère voir plus souvent.

**A Sophie**, ma Izma de longue date, qui a toujours cru en moi, merci !

**A toute la troupe de théâtre** et à **Françoise** : « CoMMMMment vas-tu ce matiiaiiin ? »

**A l'équipe de « Laladanse »**, et au lever de gambettes ! Bol d'air frais tous les jeudis !

A tous mes **anciens co internes (Florent, Dr BAPTISTE, JC...)** et **nouveaux co internes**, qu'ils soient cardiologues, néphrologues (Gulloche!), réanimateurs (« BOOOon » : **Alice, Audrey, Aude, Thibaut, Tom, Aude, Sonia, Mathilde, Alban, Antoine** ...). A toute l'équipe de la **RUM!** Spéciale dédicace à mes co internes du moment : se reconnaîtront le Futur prix Nobel de génétique, la Gourmande aux cuites madrilènes, mes « Blackmambas » (à savoir Le marseillais « tarpin » bien, ainsi que Mon poulain ... « J'peux pas l'croire ?! »). N'oublions pas le Féru de chants Corses ^^

A tous les Assistants, PH et PU qui m'ont épaulée pendant ces années... **A Benjamin O, A Julie, à Sandrine, à Guillaume B** (et l'opéra !)

**A l'équipe paramédicale de cardiologie du 9 et du 10** : une mention spéciale à Corine P, Francine, Clém, Bastien, Rosalie, Farida (et le nutella réconfortant dès mon externat), Jimmy, Fiona, l'équipe d'HDJ (mon homologue Chat Noir, Maria et son imposture, Camilia)...

**Au Dr Vaisse**, à ces éclats de rires légendaires, et ces « minutes France culture » !

**A l'équipe de Nord**, et à mes premiers pas en échographie et au SIC. A **Jennifer, Laurent, Marc, Jérémie**...

**A Thibaut C**, et son aide précieuse dans ce travail 😊

**A Romain A**, pour son aide également chère dans ce travail, ... « c'est bien une erreur, il s'agit d'un placenta ! »

A tous ceux que j'ai oublié car il est bien tard...

## Abréviations

- ACC : American College of Cardiology
- AHA : American Heart Association
- CVF : Fraction Volumique de Collagène
- DTD : Diamètre télédiastolique
- DTDi : Diamètre télédiastolique indexé
- DTS : Diamètre télésystolique
- DTSi : Diamètre télésystolique indexé
- EACTS : European Association For Cardio- Thoracic Surgery
- ECG : Électrocardiogramme
- ECV : Fraction Volumique Extracellulaire
- iECV : Volume Extracellulaire indexé
- ICV : Fraction Volumique Intracellulaire
- iICV : Volume Intracellulaire indexé
- ESC : European Society of Cardiology
- IA : Insuffisance aortique
- IM : Insuffisance mitrale
- Masse i : Masse myocardique indexée
- PAPS : Pression artérielle pulmonaire systolique
- RA : Rétrécissement aortique
- VESi : Volume d'éjection systolique indexé
- VG : Ventricule gauche
- VOGi : Volume de l'oreillette gauche indexé
- VTD : Volume télédiastolique
- VTDi : Volume télédiastolique indexé
- VTS : Volume télésystolique
- VTSi : Volume télésystolique indexé
- SGL : Strain global longitudinal
- SOR : Surface de l'Orifice Régurgitant

## SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
A. Définitions et conséquences des valvulopathies régurgitantes .....	4
B. Indications chirurgicales.....	4
C. Enjeux de la détection de la fibrose myocardique .....	6
D. Hypothèse et objectifs de l'étude .....	9
<b>II. METHODES.....</b>	<b>9</b>
A. Sélection des patients .....	9
B. Protocole d'étude .....	11
1. Évaluation par la clinique et la biologie.....	11
2. Évaluation par l'échographie trans-thoracique.....	11
3. Évaluation par l'IRM .....	12
C. Suivi .....	14
D. Critère de jugement.....	15
E. Analyse statistique.....	15
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>15</b>
A. Caractéristiques de base .....	15
B. Corrélation entre la cartographie T1 et l'histologie .....	16
C. Association entre la fibrose myocardique diffuse mesurée par l'iECV à l'inclusion (iECV0), la sévérité de la régurgitation et le retentissement VG pré-opératoire .....	18
1. Dans l'IM .....	18
2. Dans l'IA.....	18
D. Association entre la fibrose myocardique diffuse mesurée par l'iECV0, et les données de fonction VG post-opératoires.....	22
1. Dans l'IM .....	22
2. Dans l'IA .....	26
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>27</b>
A. iECV : un indice associé à la dysfonction VG post opératoire.....	27
1. Rôle de l'iECV dans l'IM.....	27
2. Remodelage VG dans l'IA .....	28
B. iECV dans les cardiopathies valvulaires.....	28
1. Comparaison de populations évaluées par le T1 mapping.....	28
2. iECV, mesure non invasive corrélée à l'analyse histologique par CVF (gold standard de la mesure de la fibrose myocardique).....	28
C. Application de la mesure de l'iECV en pratique clinique .....	30
1. Stratification du risque.....	30
2. iECV et recours à la chirurgie.....	31
D. Limites de notre étude .....	32
<b>V. CONCLUSION .....</b>	<b>33</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>34</b>



# I. INTRODUCTION

## A. Définitions et conséquences des valvulopathies régurgitantes

L'insuffisance mitrale (IM) et l'insuffisance aortique (IA) sont des valvulopathies régurgitantes fréquentes, et leurs incidences ainsi que leurs sévérités augmentent avec l'âge(1)(2)(3). D'origine principalement dégénérative/dystrophique, elles peuvent également résulter d'une maladie rhumatismale, d'une prise médicamenteuse, ou bien être séquelle d'une endocardite.

L'IM comme l'IA entraînent une surcharge volumique. L'IA entraîne également une surcharge de pression. De ces phénomènes résultent une dilatation ventriculaire gauche (loi de Starling), ainsi qu'une hypertrophie excentrique (loi de Laplace, surtout dans l'IA) du ventricule gauche (VG).

Ces deux processus sont initialement compensateurs, et permettent de maintenir le volume d'éjection systolique. Ils s'accompagnent du développement réactionnel de fibrose myocardique, qui est une accumulation de collagène dans la matrice extracellulaire, contribuant à l'hypertrophie ventriculaire gauche (4)(5).

Au fil du temps, ce remodelage ventriculaire gauche devient peu à peu délétère. La « transition pathologique », allant de l'adaptation ventriculaire « compensatrice » vers l'état d'insuffisance cardiaque, est en partie médiée par cette fibrose myocardique. En effet, à mesure que cette dernière s'installe et croît, la rigidité de la paroi augmente, menant à un défaut de compliance (6), puis à une dysfonction ventriculaire gauche systolique (7). La fibrose myocardique est également pourvoyeuse de troubles du rythme supraventriculaire, de troubles du rythme ventriculaire (8)(9) (10)(11) pouvant être responsable de mort subite.

## B. Indications chirurgicales

En l'absence de traitement chirurgical de la valve (par traitement conservateur ou non), la dysfonction ventriculaire gauche peut s'installer définitivement, et être responsable de décès par insuffisance cardiaque ou mort subite. Il est donc important de la prévenir, et l'European Society of Cardiology/ European Association For Cardio- Thoracic Surgery (ESC/EACTS) et l'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ont élaboré des recommandations internationales concernant la prise en charge chirurgicale de ces deux pathologies régurgitantes (12,13). Ainsi, lorsque la valvulopathie régurgitante est jugée sévère à l'échographie trans-thoracique, et que le patient devient symptomatique, l'indication chirurgicale est formelle. En l'absence de symptôme, l'ESC/EACTS et l'ACC/AHA ont émises des recommandations internationales, pondérant le risque opératoire de la chirurgie aux conséquences néfastes du remodelage VG. Ainsi, pour l'IM sévère une prise en charge chirurgicale est indiquée dès qu'apparaît un remodelage ventriculaire important, c'est à dire lors d'une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 60% et/ou d'un diamètre télésystolique (DTS) du VG < 45mm (< 40 mm selon les recommandations américaines (13)). Pour l'IA sévère, l'indication chirurgicale est posée dès qu'il existe une FEVG<50% et/ou un diamètre télédiastolique (DTD) du VG > 70 mm, et/ou un DTS du VG >50 mm (soit un DTS indexé à 25 mm/m<sup>2</sup>).

Cependant, malgré le suivi consciencieux de ces recommandations, une diminution de la fonction VG en post opératoire n'est pas rare. Or, la FEVG postopératoire est un important facteur de mauvais pronostic à long-terme (14). Plusieurs raisons peuvent expliquer ce constat :

- 1) la FEVG pré opératoire dans l'IM « surestime » la fonction systolique du VG en raison notamment d'une diminution de la postcharge et d'une surcharge volumique.
- 2) les valeurs de dysfonction VG échographiques choisies pour poser l'indication chirurgicale chez le patient asymptomatique, sont également les mêmes qui sont associées à un risque chirurgical plus haut, à une dysfonction ventriculaire gauche post opératoire plus importante, (15)(16) , et donc à un sur risque de mortalité. On peut se demander si ces recommandations actuelles ne mènent pas au recours tardif à la chirurgie. Une prise en charge précoce ne serait-elle pas plus adéquate ?

3) Enfin, nous pouvons également faire l'hypothèse que l'apparition d'une dysfonction VG post opératoire témoigne de l'impact d'une fibrose myocardique pré opératoire. Le devenir de cette fibrose myocardique est cependant incertain : certaines études ont montré son caractère réversible sous traitements , d'autres lui confèrent un caractère « fixé » (17). Ainsi, il y aurait là aussi un intérêt à une prise en charge chirurgicale plus précoce, afin d'éviter les conséquences délétères de la fibrose myocardique diffuse sur la fonction VG.

