UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2018 2018 TOU3 1602

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Romain ITIER

Le 05 octobre 2018

Evaluation de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra CZT

Directeur de thèse : Professeur Olivier LAIREZ

JURY

Monsieur le Professeur Michel GALINIER	Président
Monsieur le Professeur Didier CARRIE	Assesseur
Monsieur le Professeur Jérôme RONCALLI	Assesseur
Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ	Assesseur
Madame le Docteur Pauline FOURNIER	Suppléant
Madame le Docteur Joëlle GUITARD	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier

au 1er septembre 2017

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. GEDEON André
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. RIBET André
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BERNADET
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COMBELLES
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques

Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur CONTÉ Jean
Professeur MURAT
Professeur MANELFE Claude
Professeur LOUVET P.
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur CARATERO Claude
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur ADER Jean-Louis
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur LARENG Louis
Professeur JOFFRE Francis
Professeur BONEU Bernard
Professeur DABERNAT Henri
Professeur BOCCALON Henri
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur SIMON Jacques
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur ARBUS Louis
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur CHAP Hugues
Professeur LAURENT Guy
Professeur MASSIP Patrice

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale

P.A Médecine générale

POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L
Pr WOISARD Virginie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry	
Mme DUPOUY Julie	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves	Dr BOYER Pierre
Dr CHICOULAA Bruno	Dr ANE Serge
Dr IRI-DELAHAYE Motoko	Dr BIREBENT Jordan
Dr FREYENS Anne	Dr LATROUS Leila

SEPTEMBRE 2017

A mon Président de Jury de thèse, Monsieur le Professeur Michel GALINIER,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Mon passage en unité d'insuffisance cardiaque m'a permis de découvrir votre sens clinique et votre dynamisme qui vous caractérise tant. Je vous remercie pour votre confiance. C'est un honneur de pouvoir continuer de travailler à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Didier CARRIE,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement à la faculté de Purpan depuis mon externat et mesure votre implication indéfectible.

A Monsieur le Professeur Jérôme RONCALLI,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse. Mon passage en unité d'insuffisance cardiaque m'aura permis de travailler à vos côtés et de profiter de votre enseignement. Je suis heureux de continuer à bénéficier de vos connaissances sur la thérapie cellulaire notamment.

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ,

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et guidé dans son élaboration. Tu as su m'accompagner dans ma réflexion avec tes commentaires constructifs**.**

Madame le Docteur Pauline FOURNIER

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Je serai toujours reconnaissant de l'aide que tu m'as apportée lorsque j'étais en deuxième semestre et garde en souvenirs tes visites dans l'après-midi à la cardiologie 63 ! Ton parcours brillant est un modèle pour moi.

Madame le Docteur Joelle GUITARD,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury**.** Ça a été pour moi un grand plaisir de travailler ensemble lors de mon semestre à l'UTO. Je suis heureux que cela se poursuive dans le suivi des patients transplantés cardiaques.

A ma famille,

Maman, même si je ne te le dis pas souvent, merci de m'avoir toujours aidé, soutenu, accompagné sans relâche depuis toutes ces années sans exprimer la moindre fatigabilité. Rien n'aurait été possible sans toi et je te dois beaucoup. Ton sacrifice et ta générosité envers tes enfants et ta famille sont exemplaires.

Papa, cette phrase « je veux être médecin comme mon père », je l'ai répétée si souvent. Merci de m'avoir transmis l'envie de faire ce métier et d'avoir permis que cela se réalise. Tu resteras un modèle dans ma pratique au quotidien.

Marine, je serai toujours admiratif de ton courage et de ta force qui t'ont permis d'avancer et d'arriver là où tu en es aujourd'hui. Je suis si fier de toi.

A mes oncles et tantes, Marie-Claude pour avoir toujours été là, tata Philo et Coco pour les souvenirs d'enfance dont le fameux verre de lait au chocolat en poudre que je n'oublierai jamais, Nadine et Pierre pour ces moments partagés au Titre autour d'un barbecue, Annie et Michel pour votre gentillesse et Jacques pour les souvenirs partagés à Ganges.

A mes cousins et cousines, Valérie et Nicolas, Julien et Thomas, Corinne et Florence.

A mes amis,

A Marion, merci d'être présente depuis toujours. Je me souviens encore de nos deux prénoms accolés au tableau par l'institutrice pour nous illustrer la définition d'un anagramme, je crois que cela révèle assez bien ce qui nous lie encore pour longtemps.

A Céline, merci de ton soutien, ta gentillesse, ta spontanéité, je me souviens encore de nos retrouvailles à Laborie pour nos journées chargées d'aventures dans la campagne de St Germain sans oublier nos week ends Toulousains ponctués de tant de rebondissements.

A Vanessa, merci pour ta générosité et ton soutien à toute épreuve, tu as toujours été là et as su m'aider avec tes mots si réconfortants. Je regrette que tu ne puisses être à mes côtés.

A Julia, merci d'être présente depuis toutes ces années, notre amitié reste indéfectible.

A mes amis de St Germain, Céline, Aude, Elie, Ségolène et Sylvain.

A Dagmar, une des premières personnes que j'ai rencontrée sur les bancs de la faculté en première année. Si j'ai pu avoir ce concours c'est en partie grâce à toi, nos nombreuses heures à la BU avec le « killer » sans oublier nos sous colles mémorables pour l'internat : « Dagmar, ça, il faut le noter en rouge dans le cahier bleu des recos ! ».

A Bastien, notre amitié repose sur toute l'admiration que j'ai pour toi, je te dois beaucoup pour ce que je suis aujourd'hui.

A Leila, merci pour cette amitié si forte et ce soutien sans limites, ta chambre Grande Rue Saint Michel te sera toujours réservée. Je me souviens encore de nos soirées du mardi, de nos trajets ensemble pour aller en stage, de nos nombreuses heures à la BU à Arsenal.

A Charlotte, parce que tu es impressionnante avec ta capacité à exceller dans tous les domaines.

A Myriam, pour ces nombreux souvenirs de BU et de voyages dont le fameux « Miam-Miam » ! Je suis heureux de pouvoir encore partager de beaux moments avec toi et David.

A Manon, parce que ce stage en Dermatologie à Dakar nous laissera de beaux souvenirs.

A Chloé, tu occupes une place si singulière dans ma vie et je mesure la chance que j'ai de te compter à mes côtés. Je serai toujours là pour toi comme tu l'es à chaque instant pour moi. Merci de me réconforter et de m'encourager avec toute ton humanité qui te caractérise tant, sache que j'ai encore infiniment besoin de toi. Je te souhaite le meilleur avec Jean Nicolas.

A Céline, Samantha, Lucas, Marion, Pierre, Simon et Claire pour ces souvenirs d'externat.

A Julie, Johan, Laetitia, Yann, Cyrielle et Romain, vivement les prochains week end à St Germain !

A Sophie, Alex, Mathilde et Lisa pour les prochaines soirées au connexion !

A Léo et Sophie qui ont accompagné mes premiers pas d'interne et ont contribué à rendre ce premier semestre inoubliable.

A toute l'équipe de Castres dont la chef Laetitia pour leur accueil et leur gentillesse, j'ai passé deux merveilleux semestres.

Un grand merci à Manu pour ton aide dans ce travail, merci de m'avoir appris à interpréter les réserves coronaires.

A la cardio,

A ma promo cool, sans qui ces années d'internat n'auraient pas été les mêmes.

A Fatiha, ce que je ressens pour toi est au-delà du simple cadre de l'amitié, merci d'avoir partagé mon quotidien en tant qu'interne et surtout en tant qu'amie. Je serai toujours présent pour toi-même à 9000km … notamment en cas de nouveau choc septique !

A Sophie, pour sa personnalité si généreuse, tu seras une mère exceptionnelle. A Clémence, merci pour ton aide dans la relecture de ce manuscrit et ta rigueur qui fera de toi une excellente coronarographiste. A Stéphanie, merci pour ces souvenirs de réanimation aux soins intensifs. A Thomas, qui supporte toute ces promos !

A Paulo, mon premier co-interne au CHU, merci d'avoir toujours été disponible et d'avoir rendu ce semestre inoubliable notamment grâce à tes fameuse citations que je garde bien en mémoire. Je te souhaite d'être le plus heureux avec Lulu.

A Clémence, je ne me lasserai pas de penser à ce voyage au Vietnam et notamment ce premier jour considéré comme le plus chaud depuis 50 ans ! Heureux de partager notre futur bureau ensemble !

A Marion, tu es le médecin la plus humaine et consciencieuse que je connaisse.

A Marine, ta force et ta détermination m'impressionneront toujours.

A Slimou, Virg et Charbobo, vous me laisserez un souvenir impérissable à vos côtes à la 62.

A tous mes autres co-internes, Stéphanie, Eve, Quentin, Guigui, Thomas, Maéva, Kevin, Jérémy, Nicolas, Aenora, Valérie, Franck et Laurence.

A Philippe, merci pour ta gentillesse et ton soutien durant mes deux semestres à Castres, tu resteras mon modèle tant sur le plan humain que professionnel.