### **C. Enjeux de la détection de la fibrose myocardique**

De nouvelles approches sont donc nécessaires pour détecter un dysfonctionnement précoce du VG, avant qu'un remodelage VG pré opératoire ne s'installe, lui-même responsable de mauvais résultats post opératoires (15)(18). L'enjeu serait ainsi de détecter plus finement l'apparition de la fibrose myocardique, de la quantifier, et de l'intégrer pleinement à la décision et au timing de la prise en charge chirurgicale.

La fibrose myocardique est caractérisée par une accumulation nette de matrice extracellulaire dans le myocarde, composée principalement de collagène de type I et de type III (2 à 4% du myocarde). A l'état normal, il existe une homéostasie entre la dégradation et la production du collagène. A l'état pathologique, une surproduction de collagène a lieu (6). Pour quantifier la fibrose myocardique, le gold standard est l'histologie (mesure de la fraction volumique de collagène (CVF)). L'IRM cardiaque est un outil indirect de fibrose myocardique : elle permet de mesurer la quantité de matrice extracellulaire, elle-même représentée en grande partie par le collagène, dont la production est augmentée en cas de fibrose.

Il existe deux types de fibrose myocardique, prenant des aspects histologiques et IRM spécifiques :

- La première est la fibrose myocardique dite de « remplacement » : Il s'agit d'une véritable « cicatrice » fibrotique, faisant suite à une mort cellulaire. Cette apoptose cellulaire peut être induite par une ischémie myocardique, une inflammation (myocardite), ou le mouvement de traction des piliers dans le prolapsus mitral. En histologie, elle s'identifie par des plages collagéniques continues, dénuées de cellules. En cas de fibrose myocardique de remplacement, il existe donc une production anormale de collagène augmentant le secteur extracellulaire. Le gadolinium est un produit de contraste qui ne franchit pas la membrane cellulaire. En cas de fibrose de remplacement entraînant une augmentation de la matrice

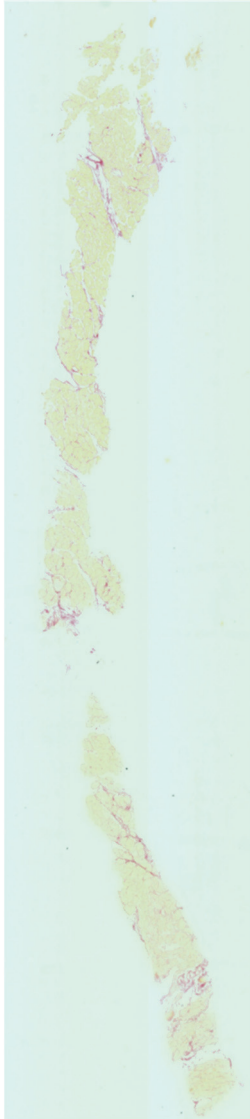
extracellulaire, ce produit de contraste y reste « piégé » et s'accumule dans ces zones qui apparaissent en hypersignal.

- La deuxième est la fibrose myocardique diffuse. Cette dernière apparaît sous forme de travées s'insérant le long des vaisseaux et des cellules, sans qu'il y ait de mort cellulaire. Elle reflète l'accumulation plus uniforme et progressive du collagène dans les espaces interstitiels. Elle a été décrite dans plusieurs maladies comme le rétrécissement aortique (RA) (19)(20), l'hypertension artérielle, le diabète, la cardiomyopathie hypertrophique, ou lors de l'accumulation d'œdème (myocardite) ou de dépôts anormaux (amylose cardiaque) (21). En IRM, cette fibrose myocardique diffuse raccourcit le temps de relaxation des protons, après injection de produit de contraste. A l'aide d'un logiciel, il est possible de reconstituer un « mapping », c'est-à-dire une cartographie point par point des différents T1 du myocarde, puis de déterminer la fraction volumique extra cellulaire, appelée ECV. Ce dernier représente en pourcentage le secteur extracellulaire. L'ECV augmente donc en cas d'accumulation anormale de collagène, donc de fibrose myocardique diffuse.

Il semble y avoir une continuité entre l'une et l'autre de ces fibroses : ainsi la fibrose myocardique diffuse, apparaît précocement, et semble partiellement réversible. La fibrose myocardique de remplacement apparaît plus tardivement, et est irréversible(22).

L'IRM est un outil fiable et non invasif pour quantifier la fibrose myocardique. Plusieurs études ont montré que l'ECV était corrélé à la CVF en histologie (23)(24). Il a été démontré que l'ECV était plus important chez les patients porteurs d'insuffisance cardiaque diastolique et systolique (6), de cardiopathie dilatée (24), de RA (19).

Cependant, l'ECV représente une fraction du volume myocardique total, lui-même constitué de volume extra et intracellulaire. Ainsi, en cas d'augmentation parallèle du volume de la matrice extracellulaire et du volume cellulaire (en cas d'hypertrophie) l'ECV peut ne pas être modifié voire même diminuer si l'hypertrophie est plus importante que l'augmentation de la matrice extracellulaire(25). En ce sens, afin d'évaluer au mieux l'évolution des constituants du myocarde VG, et de distinguer séparément le contingent intracellulaire du contingent extracellulaire (c'est à dire l'hypertrophie cellulaire et la fibrose myocardique diffuse), certains auteurs ont proposé d'exprimer le contingent extracellulaire sous forme de de volume(26) : il s'agit de l'iECV, exprimé en ml/m<sup>2</sup>.



**Figure 1.** Aspects de la fibrose myocardique diffuse en anatomopathologie.  
Les travées de fibrose myocardique interstitielle sont mise en évidence au rouge sirius.

D'autres marqueurs indirects de fibrose myocardique, ont été également étudiés :

- Le BNP (27) ainsi que les biomarqueurs impliqués dans l'inflammation et la fibrose myocardique : le ST2, appartenant à la famille des récepteurs de l'interleukine 1, et la Galectine-3 (28,29), sécrétée par les macrophages
- La déformation myocardique étudiée par le strain global longitudinal (SGL) (30,31)

## D. Hypothèse et objectifs de l'étude

En 2015, une étude de l'impact de la fibrose myocardique diffuse sur la fonction ventriculaire gauche post-opératoire des valvulopathies régurgitantes a été mise en place à l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille dans le cadre d'un PHRC national (The DIFFUSE study, NCT02747485). L'hypothèse principale de ce travail était que la fibrose myocardique diffuse, quantifiée par IRM, permet de prédire la FEVG post-opératoire. Ainsi, l'enjeu serait de déceler un marqueur précoce d'atteinte myocardique au cours des IM et IA pouvant servir dans le futur aux indications chirurgicales.

A notre connaissance, aucune étude n'a étudié prospectivement l'impact pronostique de l'IECV pré opératoire dans les pathologies régurgitantes du VG.

Dans ce travail, nous avons voulu rapporter les résultats des premiers patients inclus dans l'étude DIFFUSE.

L'objectif principal était de savoir si la fibrose myocardique diffuse évaluée par l'IRM prédisait la fonction VG post opératoire chez des patients atteints d'IM ou d'IA.

Les objectifs secondaires étaient :

- De déterminer une corrélation entre la CVF calculée en histologie, et la quantité de fibrose myocardique évaluée par l'IRM
- D'étudier la relation entre la quantité de fibrose myocardique diffuse évaluée par l'IRM, et la sévérité de la fuite, le retentissement clinique par la classe NYHA, le BNP, et les signes de remodelage ventriculaire gauche à l'échographie et l'IRM.

## II. METHODES

### A. Sélection des patients

Il s'agissait d'une cohorte prospective multicentrique, dont l'échantillon était représenté par les premiers patients inclus dans l'étude « DIFFUSE » (Impact of **D**iffuse Myocardial **F**ibrosis on the Ventricular **F**unction in Left-**S**ided Valv**E** Heart Diseases, NCT02747485) ayant pour promoteur l'Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille. Cette étude multicentrique a été conduite de février 2015 à décembre 2018. Les équipes de cardiologie, de chirurgie, de radiologie et d'anatomopathologie des CHU de Marseille Nord et Timone, et le service de cardiologie et chirurgie cardiaque de la Clinique du Millénaire participaient à cette étude.

Les patients ayant une IM et/ou une IA modérée à sévère, d'origine organique, selon les critères de recommandations européennes ESC (12), ont été inclus. Les critères échographiques de valvulopathies régurgitantes modérés à sévères étaient définis comme suit :

- Une Surface de l'Orifice Régurgitant (SOR) > 30 mm<sup>2</sup> et/ou un Volume Régurgitant (VR) > 45mL pour l'IM
- Une SOR > 20 mm<sup>2</sup> et/ou un VR > 45 mL pour l'IA

Les critères de non inclusion comprenaient l'impossibilité de réaliser une IRM cardiaque (difficultés au maintien du décubitus, présence d'un dispositif implantable, clairance de la créatininémie <35mL/min, arythmie gênant la synchronisation des images à l'électrocardiogramme (ECG), claustrophobie), l'état clinique du patient (instabilité hémodynamique, nécessité d'une chirurgie urgente), la présence d'une endocardite infectieuse ou d'une pathologie susceptible d'influencer la présence de fibrose myocardique interstitielle (coronaropathie connue sévère ou ayant nécessité une revascularisation, hypertension artérielle sévère non contrôlée, cardiomyopathie, rétrécissements aortique ou mitral serrés). Les critères d'exclusion étaient une IRM cardiaque de mauvaise qualité ne permettant pas son interprétation ou la découverte d'une coronaropathie sévère lors du bilan préopératoire.

Un consentement écrit a été obtenu pour l'ensemble des patients. L'étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée (n°2015-100587-42). L'étude était financée par le ministère de la santé (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2015).

## B. Protocole d'étude

Les patients ont été évalués à l'inclusion par :

- Une évaluation clinique et biologique
- Une évaluation par l'imagerie, incluant une échographie trans thoracique ainsi qu'une IRM cardiaque

### 1. Évaluation par la clinique et la biologie

Les facteurs de risques cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète), la prise des constantes (pressions artérielles systolique et diastolique, Indice de Masse Corporelle), l'évaluation de la dyspnée par la Classe New York Heart Association (NYHA), ont été relevés lors de chaque visite.

Chaque patient avait un ECG afin de détecter une fibrillation atriale. Une prise de sang était réalisée, comprenant l'analyse de l'hématocrite, de l'hémoglobine, de la créatinine et de sa clairance, et du BNP.

### 2. Évaluation par l'échographie trans-thoracique

Les variables échographiques recueillies (sur un échographe de type Epiq, Philips, Andover, MA) étaient :

- La SOR en  $\text{mm}^2$
- Le VR en mL
- Le  $\text{DTD}_{\text{Echo}}$  du VG et  $\text{DTS}_{\text{Echo}}$  du VG en mm, et indexés à la surface corporelle, en  $\text{mL}/\text{m}^2$  ( $\text{DTDi}_{\text{Echo}}$ ,  $\text{DTSi}_{\text{Echo}}$ )



- Les volume télédiastolique ( $VTD_{Echo}$ ) et volume télésystolique ( $VTS_{Echo}$ ) du VG en mL, et indexés à la surface corporelle, en  $mL/m^2$  ( $VTDi_{Echo}$ ,  $VTSi_{Echo}$ )
- La  $FEVG_{Echo}$ , établie par la méthode Simpson Biplan, en %
- Le volume d'éjection systolique indexé ( $VESi$ ), mesurée en Doppler, exprimée en  $mL/m^2$
- Le volume de l'oreillette gauche indexée ( $VOGi$ ), établie par la méthode surface longueur Biplan, exprimé en  $mL/m^2$
- Le strain global longitudinal (SGL), établi par l'imagerie du speckle tracking, exprimé en %
- Les pressions de l'artère pulmonaire systoliques (PAPS), en mmHg

### 3. Évaluation par l'IRM

L'IRM cardiaque a été réalisée sur une machine de 1,5T, dans chacun des centres d'origine. L'acquisition des images nécessitait plusieurs apnées courtes. Après monitoring des patients à l'aide d'un enregistrement ECG, plusieurs séquences ont été réalisées, puis analysées en aveugle des données clinico biologiques, et échographiques, par des radiologues entraînés :

- Les séquences ciné en echo de gradient (Steady state, free precession, SSFP et tagging), permettant une analyse dynamique du cœur, et d'explorer la fonction segmentaire et globale de la fonction VG.

Ces séquences ont été acquises sur la coupe grand axe ou longitudinale, la coupe petit axe, et les coupes 2, 3 et 4 cavités.

Les paramètres suivants ont été utilisés : épaisseur de tranche = 6 mm sans espacement entre les tranches, matrice de 256 mm, résolution temporelle <40 ms, TR / TE = 3,2 ms / 1,8 ms, angle de 50 °, résolution spatiale de 2,1x1,6x6 mm, résolution temporelle de 35ms. Le post-traitement de ces séquences a été effectué sur le poste de travail (logiciel Argus™, Siemens) avec calcul des  $VTDi_{IRM}$  et  $VTSi_{IRM}$ , de la  $FEVG_{IRM}$  selon la méthode de Simpson et de la masse myocardique indexée ( $Masse_{i_{IRM}}$ ).

- La séquence de cartographie T1, ou « T1 mapping ». Elle repose sur la relaxation longitudinale des protons de toutes les cavités (sang, myocarde normal et pathologique), exprimée en ms, et son analyse avant et après injection de chélateur de gadolinium. Ces

séquences, appelées « MOLLI » (32) ont été effectuées avant injection, puis 3, 4, 5, 8, 15min après injection. La mesure du T1 natif (avant injection), ainsi que la mesure du T1 8 min après injection de toutes les parties du myocarde et du sang, sont codées de différentes couleurs. Ce codage couleur permet l'élaboration de la cartographie T1 du sang, et du myocarde. Ensuite, un opérateur du Corelab de Marseille a calculé l'ECV à l'aide du logiciel Qmap de Medis. En contournant la région « mild global » de la cartographie T1, on obtenait un T1 « mild global », avant et après injection. Le contourage excluait les zones myocardiques avec rehaussements sous endocardiques.

A l'aide de la formule suivante, l'ECV « mild global » a pu être calculé :

$$ECV_{\%} = (1 - \text{hématocrite}) \times \lambda$$

$$\text{où } \lambda = \frac{(1/T1 \text{ myocarde post injection}) - (1/T1 \text{ myocarde pré injection})}{(1/T1 \text{ sang post injection}) - (1/T1 \text{ sans pré injection})}$$

Ensuite, le volume de la matrice extracellulaire était calculé par la formule :

$$iECV_{mL/m^2} = ECV \times \text{volume myocardique total indexé du VG}$$

$$\text{où volume myocardique total indexé du VG} = \text{masse } i_{(g/m^2)} / \text{masse volumique myocardique } (g/mL)$$

$$= \text{masse } i / 1,05$$

Enfin, la fraction intra cellulaire était déduite par la formule :  $ICV = 1 - ECV$ .

Le volume intra cellulaire, ou  $iICV$ , était calculé de la même façon que l' $iECV$ .

On appelait  $ECV_0$ , l'ECV mesuré à l'inclusion, et l' $ECV_6$  celui mesuré 6 mois après la chirurgie. De la même façon, l'ECV indexé était appelé  $iECV_0$  à l'inclusion, et l' $iECV_6$  correspondait à celui mesuré 6 mois après la chirurgie.

On appelait l' $ICV_0$ , l'ICV mesuré à l'inclusion, et l' $ICV_6$  celui mesuré 6 mois après la chirurgie. De la même façon, l'ICV indexé était nommé  $iICV_0$  à l'inclusion, et l' $iICV_6$  correspondait à celui mesuré 6 mois après la chirurgie.

- Les séquences de rehaussement tardif en écho de gradient avec inversion récupération, réalisées 15 minutes après injection du chélate de Gadolinium avec les paramètres suivants : TR/TE 780 msec/1.56 msec, épaisseur de coupe 6mm, coupes jointives, angle de bascule: 10°, champs de vue= 350x 400 m, matrice 152\*134, temps d'inversion sélectionné pour annuler le signal du myocarde normal. Ces images étaient réalisées en fin de diastole. Le post-traitement de ces séquences était effectué à l'aide du logiciel CMR 42. Une analyse qualitative (présence *versus* absence de rehaussement tardif) était réalisée.

### C. Suivi

A la suite de cette évaluation globale, une décision de surveillance simple, de traitement

médical ou chirurgical était envisagée par un staff multidisciplinaire (cardiologues cliniciens, cardiologues interventionnels, anesthésistes, chirurgiens cardiaques) selon les dernières recommandations européennes (33).

Dans le cas où une intervention chirurgicale était envisagée, les patients étaient adressés dans le service de chirurgie cardiaque pour une chirurgie de réparation ou de remplacement valvulaire sous circulation extracorporelle. La décision chirurgicale ne tenait pas compte des données de l'IRM, qui n'étaient pas non plus connues des médecins prenant en charge le patient.

Les patients opérés étaient réévalués 6 mois après la chirurgie, et recevaient la même évaluation clinique, biologique, échographique et par IRM.

Chez les patients opérés, une biopsie myocardique a été réalisée pendant l'intervention, avec un prélèvement réalisé dans le septum basal antérieur. Tous les prélèvements ont ensuite été centralisés et analysés dans le Corlab de Marseille. Les carottes biopsiques ont été fixées dans du formol, puis inclus dans de la paraffine ; après obtention de coupes histologiques recueillies sur des lames de verre, et coloration standard au HPS (Hématoxyline Phloxine Safran), différenciant le noyau en bleu, le cytoplasme en rose, et le collagène en jaune orangé, une deuxième coloration par le rouge Sirius a été établie. Ce dernier permet de teinter le collagène et donc la fibrose en rouge. Les lames ont ensuite été

numérisées, et converties en image jpeg grâce au logiciel NDPview. La quantification de la fibrose myocardique était ensuite réalisée par un même observateur, après grossissement des images, par le logiciel image J. Ce dernier permet de coder en jaune la fibrose (après retrait de l'adventice), et d'en déduire la surface fibrotique, puis de sélectionner la pièce entière afin d'obtenir la surface de cette dernière. La CVF a ensuite pu être obtenu sous forme de pourcentage.

## **D. Critère de jugement**

Le critère de jugement principal était l'altération de la FEVG post opératoire, définie par une FEVG < 50%, à l'IRM réalisée 6 mois après la chirurgie.

## **E. Analyse statistique**

Les variables quantitatives étaient exprimées par leur moyenne  $\pm$  écart type ou leur médiane (25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles). Les comparaisons ont été faites par le t test de student ou le test de Mann-Whitney, le cas échéant. La corrélation entre deux variables continues a été évaluée à l'aide du coefficient Rho de Spearman. Les variables qualitatives étaient quant à elle exprimées par leur effectif et pourcentage (%), et comparées à l'aide du test exact de Fisher. Un p bilatéral <0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS version 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

### III. RESULTATS

#### A. Caractéristiques de base

Durant la période d'étude, 70 patients étaient éligibles. Quatre patients ont ensuite été exclus : 2 ont retiré leurs consentements, 1 patient avait des troubles cognitifs empêchant l'échographie à l'inclusion, 1 patient n'a pas eu d'IRM lors de l'inclusion. L'analyse a donc porté sur 66 patients, dont 42 avec IM, et 24 avec IA. L'âge moyen était de 61 ans ( $\pm$  13 ans). Il y avait une majorité d'hommes (n=49, 74%). L'étiologie la plus fréquente d'IM était le prolapsus dégénératif par excès de tissus (n=28, 67%). L'IA était majoritairement d'origine valvulaire (n=14, 58%). Les caractéristiques de base de la population sont résumées dans le **Tableau 1**.