A tous mes chefs de clinique, Matthieu, Clément, Christelle, Joffrey, Paul Louis et Benoit.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 13

LISTE DES TABLEAUX 14

LISTE DES FIGURES 15

INTRODUCTION 16

MATERIELS ET METHODES 21

- Population étudiée 21
- Schéma de l'étude 21
- Protocole de mesure de la réserve coronaire par gamma-caméra CZT 23
- Analyse des images dynamiques 25
- Critères de jugement clinique et suivi 31
- Analyses statistiques 31

RESULTATS 32

- Description de la population 32
- Données concernant la mesure de la réserve coronaire 36
- Impact des paramètres du donneur sur la réserve coronaire 38
- Impact des paramètres relatifs à l'intervention et à la période péri-opératoire sur la réserve coronaire 41
- Impact des paramètres du receveur sur la réserve coronaire 44
- Critère de jugement clinique 54

DISCUSSION 55

- Mesure de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque par la technique d'acquisitions dynamiques avec gamma-caméra CZT 55
- Impact des paramètres du donneur sur la réserve coronaire 56
- Impact des paramètres relatifs à l'intervention et à la période péri-opératoire sur la réserve coronaire 57
- Impact des paramètres du receveur sur la réserve coronaire 59
- Limites 65
- Perspectives 65

CONCLUSION 66

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 67

ANNEXES 70

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR : Arrêt Cardiorespiratoire

ARNm : Acide Ribonucléique messager

BNP : Brain Natriuretic Peptid

CAV : Cardiac Allograft Vasculopathy

CEC : Circulation Extra Corporelle

CMV : Cytomégalovirus

CZT : Cadnium Zinc Telluride

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HLA : Human Leukocyte Antigen

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalles de Confiance

MBq : Méga Becquerel

NAD : Noradrénaline

NO : Monoxyde d'azote

NYHA : New York Heart Association

PPd : Paroi Postérieure en diastole

RAP : Résistances Artérielles Pulmonaires

ROI : Region Of Interest

SIVd : Septum Interventriculaire en diastole

TC : Transplantation Cardiaque

UW : Unités Wood

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la population 34

Tableau 2. Statistiques descriptives des valeurs de la réserve coronaire 37

Tableau 3. Caractéristiques des donneurs 40

Tableau 4A. Corrélation entre réserve coronaire et paramètres du donneur 40

Tableau 4B. Comparaison entre réserve coronaire et paramètres du donneur 41

Tableau 5. Caractéristiques des données de la période péri-opératoire 43

Tableau 6A. Corrélation entre réserve coronaire et paramètres de l'intervention 43

Tableau 6B. Comparaison entre réserve coronaire et paramètres de l'intervention 44

Tableau 7A. Corrélation entre réserve coronaire et paramètres du receveur 48

Tableau 7B. Comparaison entre réserve coronaire et paramètres du receveur 51

LISTE DES FIGURES

Schéma 1. Concept de réserve coronaire 19

Figure A. Caméra CZT de la société Spectrum Dynamics 25

Figure B. Protocole de mesure de la réserve coronaire 26

Figure C.1. Exemple de reconstruction d'acquisitions pour le traitement d'une réserve coronaire 27

Figure C.2. Exemple de reconstruction d'acquisitions ciblée sur le bolus du radiotraceur (temps d'entrée vasculaire) 28

Figure C.3. Exemple de reconstruction d'acquisitions ciblée sur le tissu myocardique (temps de « captation myocardique ») 29

Figure D. Représentation schématique des échanges de radiotraceur entre le secteur circulant V et les myocytes M 30

Figure E. Données obtenues à partir du traitement d'une réserve coronaire 31

Figure 1A. Corrélation entre réserve coronaire et âge du greffon en années 37

Figure 1B. Distribution en *strip plot* des valeurs de la réserve coronaire pour l'ensemble de la population 38

Figure 2. Corrélation entre réserve coronaire et nombre de jours en réanimation 41

Figure 3. Comparaison des moyennes des réserves coronaires chez les patients sans assistance extracorporelle post TC et ceux ayant nécessité une assistance extracorporelle post TC dans la population totale (à gauche) et chez les TC < 24 mois (à droite) 44

Figure 4. Comparaison des moyennes des réserves coronaires chez les patients n'ayant jamais présenté de dysfonction primaire du greffon et ceux ayant présenté une dysfonction primaire du greffon 45

Figure 5. Corrélation entre réserve coronaire et RAP 49

Figure 6. Corrélation entre réserve coronaire et taux sérique de NT- pro BNP (pg/mL) pour la population totale (à gauche) et la sous population < 24 mois (à droite) 49