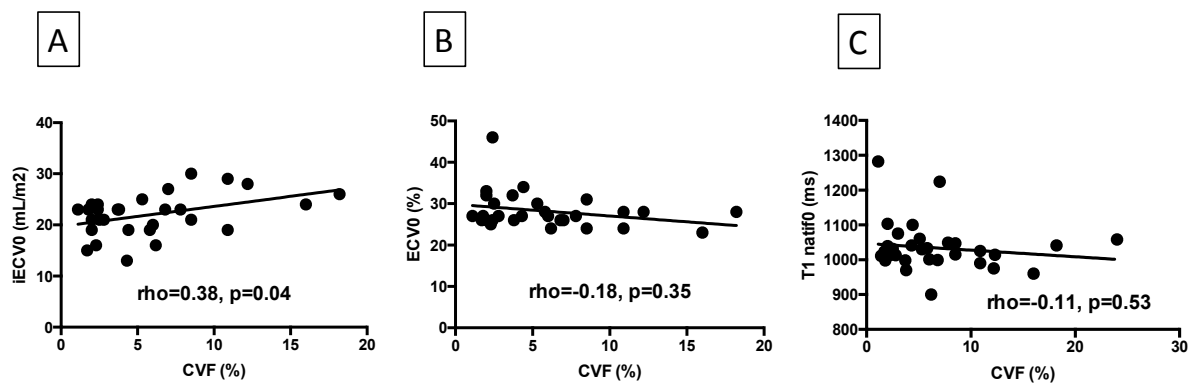
#### B. Corrélation entre la cartographie T1 et l'histologie

Soixante patients (91%) ont été opérés. Parmi ceux-ci, 35 ont eu une biopsie myocardique, dont 23 IM et 12 IA. Chez ces patients, l'iECV0 était significativement corrélé à la CVF à l'histologie ( $\rho=0.38$  ;  $p=0,04$ ), alors que l'ECV0 et le T1 natif0 ne l'étaient pas (**Figure 2**).

**Tableau 1.** Caractéristiques de base de la population à l'inclusion

	<b>IM</b> (n = 42)	<b>IA</b> (n = 24)
<b>Clinique</b>		
Age, années	60 ± 13	63 ± 13
Sexe masculin	31 (74)	18 (75)
Indice de masse corporelle, Kg/m <sup>2</sup>	25 ± 4	26 ± 3
Pression artérielle systolique, mmHg	128 ± 18	132 ± 17
Pression artérielle diastolique, mmHg	75 ± 10	69 ± 10
NYHA		
I	13 (31)	5 (21)
II	19 (45)	12 (50)
III	8 (19)	7 (29)
IV	2 (5)	0
Fibrillation atriale	6 (14)	1 (14)
Hypertension artérielle	9 (21)	13 (54)
Diabète	2 (5)	2 (8)
<b>Biologie</b>		
BNP, pg/mL	66 (23-274)	73 (23- 569)
<b>Échographie</b>		
Surface de l'orifice régurgitant, mm <sup>2</sup>	56 ± 23	39 ± 13
Volume régurgité, mL/m <sup>2</sup>	86 ± 30	84 ± 31
FEVG <sub>Echo</sub> , %	66 ± 12	60 ± 9
FEVG <sub>Echo</sub> <50%	4 (9)	2 (8)
VESi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	38 ± 10	70 ± 17
DTDi <sub>Echo</sub> , mm/m <sup>2</sup>	31 ± 4	31 ± 4
DTSi <sub>Echo</sub> , mm/m <sup>2</sup>	21 ± 4	23 ± 4
VTDi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	92 ± 25	101 ± 16
VTSi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	30 ± 10	40 ± 13
VOGi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	54 ± 24	31 ± 17
SLG, %	-18 ± 4	-19 ± 2
PAPS, mmHg	38 ± 10	29 ± 11
<b>IRM</b>		
FEVG <sub>IRM</sub> , %	59 ± 8	56 ± 10
VTDi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	111 ± 27	116 ± 34
VTSi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	46 ± 15	52 ± 21
Masse i <sub>IRM</sub> , g/m <sup>2</sup>	75 ± 18	92 ± 20
FEVG <sub>IRM</sub> <50%	4 (9)	6 (25)
T1 natif0, ms	1021 ± 51	1049 ± 88
ECV0, %	29 ± 6	27 ± 2
iECV0, mL/m <sup>2</sup>	21 ± 5	24 ± 6
iICV0, mL/m <sup>2</sup>	52 ± 13	65 ± 13
Rehaussement tardif	11 (31)	10 (43)

Données exprimées avec le nombre (%), ou la moyenne ± écart type, ou la médiane (intervalle interquartile)



**Figure 2.** Corrélation entre l'histologie, et la quantification de la fibrose myocardique diffuse à l'IRM d'inclusion.  
**A.** Corrélation entre la Fraction Volumique de Collagène, dite CVF (%) et l'iECV0 (mL/m2). **B.** Corrélation entre la CVF (%) et l'ECV0 (%). **C.** Corrélation entre la CVF (%) et le T1 natif0 (ms)

## C. Association entre la fibrose myocardique diffuse mesurée par l'iECV à l'inclusion (iECV0), la sévérité de la régurgitation et le retentissement VG pré-opératoire

### 1. Dans l'IM

L'iECV0 était significativement corrélé aux  $DTDi_{Echo}$ ,  $DTSi_{Echo}$ ,  $VTSi_{Echo}$ ,  $VTDi_{IRM}$ ,  $VTSi_{IRM}$ , et à la Masse  $i_{IRM}$  (**Tableau 2** et **Figure 3**). On ne retrouvait pas de corrélation significative avec la FEVG mesurée à l'échographie ou l'IRM.

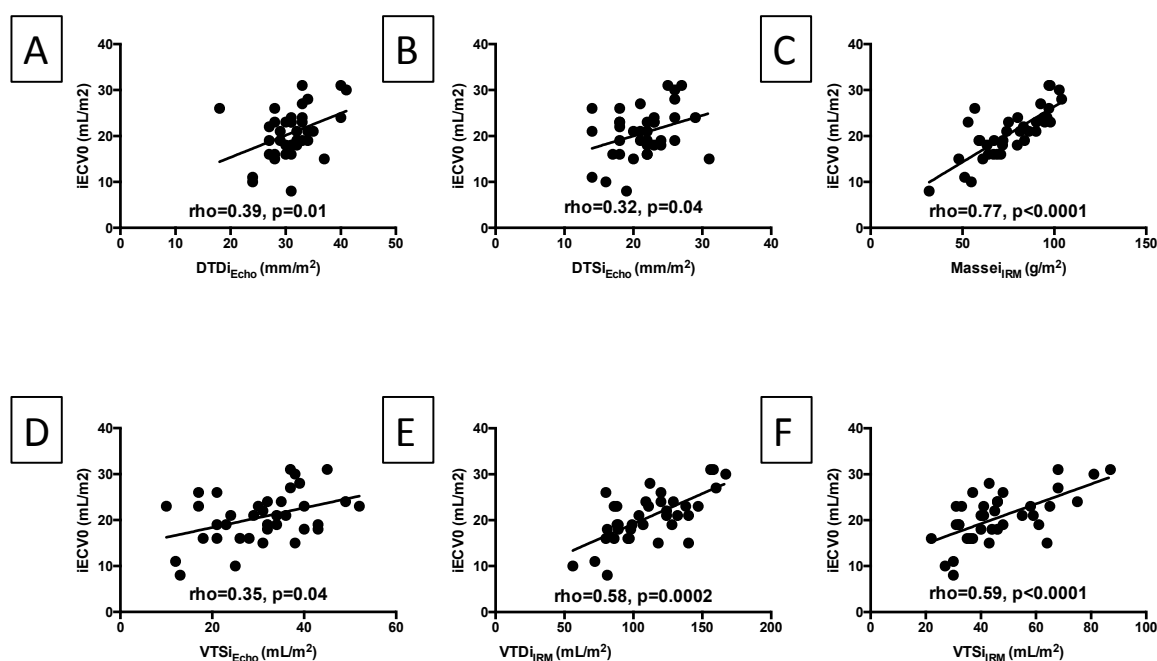
### 2. Dans l'IA

L'iECV0 était significativement corrélé aux BNP, VR,  $VTDi_{IRM}$ ,  $VTSi_{IRM}$ , et à la Masse  $i_{IRM}$  (**Tableau 3** et **Figure 4**). On ne retrouvait pas de corrélation significative avec la FEVG mesurée à l'échographie ou l'IRM

**Tableau 2.** Association entre l'iECV0, et les paramètres pré opératoires, dans l'IM

	IM ( n = 42 )	
	Rho (Coefficient de Corrélation)	p
<b>Biologie</b>		
BNP	0,22	0,21
<b>Échographie</b>		
Surface de l'orifice régurgitant	-0,09	0,64
Volumé régurgité	-0,7	0,70
FEVG <sub>Echo</sub>	-0,11	0,53
VESi <sub>Echo</sub>	-0,20	0,26
DTDi <sub>Echo</sub>	0,39	<b>0,01</b>
DTSi <sub>Echo</sub>	0,32	<b>0,04</b>
VTDi <sub>Echo</sub>	0,32	0,05
VTSi <sub>Echo</sub>	0,35	<b>0,04</b>
VOGi <sub>Echo</sub>	0,06	0,72
SGL	0,04	0,84
<b>IRM</b>		
FEVG <sub>IRM</sub>	-0,15	0,38
VTDi <sub>IRM</sub>	0,58	<b>0,0002</b>
VTSi <sub>IRM</sub>	0,59	<b>0,0001</b>
Masse i <sub>IRM</sub>	0,77	<b>&lt;0,0001</b>

Rho : coefficient de corrélation de Spearman



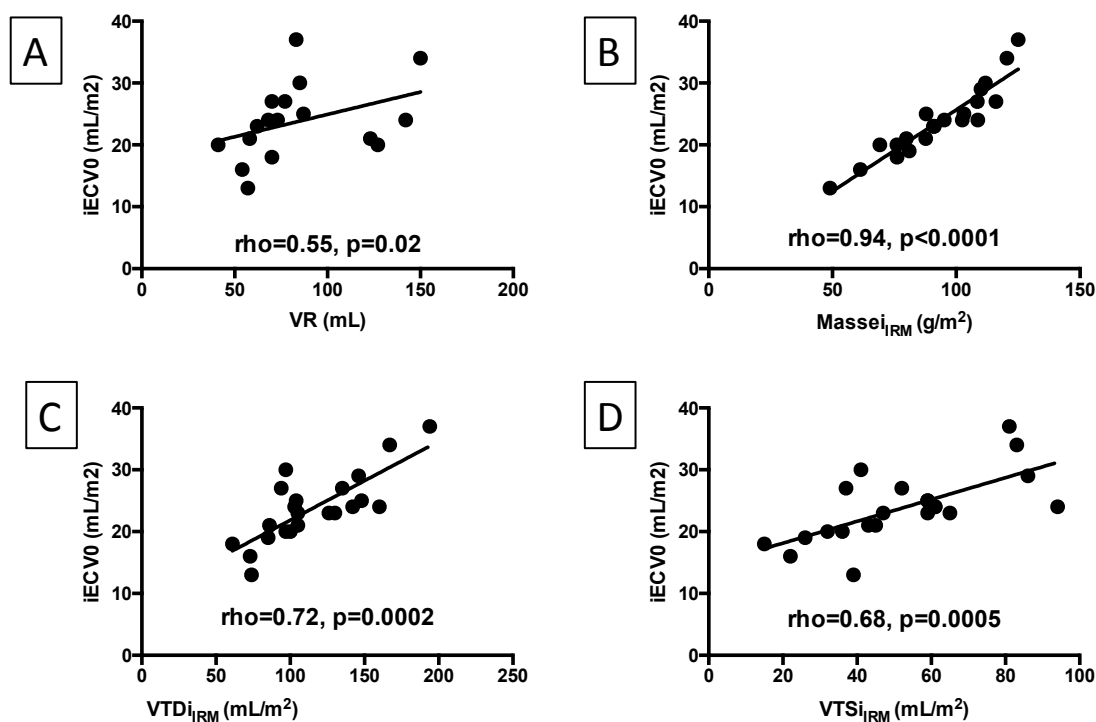
**Figure 3.** Corrélations significatives entre l'iECV à l'inclusion (iECV0), et les paramètres pré opératoires suivants, chez les patients atteints d'IM : A. DTDi<sub>Echo</sub> B. DTSi<sub>Echo</sub> C. Masse i<sub>IRM</sub> D. VTSi<sub>Echo</sub> E. VTDi<sub>IRM</sub> F. VTSi<sub>IRM</sub>



**Tableau 3.** Association entre l'iECV0, et les paramètres pré opératoires, dans l'IA

	IA ( n = 24 )	
	Rho (Coefficient de Corrélation)	p
<b>Biologie</b>		
BNP	0,44	<b>0,04</b>
<b>Échographie</b>		
Surface de l'orifice régurgitant	0,39	0,12
Volume régurgité	0,55	<b>0,02</b>
FEVG <sub>Echo</sub>	0,32	0,16
VESi	0,29	0,22
DTD <sub>iEcho</sub>	0,73	0,75
DTSi <sub>Echo</sub>	0,24	0,29
VTD <sub>iEcho</sub>	0,39	0,09
VTSi <sub>Echo</sub>	0,44	0,055
VOG <sub>iEcho</sub>	-0,14	0,57
SGL	0,13	0,60
<b>IRM</b>		
FEVG <sub>IRM</sub>	-0,32	0,14
VTD <sub>iIRM</sub>	0,72	<b>0,0002</b>
VTSi <sub>IRM</sub>	0,68	<b>0,0005</b>
Masse <sub>iIRM</sub>	0,94	<b>&lt;0,0001</b>

Rho : coefficient de corrélation de Spearman



**Figure 4.** Exemple de corrélations significatives entre l'iECV à l'inclusion (iECV0), et les paramètres pré opératoires suivants, chez les patients atteints d'IA: **A.**VR **B.**Masse<sub>iIRM</sub> **C.**VTD<sub>iIRM</sub> **D.**VTSi<sub>IRM</sub>

## D. Association entre la fibrose myocardique diffuse mesurée par l'iECV0, et les données de fonction VG post-opératoires

### 1. Dans l'IM

Parmi les 41 patients opérés d'une IM, seulement 27 ont eu un suivi à 6 mois (12 étaient perdus de vue). Ces patients avaient tous un contrôle échographique de la valve mitrale satisfaisant (absence de fuite résiduelle, ou présence d'une fuite minime). Une plastie avait lieu dans 57% des cas. L'évolution des paramètres est résumée dans le **Tableau 4**.

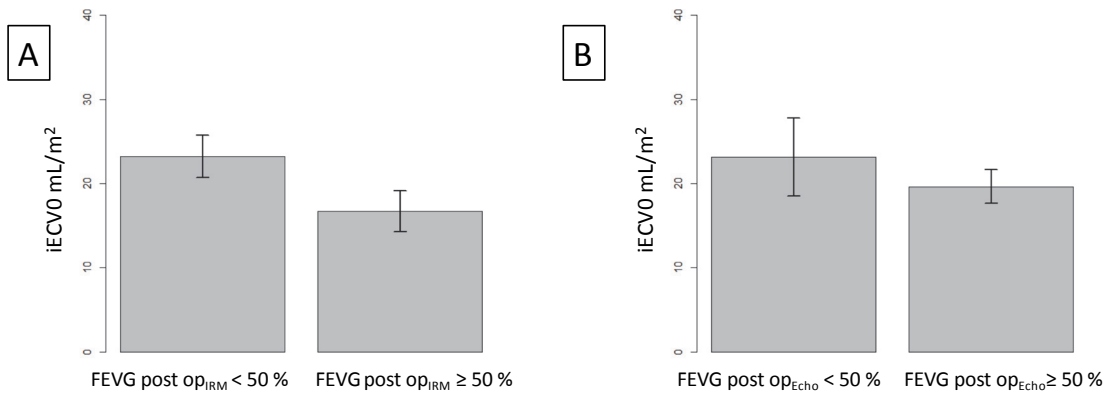
Au cours du suivi, 14 des 27 patients opérés d'IM (52%), avaient une FEVG<sub>IRM</sub> post-opératoire à 6 mois <50%. Ces patients avaient un iECV0 significativement plus important que ceux ayant une FEVG<sub>IRM</sub> post-opératoire ≥50% ( $22 \pm 4$  mL/m<sup>2</sup> vs.  $17 \pm 6$  mL/m<sup>2</sup> ; p=0,008 ; **Figure 5**). L'iECV0 était inversement corrélé à la FEVG<sub>Echo</sub> et la FEVG<sub>IRM</sub> post-opératoires (**Figure 6**).

En analyse univariée, les facteurs d'imagerie pré-opératoires significativement associés à une FEVG<sub>IRM</sub> post-opératoire <50% étaient l'iECV, le VTD<sub>IRM</sub>, le VTS<sub>IRM</sub>, le DTD<sub>Echo</sub> et le DTS<sub>Echo</sub> (**Tableau 5**).

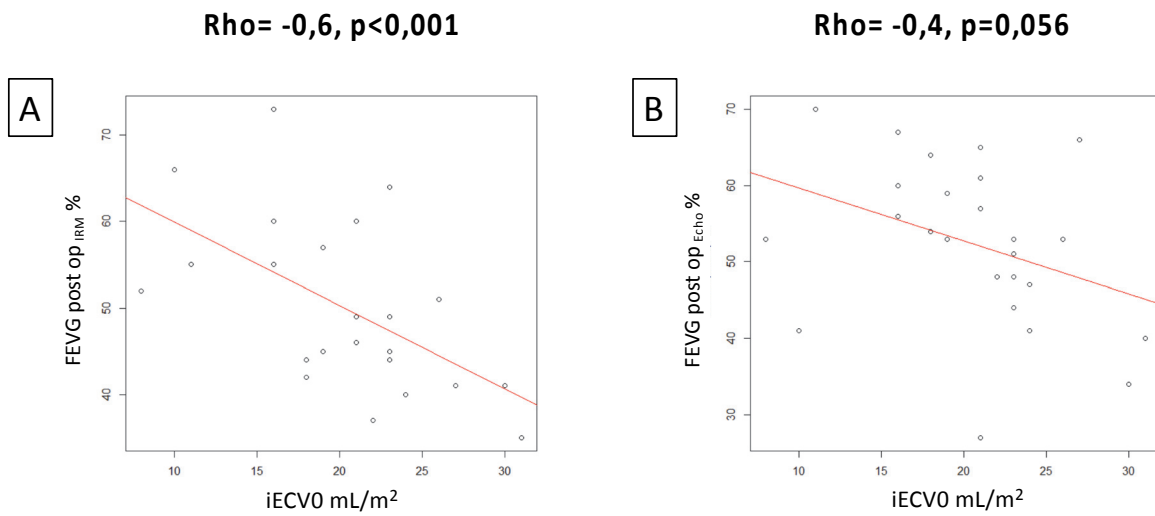
**Tableau 4.** Évolution des paramètres, 6 mois après la chirurgie de l'IM