Figure 7. Corrélation entre réserve coronaire et DFG 50

Figure 8. Comparaison des moyennes des réserves coronaires en fonction du statut *CAV* 52

Figure 9. Comparaison des moyennes des réserves coronaires en fonction du nombre de rejets aigus cellulaires ≥2R 52

Figure 10. Comparaison des moyennes des réserves coronaires chez des patients avec et sans Ac anti *HLA* du donneur 53

Evaluation de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra CZT

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Après une transplantation cardiaque, la cellule endothéliale est la cible de phénomènes inflammatoires et immunologiques perturbant son unité fonctionnelle, à l'origine d'une dysfonction endothéliale et d'une altération de la réserve coronaire. La réserve coronaire est définie comme le rapport du débit coronaire maximal sur le débit coronaire de base. L'objectif de notre étude a été d'évaluer la réserve coronaire par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra à semi-conducteur CZT dans une cohorte de patients transplantés cardiaques et d'en identifier les facteurs potentiellement modulateurs.

Méthodes : Quatre-vingt-trois patients transplantés cardiaques ont été inclus rétrospectivement. Tous ont bénéficié d'une mesure du flux coronaire de repos et après vasodilatation maximale par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra à semi-conducteur CZT associée aux examens standards du suivi du transplanté cardiaque. Les caractéristiques du donneur, de l'intervention, de la période péri opératoire et celles du receveur ont été recueillies.

Résultats : La réserve coronaire était plus basse chez les patients transplantés cardiaques en comparaison aux chiffres rapportés dans une population normale avec une moyenne à 2,4±1,1. Concernant les paramètres du donneur, nous avons observé une tendance pour une corrélation inverse entre le nombre de jours en réanimation, avant le prélèvement, et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,195 ; p=0,11). Concernant les paramètres relatifs à l'intervention et à la période péri-opératoire, le recours à une assistance extracorporelle influençait de manière négative la réserve coronaire (moyenne à 2,1 pour les patients ayant bénéficié d'une assistance extracorporelle contre 2,5 pour ceux n'en ayant pas bénéficié ; p=0,08). L'association était significative pour le sous-groupe de patients dont l'ancienneté de la transplantation était inférieure à 24 mois (moyenne 1,5 contre 2,5 ; p=0,041). Par ailleurs, il existait une association négative entre la survenue d'une dysfonction primaire du greffon et la réserve coronaire (moyenne 1,6 chez les patients ayant présenté une dysfonction du greffon contre 2,5 pour ceux sans dysfonction ; p=0,026). Concernant les paramètres du receveur, nous avons observé une tendance pour une corrélation inverse entre le niveau de résistances artérielles pulmonaires et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,209 ; p=0,09). Le nombre de rejets aigus cellulaires de stade 2R et le rejet chronique vasculaire de stade ≥2 influençaient de manière négative la réserve coronaire, tout comme la présence d'anticorps anti HLA (Human Leukocyte Antigen) du donneur (moyenne à 1,8 pour les patients avec des anticorps anti HLA du donneur contre 2,4 pour ceux sans anticorps ; p=0,09). Sur les marqueurs biologiques, il existait une corrélation inverse entre le taux sérique de NT-pro BNP et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,295 ; p=0,01) et une corrélation positive entre le débit de filtration glomérulaire et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=0,230 ; p=0,046).

Conclusion : L'évaluation de la réserve coronaire par acquisitions dynamiques chez le transplanté cardiaque est réalisable en pratique courante. Elle est altérée chez le patient transplanté cardiaque et dépend de l'interaction de multiples facteurs.

TITRE EN ANGLAIS: Evaluation of coronary flow reserve after heart transplantation by dynamic CZT-camera

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Cardiologie et maladies vasculaires

MOTS-CLÉS : transplantation cardiaque, réserve coronaire, gamma-caméra CZT

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr LAIREZ Olivier

INTRODUCTION

L'insuffisance cardiaque est une maladie fréquente et grave entraînant plus de 23 000 décès par an en France. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque posé, 50% des patients décèdent dans les 4 ans, voire dans la première année en cas d'insuffisance cardiaque sévère (1) (2). Au sein de la population française âgée de moins de 65 ans, la prévalence de l'insuffisance cardiaque est de 2 à 3%, avec un taux de mortalité de 2 pour 100 000 habitants en 2010, selon l'Institut de Veille Sanitaire (3).