	<b>Pré-opératoire</b> ( n = 27 )	<b>Post-opératoire</b> ( n = 27 )	<b>Changement</b>	<b>p</b>
<b>Clinique</b>				
NYHA				<b>0,002</b>
I	5 (19)	17 (68)	12	
II	15 (55)	8 (32)	-7	
III	5 (19)	0 (0)	-5	
IV	2 (7)	0 (0)	-2	
<b>Biologie</b>				
BNP, pg/mL	114 ± 98	100 ± 83	-14	0,50
<b>Échographie</b>				
FEVG <sub>Echo</sub> , %	68 ± 12	54 ± 9	-14	<b>&lt;0,0001</b>
DTDi <sub>Echo</sub> , mm/m <sup>2</sup>	30 ± 5	26 ± 3	-4	<b>&lt;0,0001</b>
DTSi <sub>Echo</sub> , mm/m <sup>2</sup>	20 ± 4	19 ± 4	-1	0,15
VTDi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	93 ± 26	61 ± 17	-32	<b>&lt;0,0001</b>
VTSi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	28 ± 9	28 ± 10	0	0,99
VOGi <sub>Echo</sub> , mL/m <sup>2</sup>	53 ± 24	29 ± 16	- 24	<b>&lt;0,0001</b>
SGL, %	-19 ± 4	-15 ± 3	-4	<b>&lt;0,0001</b>
<b>IRM</b>				
FEVG <sub>IRM</sub> , %	60 ± 7	50 ± 10	-10	<b>&lt;0,0001</b>
VTDi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	110 ± 29	77 ± 17	-33	<b>&lt;0,0001</b>
VTSi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	44 ± 14	38 ± 12	-6	<b>0,02</b>
Masse i <sub>IRM</sub> , g/m <sup>2</sup>	76 ± 19	63 ± 14	-13	<b>&lt; 0,0001</b>
T1 natif, ms	1020 ± 58	1024 ± 54	4	0,80
ECV, %	27 ± 4	29 ± 8	2	0,23
iECV, mL/m <sup>2</sup>	20 ± 6	18 ± 5	-2	0,06
iICV, mL/m <sup>2</sup>	54 ± 12	44 ± 11	-10	<b>0,001</b>

Données exprimées par leurs nombres (%), ou leurs moyennes ± écart type



**Figure 5.** Diagrammes en bâton illustrant la valeur moyenne de l'iECV à l'inclusion (iECV) selon la FEVG moyenne après chirurgie de l'IM ( $\pm$  SD) calculée à l'IRM (FEVG<sub>IRM</sub> post op **A**) et à l'échographie (FEVG<sub>Echo</sub> post op **B**)



**Figure 6.** Corrélation entre la FEVG post opératoire, mesurée à l'IRM (FEVG<sub>IRM</sub> post op **A**) et à l'échographie (FEVG<sub>Echo</sub> post op **B**), et la valeur de l'iECV à l'inclusion (iECV) chez les patients porteurs d'IM

**Tableau 5.** Analyse univariée examinant l'association entre les paramètres pré-opératoires, et une FEVG<sub>IRM</sub> <50% post-opératoire à 6 mois de l'IM (n=27)

	<b>FEVG<sub>IRM</sub> ≥ 50%</b> (n = 13)	<b>FEVG<sub>IRM</sub> &lt; 50%</b> (n = 14)	<b>p</b>
<b>Clinique</b>			
Age	61 ± 11	61 ± 14	0,88
Sexe masculin	8 (40)	12 (60)	0,21
NYHA			0,08
I	3 (11)	2 (7)	
II	9 (33)	6 (22)	
III	1 (4)	4 (15)	
IV	0 (0)	2 (8)	
<b>Biologie</b>			
BNP, pg/L	84 ± 85	103 ± 76	0,55
<b>Échographie</b>			
FEVGEcho, %	70 ± 9	67 ± 14	0,51
DTDiEcho, mm/m <sup>2</sup>	28 ± 4	32 ± 4	<b>0,002</b>
DTSiEcho, mm/m <sup>2</sup>	18 ± 3	22 ± 3	<b>0,007</b>
VTDiEcho, mL/m <sup>2</sup>	84 ± 23	100 ± 27	0,11
VTSiEcho, mL/m <sup>2</sup>	25 ± 9	31 ± 9	0,06
VOGiEcho, mL/m <sup>2</sup>	50 ± 20	56 ± 27	0,64
SLG, %	-19 ± 4	-19 ± 3	0,73
<b>IRM</b>			
FEVG <sub>IRM</sub> , %	61 ± 8	60 ± 7	0,62
VTDi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	93 ± 18	127 ± 27	<b>0,001</b>
VTSi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	36 ± 10	51 ± 13	<b>0,002</b>
ECV0, %	26 ± 4	28 ± 3	0,24
iECV0, mL/m <sup>2</sup>	17 ± 6	22 ± 4	<b>0,008</b>
iICV,0 mL/m <sup>2</sup>	47 ± 13	60 ± 8	<b>0,02</b>

*Données exprimées par leurs nombres (%), ou leurs moyennes ± écart type*

## 2. Dans l'IA

Sur les 19 patients opérés d'une insuffisance aortique, 4 patients ont été perdus de vue, et 15 patients ont eu un suivi 6 mois après la chirurgie (**Tableau 6**). L'échographie cardiaque montrait là aussi une fuite résiduelle minime, ou bien l'absence de fuite. Un remplacement valvulaire par bioprothèse avait lieu dans 58% des cas.

L'étude entre FEVG<sub>IRM</sub> post-opératoire <50% et iECV0 n'a pas été réalisée, car seuls 2 patients avaient une FEVG<sub>IRM</sub> post-opératoire < 50%.

**Tableau 6.** Évolution des paramètres, 6 mois après la chirurgie de l'IA

	Pré-opératoire (n = 15)	Post-opératoire (n = 15)	Changement	p
<b>Clinique</b>				
NYHA				<b>0,002</b>
I	2 (13)	9 (64)	7	
II	9 (60)	5 (36)	-4	
III	4 (27)	0 (0)	-4	
IV	0 (0)	0 (0)	0	
<b>Biologie</b>				
BNP	230 ± 185	134 ± 112	-96	0,07
<b>Échographie</b>				
FEVGEcho, %	60 ± 9	59 ± 10	-1	0,87
DTDiEcho, mm/m <sup>2</sup>	29 ± 4	24 ± 2	-5	<b>&lt;0,0001</b>
DTSiEcho, mm/m <sup>2</sup>	22 ± 4	18 ± 6	-4	<b>0,02</b>
VTDiEcho, mL/m <sup>2</sup>	95 ± 15	64 ± 20	-31	<b>0,001</b>
VTSiEcho, mL/m <sup>2</sup>	37 ± 11	28 ± 14	-9	<b>0,03</b>
VOGiEcho, mL/m <sup>2</sup>	34 ± 20	24 ± 11	-10	0,07
SGL, %	-19 ± 2	-18 ± 3	-1	0,10
<b>IRM</b>				
FEVG <sub>IRM</sub>	55 ± 9	60 ± 8	5	<b>0,004</b>
VTDi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	120 ± 36	78 ± 15	-42	<b>&lt;0,0001</b>
VTSi <sub>IRM</sub> , mL/m <sup>2</sup>	54 ± 21	32 ± 9	-22	<b>&lt;0,0001</b>
Masse i <sub>IRM</sub> , g/m <sup>2</sup>	94 ± 21	76 ± 13	-18	<b>0,007</b>
T1 natif, ms	1070 ± 103	1012 ± 42	-58	<b>0,02</b>
ECV, %	27 ± 2	29 ± 4	2	0,08
iECV, mL/m <sup>2</sup>	24 ± 6	21 ± 4	-3	0,19
iiCV, mL/m <sup>2</sup>	65 ± 15	51 ± 10	-14	<b>0,006</b>

Données exprimées par leurs nombres (%), ou leurs moyennes ± écart type

## IV. DISCUSSION

Ce travail expose les résultats obtenus sur les premiers patients inclus dans l'étude DIFFUSE. Il montre que l'iECV pré-opératoire est associé à la FEVG post-opératoire chez les patients opérés d'une IM organique. Par ailleurs, ce paramètre est corrélé à la quantité de fibrose diffuse mesurée en histologie ainsi qu'aux paramètres de remodelage VG et de fonction VG induits par les IM et les IA.

### A. iECV : un indice associé à la dysfonction VG post opératoire

#### 1. Rôle de l'iECV dans l'IM

A l'état de base, notre cohorte majoritairement représentée par des IM, était composée d'un nombre plus important d'hommes, dont la moyenne d'âge était de 60 ans. Malgré les critères de sévérité échographique (comme en témoignent les moyennes élevées des SOR et des VR), nos patients étaient peu symptomatiques, avec en moyenne une classe NYHA à II, et un rythme sinusal la plupart du temps. On retrouvait une dilatation du VG peu sévère, surtout en échographie, avec peu de FEVG pré opératoires altérées.

La fibrose myocardique diffuse était plus élevée chez les patients ayant un remodelage VG important à l'inclusion : l'iECV0 était en effet corrélé aux volumes et à la Masse i en IRM, aussi bien dans l'IM que dans l'IA. Cela était moins constant pour les paramètres de dilatation échographiques, où la corrélation y était plus faible.

Après prise en charge chirurgicale de l'IM, malgré une amélioration significative de la classe NYHA, et du remodelage VG (diminution des diamètres et des volumes en imagerie), la dysfonction VG n'était pas rare. En effet, la FEVG diminuait significativement, aussi bien à l'échographie (perte de 14% ;  $p < 0,0001$ ), qu'à l'IRM (perte de 10% ;  $p < 0,0001$ ). Plus de la moitié des patients avaient une FEVG < 50% : parmi les 14 patients concernés, seulement deux patients avaient une FEVG < 50% à l'inclusion. L'iECV0 était plus élevé chez les patients ayant une altération de la fonction VG post opératoire.