La greffe cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque réfractaire permettant une augmentation significative de la survie par rapport à un traitement conventionnel (4). Depuis 1968, année de la première transplantation cardiaque en France, 13680 greffes cardiaques ont été réalisées. Le nombre estimé de malades vivant avec un greffon fonctionnel au 31 décembre 2017 est de 4 840. Les greffons cardiaques sont cependant une ressource limitée et leur nombre ne couvre pas la demande de transplantation ; il y a environ 2,1 candidats pour 1 greffon utilisable dans l'année. En 2017, sur les 467 greffes cardiaques recensées en France, le C.H.U. de Toulouse en a réalisées 25, soit 5,3% (5).

Le revêtement endothélial du greffon est une cible privilégiée du système immunitaire du receveur et les mécanismes d'adaptation de la fonction endothéliale chez le transplanté sont source d'interrogations. En effet, l'endothélium n'est pas uniquement une couche cellulaire avec un rôle de barrière anatomique entre le sang circulant et les vaisseaux, il joue un rôle central dans l'homéostasie du système cardiovasculaire. Il réagit aux stimuli en synthétisant et libérant de nombreux facteurs qui sont impliqués dans l'angiogenèse, l'hémostase, la perméabilité, la vasomotricité et le remodelage vasculaire ainsi que l'inflammation. De ce fait, l'endothélium a un rôle de senseur et d'effecteur dans la réponse

vasculaire et la mise en jeu de la réserve coronaire grâce à la synthèse de nombreux médiateurs comme le monoxyde d'azote (NO).

Pour rappel, la circulation artérielle coronaire est un système complexe doté d'une capacité d'autorégulation très fine pour adapter à tout instant le débit coronaire aux besoins myocardiques afin de répondre aux besoins énergétiques, et ce grâce à une autorégulation métabolique et hémodynamique. Elle comprend deux compartiments, d'une part la macrocirculation (artères épicardiques) qui a un rôle de conductance, et d'autre part, la microcirculation (artères de moins de 200 microns) qui a un rôle de résistance.

Ainsi en conditions physiologiques, les mécanismes d'autorégulation permettent l'adaptation du débit coronaire en fonction des besoins.

A l'opposé, dans des conditions de stress ou expérimentales, l'adaptation du débit coronaire ne répond plus aux « classiques » mécanismes d'autorégulation mais à une augmentation linéaire « déverrouillée » ou « supra basale » que l'on appelle réserve coronaire. Elle se définit comme la capacité maximale du débit coronaire à s'élever au-dessus de sa valeur basale.

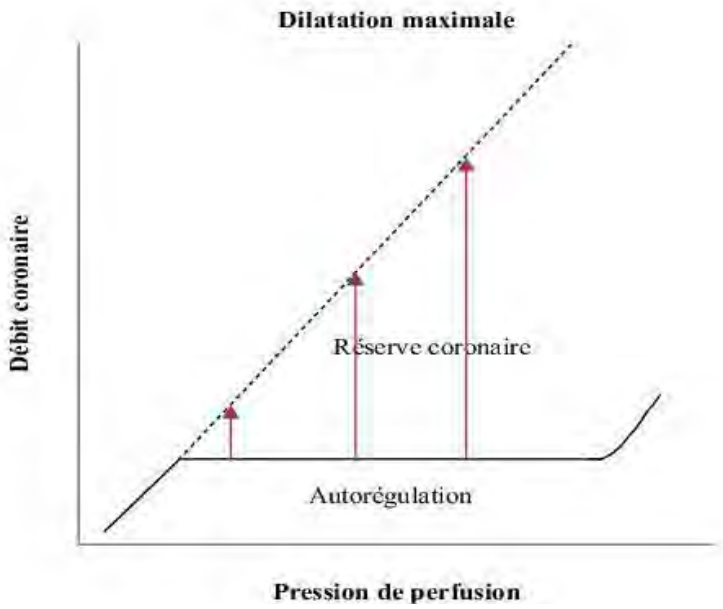

Schéma 1. Concept de réserve coronaire

La réserve coronaire est définie comme le rapport du débit coronaire maximal obtenu après action d'un vasodilatateur artériolaire sur le débit coronaire de base. Il s'agit donc de l'accroissement de débit possible pour une pression de perfusion donnée avec une vasodilatation maximale. Elle explore le réseau épicardique, mais surtout la microcirculation qui en est le facteur déterminant. Sa valeur normale habituelle se situe autour de 4. Elle est considérée comme pathologique pour une valeur inférieure à 2 (6). Le principal mécanisme d'altération de la réserve coronaire est la perte de l'intégrité de la fonction endothéliale, appelée dysfonction endothéliale. Elle est définie essentiellement par la diminution de la capacité de vasodilatation où se combine également l'induction d'un état pro inflammatoire et pro thrombotique. Il en résulte notamment une altération des fonctions vasomotrices et de vasoperméabilité associée à une hyperactivité cellulaire de l'endothélium.

Plusieurs techniques non invasives ont été utilisées pour mesurer la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque : échographie de contraste en 2009 (7), tomographie par émission de positons (TEP) au Rubidium-82 en 2014 (8), ou imagerie par résonnance magnétique (IRM) de perfusion myocardique en 2014 (9). Avec l'avènement des nouvelles techniques en cardiologie isotopique et le développement de nouvelles caméras à semi-conducteur dédiées aux explorations cardiologiques, nous avons voulu évaluer, de manière innovante, la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque par scintigraphie myocardique à l'aide d'une technique décrite par Ben-Haim et coll. en 2013 (10) et validée en 2018 par Agostini et coll. dans l'étude WATERDAY (11).

Etant un outil pronostique robuste et indépendant de mortalité cardiovasculaire, étudier ce paramètre chez le transplanté cardiaque est particulièrement intéressant. En effet, Murthy et coll. a démontré en 2001 que la réserve coronaire était un puissant facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire chez 2783 patients suspects de coronaropathie en

mettant en évidence, pour les patients appartenant au groupe du tercile le plus bas (<1.5), une augmentation du risque de mortalité cardiovasculaire par 5,6 (IC 95% 2.5–12,4, p<0,0001) comparé au groupe du tercile le plus élevé (12). Encore plus révélateur, deux ans plus tard, il a démontré que la mortalité annuelle des patients diabétiques sans coronaropathie avec une réserve coronaire inférieure ou égale à 1,6 était similaire à celle des patients avec une coronaropathie (mortalité annuelle à 2,8% pour les patients sans coronaropathie contre 2,9% pour ceux avec coronaropathie, p=ns), alors que la mortalité des patients diabétiques sans coronaropathie avec une réserve coronaire supérieure 1,6 était similaire à celle des patients non diabétiques et sans coronaropathie (mortalité annuelle à 0,3% pour les patients non diabétiques contre 0,5% pour les patients diabétiques, p=ns) (13). Ceci démontre de manière indéniable que l'évaluation de la réserve coronaire a toute sa place en pratique clinique pour le suivi de nos patients notamment transplantés cardiaques.

L'objectif de notre étude était d'évaluer la réserve coronaire par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra CZT dans une cohorte de transplantés cardiaques et d'identifier les facteurs potentiellement modulateurs.

MATERIELS ET METHODES

Population étudiée

Cette étude est une analyse monocentrique observationnelle conduite entre mai 2017 et août 2018 sur 83 patients au sein du service de cardiologie, de médecine nucléaire et de l'unité de transplantation d'organes du centre hospitalo-universitaire de Toulouse.

Les patients inclus devaient être majeurs et avoir bénéficié d'une transplantation cardiaque quelle que soit l'ancienneté. Les critères d'exclusion étaient la survenue d'un syndrome coronarien aigu dans le mois précédent la mesure de la réserve coronaire, un angor instable ou une insuffisance cardiaque clinique.

Schéma de l'étude

Les patients étaient référés au centre hospitalier dans le cadre du suivi habituel des patients transplantés cardiaques. Une scintigraphie avec mesure de la réserve coronaire (acquisitions dynamiques de la perfusion coronaire au repos et au décours d'une vasodilatation maximale sur gamma-caméra CZT) a été couplée aux examens standards sans interférer sur le suivi.

Ont été colligés :

- Les données épidémiologiques classiques : sexe, âge, âge du greffon correspondant à l'âge du receveur auquel s'ajoute la durée entre la transplantation cardiaque et la réalisation de la scintigraphie, index de masse corporelle, facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, obésité), étiologie de la cardiopathie préexistante, présence d'une assistance monoventriculaire gauche de longue durée avant la transplantation,

- Les données issues du bilan pré transplantation à savoir : statut virologique concernant le cytomégalovirus (CMV), niveau des résistances artérielles pulmonaires en unités Wood,
- Les données concernant l'inscription sur liste de transplantation : date d'inscription sur liste fournie par le site de l'Agence de Biomédecine, délai d'attente sur liste, mode d'attribution du greffon (sans priorité, priorité régionale, Super Urgence 1 et 2),
- Le statut hémodynamique au moment de la transplantation avec la présence ou non d'un choc cardiogénique et la nécessité d'une assistance circulatoire de courte durée par assistance extracorporelle,
- Les données concernant l'intervention chirurgicale : date de la greffe, temps d'ischémie et temps de circulation extracorporelle,
- Les données concernant le donneur fournies par le site de l'Agence de Biomédecine : sexe, âge, index de masse corporelle, facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, obésité), cause du décès (anoxie, suicide, vasculaire non traumatique ou traumatique) avec ou non la survenue d'un arrêt cardiaque, nombre de jours en réanimation, statut virologique vis-à-vis du CMV,
- Les données concernant la période péri opératoire : nombre de jours en réanimation, recours à une assistance circulatoire de courte durée par assistance extracorporelle avec sa durée, recours aux amines de type noradrénaline ou dobutamine, recours à une dialyse avec sa durée, reprise chirurgicale, pic de troponine sérique avec son délai en jours par rapport à la transplantation, le résultat du *crossmatch* et la présence d'anticorps anti *Human Leukocytes Angiten (HLA)* du donneur, la survenue d'une dysfonction primaire du greffon droite ou gauche, retenue sur les critères de *l'International Society for Heart and Lung* Transplantation *(ISHLT)* (14)