## 2. Remodelage VG dans l'IA

Concernant l'évolution des paramètres après chirurgie de l'IA, la clinique ainsi que le remodelage VG étaient là aussi significativement améliorés. Il existait une augmentation significative de la FEVG post opératoire, mais seulement lorsqu'elle était calculée en IRM. Les patients porteurs d'IA avaient un volume intra cellulaire à l'inclusion plus important que chez les patients porteurs d'IM (iICV à 65mL/m<sup>2</sup> vs 52mL/m<sup>2</sup>), témoignant d'une hypertrophie plus marquée. Cet iICV diminuait également de manière significative après la chirurgie. En analyse univariée, en raison de la faible puissance, aucun paramètre d'imagerie n'apparaissait comme associé à une FEVG < 50% post opératoire.

### B. iECV dans les cardiopathies valvulaires

#### 1. Comparaison de populations évaluées par le T1 mapping

En 2015, de Meester de Ravenstein et al.(23) ont publié une étude évaluant la fibrose myocardique dans les valvulopathies, en utilisant l'ECV comme marqueur. Sa population est comparable à celle de notre étude. En effet, l'étude portait sur une population majoritairement masculine, de 60 ans en moyenne, peu hypertendue et dont la symptomatologie ne dépassait pas NYHA II. Leur effectif était de 31 patients dont 9 atteints d'IA et 10 d'IM. Les patients étaient évalués en pré-opératoires et des biopsies étaient également réalisées pour une analyse histologique comparable à la nôtre. La corrélation entre ECV et fibrose myocardique était vérifiée, alors qu'elle n'apparaît pas significative dans notre étude. Le taux de CVF était en moyenne de  $6,1 \pm 4\%$ .

Avec notre étude, ceci montre que la fibrose myocardique diffuse est présente à un stade précoce, chez des patients peu symptomatiques.



## 2. iECV, mesure non invasive corrélée à l'analyse histologique par CVF (gold standard de la mesure de la fibrose myocardique)

Chin et al. de 2017 (26), sur une cohorte prospective de 203 patients, montraient que l'iECV permettait une meilleure discrimination entre les patients souffrant de RA et les sujets sains. La population cible ne concernait pas les valvulopathies régurgitantes, cependant les auteurs concluaient sur la pertinence de la mesure de l'iECV dans le dépistage précoce de la fibrose myocardique. Avec l'analyse histologique, notre étude a confirmé ce résultat et montré une corrélation avec l'altération VG.

Enfin dernièrement, en 2018, l'équipe de Treibel et al. (25) s'est attachée à montrer l'évolution de l'hypertrophie VG après chirurgie de rétreccissement aortique (RA), sur une population de 181 patients. Ces valvulopathies étaient évaluées par échographie, IRM en mesurant ECV, iECV et iICV, dosage de biomarqueurs et analyse histologique sur biopsie myocardique per-opératoire.

Il en ressortait que l'amélioration de l'hypertrophie VG après chirurgie, était en partie liée à une nette diminution de l'hypertrophie cellulaire (donc de l'iICV).

Sur le plan physiopathologique, cette diminution du volume intracellulaire, ou iICV, entraînait donc en parallèle une augmentation du pourcentage de matrice extra cellulaire, ce qui pouvait laisser penser que la fibrose diffuse prenait plus d'ampleur. Pourtant, les auteurs ont également remarqué que le volume de fibrose myocardique diffuse, mesurée par l'iECV, diminuait aussi, mais dans une moindre mesure que le volume intra cellulaire.

Ainsi, il découlait de cette étude que l'iECV était donc plus pertinent que l'ECV pour suivre l'évolution de la fibrose myocardique diffuse, et en montrant sa plasticité.

Cette même tendance semble apparaître dans notre étude. Nous retrouvons nous aussi une diminution significative de l'iICV en post opératoire, ce qui témoigne d'une diminution de l'hypertrophie ventriculaire, et il y avait une diminution moindre de l'iECV.

Ainsi, il ressort de notre étude que la méthode d'estimation de la fibrose myocardique diffuse par l'iECV est donc une méthode fiable et non invasive, dans les valvulopathies régurgitantes.

## C. Application de la mesure de l'iECV en pratique clinique

Les résultats de notre étude sont encourageants, et permettent d'asseoir les hypothèses que nous avons formulées.

De manière intéressante, il apparaissait que l'iECV était bien corrélé à la FEVG post opératoire, avec une meilleure corrélation lorsqu'elle était mesurée à l'IRM ( $\rho=-0,61$   $p<0,002$ ), que lorsqu'elle était mesurée à l'échographie ( $\rho=-0,48$ ,  $p=0,02$ ). En analyse univariée, l'iECV était associé de manière significative à la dysfonction VG post opératoire dans l'IM ( $p=0,008$ ). En somme, l'iECV était corrélé à un remodelage VG, et à la dysfonction VG post opératoire.

### 1. Stratification du risque

Il serait intéressant à l'avenir de pouvoir discriminer les patients à « haut risque » d'altérer leur fonction VG post opératoire, en fonction de l'iECV mesuré en IRM, et d'en déduire un seuil « critique » d'iECV qui mènerait à des résultats post opératoires péjoratifs. Pour cela, il conviendrait de stratifier les patients porteurs de valvulopathie régurgitante sévère, en fibrose considérée comme « physiologique », « modérée », ou « sévère ». Ainsi, ceci pourrait permettre d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques chez les patients porteurs d'IM ou d'IA sévères, asymptomatiques, en fonction de leur « risque » de présenter une dysfonction ventriculaire gauche post opératoire. Les patients qui auraient une fibrose myocardique « modérée » pourraient par exemple bénéficier de traitements médicamenteux (ayant fait leurs preuves contre le remodelage VG lors d'altération de la FEVG), comme les antagonistes de l'angiotensine II, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et/ou de la spironolactone (34)(35), même en l'absence d'altération de la FEVG, ou de dilatation importante, ou de symptômes.

En 2014, Coelho-Filho et al. ont mené une étude expérimental sur un modèle animal de fibrose myocardique induite par l-nitro-o-methyl-ester. Il s'agissait d'une étude contrôlée randomisée, dans laquelle, un groupe recevait comme protecteur myocardique de la spironolactone. Le critère de jugement principal était l'évaluation IRM par T1 mapping de la fibrose myocardique associée à l'analyse histologique. Les résultats de l'étude ont montré une diminution de la fibrose interstitielle et de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Les récentes recommandations ne préconisent pas de stratégie thérapeutique spécifique sur la fibrose myocardique, dans les cas asymptomatiques ou lorsque la FEVG est non altérée à l'échographie. Cependant, à l'inverse de la fibrose myocardique de remplacement, la fibrose myocardique diffuse présente une certaine plasticité et réversibilité, puisqu'il n'y a pas de « mort cellulaire ». Cela suggère qu'un dépistage précoce de la fibrose myocardique par mesure de l'iECV dans les valvulopathies sévères, pourrait éventuellement relever d'une prise en charge médicamenteuse précoce.

## 2. iECV et recours à la chirurgie

Il serait également pertinent de pouvoir suivre l'évolution clinique et IRM de patients porteurs de valvulopathie régurgitantes sévères, asymptomatiques, mais ne répondant pas encore aux critères de remodelage échographique requis pour être opérés. La mise en évidence d'une association entre l'iECV et la survenue d'évènements cardiovasculaires (tels que l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la survenue d'arythmie, la mortalité), serait un argument fort supplémentaire pour inclure la fibrose myocardique diffuse dans la décision chirurgicale, et ajuster le « timing » de la prise en charge opératoire avant que ne s'installe un remodelage VG trop important. Schelbert et al. avaient montré que l'ECV était associé aux évènements cardiovasculaires (décès et/ou insuffisance cardiaque), chez les patients porteurs de cardiopathie non ischémiques, mais d'autres études sont nécessaires pour mettre en avant l'association de l'iECV et des évènements cardiovasculaires dans les pathologies régurgitantes. L'établissement d'un « iECV seuil » à ne pas dépasser permettrait de rendre licite une chirurgie précoce, bien avant que le remodelage ou la dysfonction VG ou pire, que les symptômes ne s'installent.

## D. Limites de notre étude

L'échantillon était issu de patients provenant pour le plus grand nombre du CHU de Marseille. Il serait intéressant d'étudier une population plus hétérogène, venant de centres divers, qui mettrait en avant des pratiques chirurgicales sans doute différentes. La comparaison de l'évolution clinique et à l'imagerie des patients avant et après chirurgie, a permis une estimation pertinente de l'évolution de la fonction VG post opératoire, puisque chaque patient était son propre témoin. Mais le suivi n'était pas optimal puisqu'on regrettait un grand nombre de perdus de vue, car après amélioration des symptômes, les patients refusaient parfois une imagerie de contrôle. Le faible nombre d'IA n'a pas permis de pouvoir estimer des facteurs prédictifs de dysfonction VG post opératoire.

De plus, du fait du faible effectif, nous n'avons pas pu réaliser une analyse multivariée.

La FEVG pré opératoire n'est pas ressortie comme associé à la survenue de dysfonction VG post opératoire en analyse univariée dans notre étude. Pourtant, ceci va à l'encontre des données de la littérature, plaçant la FEVG comme un paramètre à prendre en compte dans les indications chirurgicales des pathologies régurgitantes. En revanche, les VTDi et VTSi pré opératoires à l'IRM, de même que les DTDi et DTSi apparaissaient liés à une altération de la fonction VG post opératoire dans le groupe de patients opérés d'IM.

Concernant le suivi, l'évolution de la fibrose myocardique et sa réversibilité sont des processus plus lents que la diminution de l'hypertrophie cellulaire (25). Il faudrait allonger le suivi pour avoir un meilleur recul sur la plasticité de cette fibrose myocardique diffuse à distance de la chirurgie.