- Les données concernant la période post-opératoire : survenue de rejets aigus cellulaires ≥ 2R selon la dernière classification de *l'ISHLT* (15), survenue d'un rejet chronique *(CAV, Cardiac Allograft Vasculopathy)* avec la classification en stade 0, 1, 2 ou 3 après réalisation d'une angiocoronarographie (16),
- Les données cliniques au moment de la réalisation de la scintigraphie avec l'évaluation fonctionnelle comprenant le stade NYHA de la dyspnée, la distance parcourue en mètres pendant 6 minutes, le pic de de consommation d'oxygène (pic de VO_2) en mL/min/kg,
- Les paramètres biologiques au moment de la réalisation de la scintigraphie comprenant le dosage sérique du NT – pro BNP en pg/dL, de la créatininémie en µmoles/L, le calcul du débit de filtration glomérulaire en mL/min selon la formule CKD-EPI, le dosage sérique du LDL cholestérol en g/L,
- Les traitements suivis au moment de la réalisation de la scintigraphie et l'existence ou non d'une exposition ancienne ou actuelle à l'Everolimus,
- Les données échographiques avec : la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) en % par la méthode du Simpson Biplan, la mesure du septum interventriculaire en diastole (SIVd) et de la paroi postérieure en diastole (PPd) en mm, de la masse myocardique ventriculaire gauche grâce à la formule de *l'American Society of Cardiology* en g/m² et de l'onde E' en cm/s.

Protocole de mesure de la réserve coronaire par gamma-caméra CZT

Tous les patients ont bénéficié d'un protocole d'acquisition dynamique d'images au repos puis après vasodilatation maximale en utilisant comme radiotraceur le ^{99m}Tc-tétrofosmine. Les patients étaient à jeun de dérivés xanthiques (café, thé, chocolat…) depuis au moins 24

heures, positionnés en décubitus dorsal sous la caméra, immobiles, sous surveillance ECG et tensionnelle (bras gauche) pendant toute la durée de l'examen.

Les acquisitions des images ont été réalisées grâce à une caméra à semi-conducteur composée de 9 détecteurs CZT individuels indépendants mobiles (D-SPECT de Spectrum Dynamics, Tel Aviv, Israël) capables de se centrer sur une région d'intérêt notamment cardiaque.

Grâce à l'acquisition dynamique, les détecteurs effectuent une séquence continue de plusieurs balayages permettant une exploration du cœur sur 180 degrés. Chaque balayage engendre dix positions sur trois secondes. Par conséquent, un *Frame* de trente secondes contiendrait des informations provenant de dix balayages. Les images dynamiques de repos et de stress sont acquises sur six minutes. Chaque *Frame* est défini comme une séquence de plusieurs images sur un temps déterminé.