Enfin, notre étude ne comportait pas de dosage de biomarqueurs sériques de fibrose tel que la Galectine-3, et le ST2, ni d'analyse génétique. Leurs études pourraient enrichir la connaissance de la physiopathologie, et ouvrir sur des thérapeutiques. Nous n'avons pas non plus étudié l'impact de la technique chirurgicale employée (remplacement ou réparation valvulaire) dans la dysfonction VG post opératoire.

## V. CONCLUSION

L'iECV est un outil fiable et non invasif pour étudier la fibrose myocardique diffuse, chez les patients porteurs de valvulopathie régurgitante du VG. Dans notre travail, il apparaissait comme un marqueur associé au remodelage VG pré opératoire. Il était également un facteur prédictif de dysfonction VG post opératoire dans l'IM.

Ces premiers résultats sont encourageants pour l'avenir du protocole DIFFUSE.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'association entre l'iECV et la survenue d'évènements cardiovasculaires. Il serait ainsi intéressant d'évaluer dans quelle mesure la quantification de fibrose myocardique diffuse à l'IRM pourrait trouver une place dans la décision opératoire, et ajuster le timing de la chirurgie notamment chez les patients asymptomatiques.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol.* sept 2014;30(9):962-70.
2. Rostagno C. Heart valve disease in elderly. *World J Cardiol.* 26 févr 2019;11(2):71-83.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 16 sept 2006;368(9540):1005-11.
4. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci CMLS.* févr 2014;71(4):549-74.
5. Debonnaire P, Delgado V, Bax JJ. Potential role of fibrosis imaging in severe valvular heart disease. *Heart Br Card Soc.* mars 2015;101(5):397-407.
6. Su M-YM, Lin L-Y, Tseng Y-HE, Chang C-C, Wu C-K, Lin J-L, et al. CMR-verified diffuse myocardial fibrosis is associated with diastolic dysfunction in HFpEF. *JACC Cardiovasc Imaging.* oct 2014;7(10):991-7.
7. Querejeta R, López B, González A, Sánchez E, Larman M, Martínez Ubago JL, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation.* 7 sept 2004;110(10):1263-8.
8. Nguyen M-N, Kiriazis H, Gao X-M, Du X-J. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. *Compr Physiol.* 18 2017;7(3):1009-49.
9. Disertori M, Masè M, Ravelli F. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(5):363-72.
10. Bui AH, Roujol S, Foppa M, Kissinger KV, Goddu B, Hauser TH, et al. Diffuse myocardial fibrosis in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmia. *Heart Br Card Soc.* 2017;103(3):204-9.
11. Kitkungvan D, Nabi F, Kim RJ, Bonow RO, Khan MA, Xu J, et al. Myocardial Fibrosis in Patients With Primary Mitral Regurgitation With and Without Prolapse. *J Am Coll Cardiol.* 21 août 2018;72(8):823-34.
12. 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.
13. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet].* 20 juin 2017 [cité 17 févr 2019];135(25). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000503>
14. Quintana E, Suri RM, Thalji NM, Daly RC, Dearani JA, Burkhart HM, et al. Left ventricular dysfunction after mitral valve repair--the fallacy of « normal » preoperative myocardial function. *J Thorac Cardiovasc Surg.* déc 2014;148(6):2752-60.
15. Matsumura T, Ohtaki E, Tanaka K, Misu K, Tobaru T, Asano R, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular dysfunction after mitral valve repair for mitral regurgitation as an indicator to decide the optimal timing of repair. *J Am Coll Cardiol.* 6 août 2003;42(3):458-63.

16. Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, Orszulak TA, McGoon MD, Bailey KR, et al. Echocardiographic prediction of left ventricular function after correction of mitral regurgitation: results and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 15 nov 1994;24(6):1536-43.
17. Flett AS, Sado DM, Quarta G, Mirabel M, Pellerin D, Herrey AS, et al. Diffuse myocardial fibrosis in severe aortic stenosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* oct 2012;13(10):819-26.
18. Tribouilloy C, Rusinaru D, Szymanski C, Mezghani S, Fournier A, Lévy F, et al. Predicting left ventricular dysfunction after valve repair for mitral regurgitation due to leaflet prolapse: additive value of left ventricular end-systolic dimension to ejection fraction. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* sept 2011;12(9):702-10.
19. Dusenbery SM, Jerosch-Herold M, Rickers C, Colan SD, Geva T, Newburger JW, et al. Myocardial extracellular remodeling is associated with ventricular diastolic dysfunction in children and young adults with congenital aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 6 mai 2014;63(17):1778-85.
20. Singh A, Steadman CD, McCann GP. Advances in the understanding of the pathophysiology and management of aortic stenosis: role of novel imaging techniques. *Can J Cardiol.* sept 2014;30(9):994-1003.
21. Schelbert EB, Piehler KM, Zareba KM, Moon JC, Ugander M, Messroghli DR, et al. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death, or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc.* 18 déc 2015;4(12).
22. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel M-A, Newby DE, Dweck MR. Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* févr 2019;12(2):283-96.
23. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson.* 11 juin 2015;17:48.
24. aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* févr 2015;16(2):210-6.
25. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, Bhuva AN, et al. Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 27 févr 2018;71(8):860-71.
26. Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, Vesey AT, Yeung E, Esson G, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):1320-33.
27. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol.* sept 2014;30(9):1027-34.

28. Arangalage D, Nguyen V, Robert T, Melissopoulou M, Mathieu T, Estellat C, et al. Determinants and prognostic value of Galectin-3 in patients with aortic valve stenosis. *Heart Br Card Soc.* 01 2016;102(11):862-8.
29. Kortekaas KA, Hoogslag GE, de Boer RA, Dokter MM, Versteegh MIM, Braun J, et al. Galectin-3 and left ventricular reverse remodelling after surgical mitral valve repair. *Eur J Heart Fail.* sept 2013;15(9):1011-8.
30. Mascle S, Schnell F, Thebault C, Corbineau H, Laurent M, Hamonic S, et al. Predictive value of global longitudinal strain in a surgical population of organic mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juill 2012;25(7):766-72.
31. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* janv 2013;14(1):69-76.
32. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivanathan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med.* juill 2004;52(1):141-6.
33. Members AF, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J.* 1 oct 2012;33(19):2451-96.
34. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* juin 1991;83(6):1849-65.
35. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2 sept 1999;341(10):709-17.



## 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.



# IMPACT DE LA FIBROSE MYOCARDIQUE DIFFUSE SUR LA FONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE DANS L'INSUFFISANCE AORTIQUE ET L'INSUFFISANCE MITRALE

## RESUME

### INTRODUCTION

L'insuffisance mitrale (IM) et l'insuffisance aortique (IA) sont des valvulopathies régurgitantes fréquentes à l'origine de fibrose myocardique diffuse, évaluée par le T1 mapping en IRM par la Fraction volumique extracellulaire (ECV), augmenté en cas de fibrose. L'ECV indexé (iECV), représentant le volume extracellulaire indexé semble plus pertinent dans les études récentes menées dans le rétrécissement aortique pour évaluer cette fibrose myocardique. Les dernières recommandations suggèrent une prise en charge chirurgicale lors d'une altération de la fonction VG, d'un remodelage VG ou de symptômes. Nous émettons l'hypothèse que la dysfonction VG post-opératoire est liée à l'iECV, et pourrait être prévenue par un traitement chirurgical à la phase pré-symptomatique, en dépistant la fibrose myocardique diffuse à l'aide par résonance magnétique (IRM).

### OBJECTIF

L'objectif principal était de savoir si l'ECV indexé prédisait la fonction VG post opératoire chez des patients atteints d'IM ou d'IA.

### METHODE

Il s'agissait d'une cohorte prospective multicentrique, dont l'échantillon était représenté par les premiers patients inclus dans l'étude « DIFFUSE » (Impact of Diffuse Myocardial Fibrosis on the Ventricular Function in Left-Sided Valve Heart Diseases). Les patients souffrant d'IM ou d'IA ont été évalués en préopératoire, cliniquement, biologiquement et à l'IRM par la mesure de l'iECV. Le critère de jugement principal était l'altération de la FEVG post opératoire, définie par une FEVG < 50%, à l'IRM réalisée 6 mois après la chirurgie. Une analyse histologique de la fibrose myocardique a été réalisée sur biopsie septobasale.

### RESULTATS

L'analyse a donc porté sur 66 patients, dont 42 avec IM, et 24 avec IA. Soixante patients (91%) ont été opérés. Parmi ceux-ci, 35 ont eu une biopsie myocardique, dont 23 IM et 12 IA. Chez ces patients, l'iECV était significativement corrélé à la Fraction Volumique de Collagène à l'histologie ( $\rho=0.38$  ;  $p=0,04$ ). Au cours du suivi, 14 des 27 patients opérés d'IM (52%), avaient une FEVG post-opératoire à 6 mois <50%. Ces patients avaient un iECV significativement plus important ( $22 \pm 4$  mL/m<sup>2</sup> vs.  $17 \pm 6$  mL/m<sup>2</sup> ;  $p=0,008$ ). Sur les 19 patients opérés d'une insuffisance aortique, 15 patients ont eu un suivi 6 mois après la chirurgie. L'étude entre FEVG post-opératoire <50% et iECV n'a pas été réalisée, car seuls 2 patients avaient une FEVG post-opératoire < 50%.

### CONCLUSION

L'iECV est un outil fiable et non invasif pour étudier la fibrose myocardique diffuse, chez les patients porteurs de valvulopathie régurgitante du VG. Dans notre travail, il apparaissait comme un marqueur associé au remodelage VG pré opératoire. Il était également un facteur prédictif de dysfonction VG post opératoire dans l'IM.

MOTS-CLES : fibrose myocardique diffuse, insuffisance aortique, insuffisance mitrale, T1 mapping, ECV indexé.