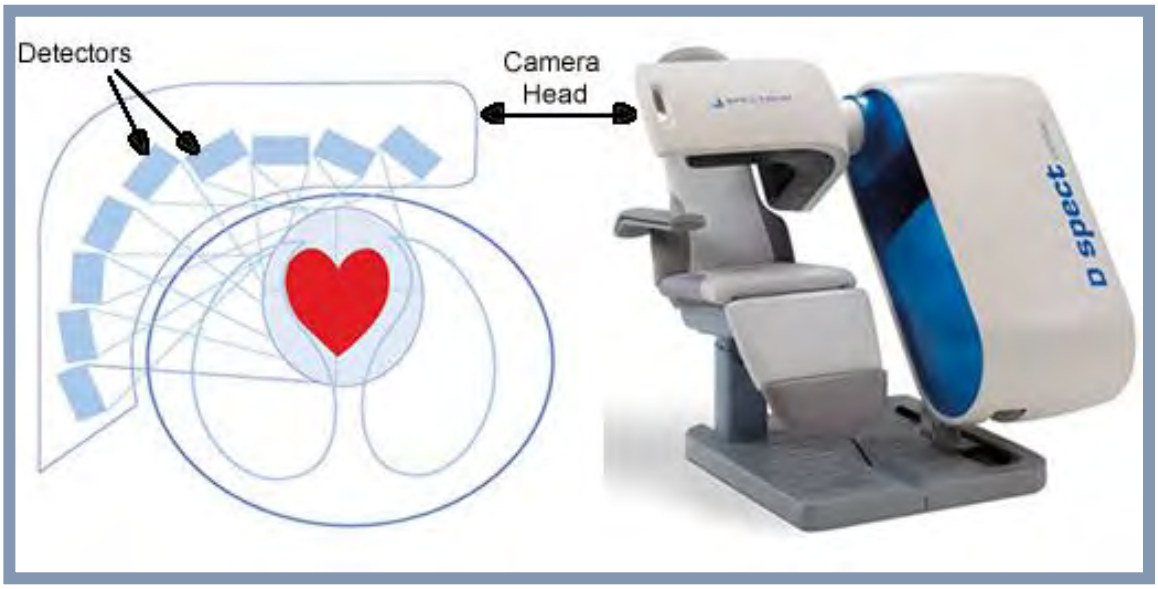

Figure A. Caméra CZT de la société Spectrum Dynamics

Pour les images de repos, un « pré-scanning » était réalisé via l'injection manuelle d'une dose de 37MBq de ^{99m}Tc-tétrofosmine afin de centrer le cœur sous la caméra. Les cathéters d'injection étaient positionnés au niveau du bras droit pour éviter toute interférence avec les détecteurs au moment de l'administration du radiotraceur. Une fois le cœur centré, le patient

devait rester immobile et une deuxième injection de 3 MBq/kg était faite à une vitesse de 1 à 2 cm^3/s grâce à un perfuseur automatique (Nemoto, Tokyo, Japan) puis flushée par 40mL de sérum salé pour assurer un effet bolus reproductible. Les acquisitions dynamiques étaient débutées immédiatement après l'injection du radiotraceur permettant d'obtenir une série d'images pendant 6 minutes.

Pour les images de stress, le stress médicamenteux était induit par l'injection de Regadenoson (400 µg) sous la caméra avec surveillance des constantes, suivie de l'injection de 9 MBq/Kg de ^{99m}Tc-tétrofosmine. Une nouvelle acquisition d'images était réalisée pendant 6 minutes.

Les acquisitions ont été reconstruites en 32 *Frame* répartis en 21 × 3 secondes, 1 × 9 secondes, 1 × 15 secondes, 1 × 21 secondes, 1 × 27 secondes et 7 × 30 secondes.

Le protocole est basé sur les travaux d'Agostini et coll. (11) protocole résumé dans la figure ci-dessous.

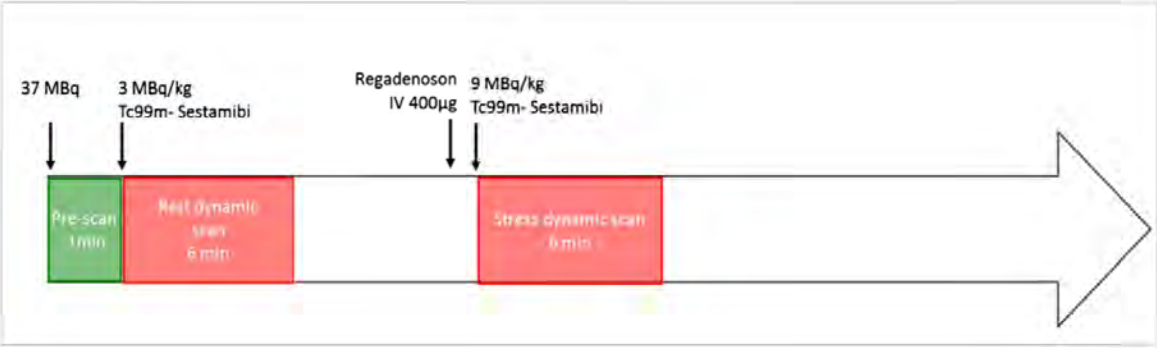

Figure B. Protocole de mesure de la réserve coronaire

Analyse des images dynamiques

Les images dynamiques obtenues correspondant aux informations de perfusion ont été analysées grâce au logiciel Corridor 4DM (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA) par deux médecins en double aveugle.

Les images provenant des différentes séquences de *Frame* ont été additionnées afin de générer une reconstruction de la surface ventriculaire gauche en vue de définir le débit de perfusion myocardique (Figure C.1).

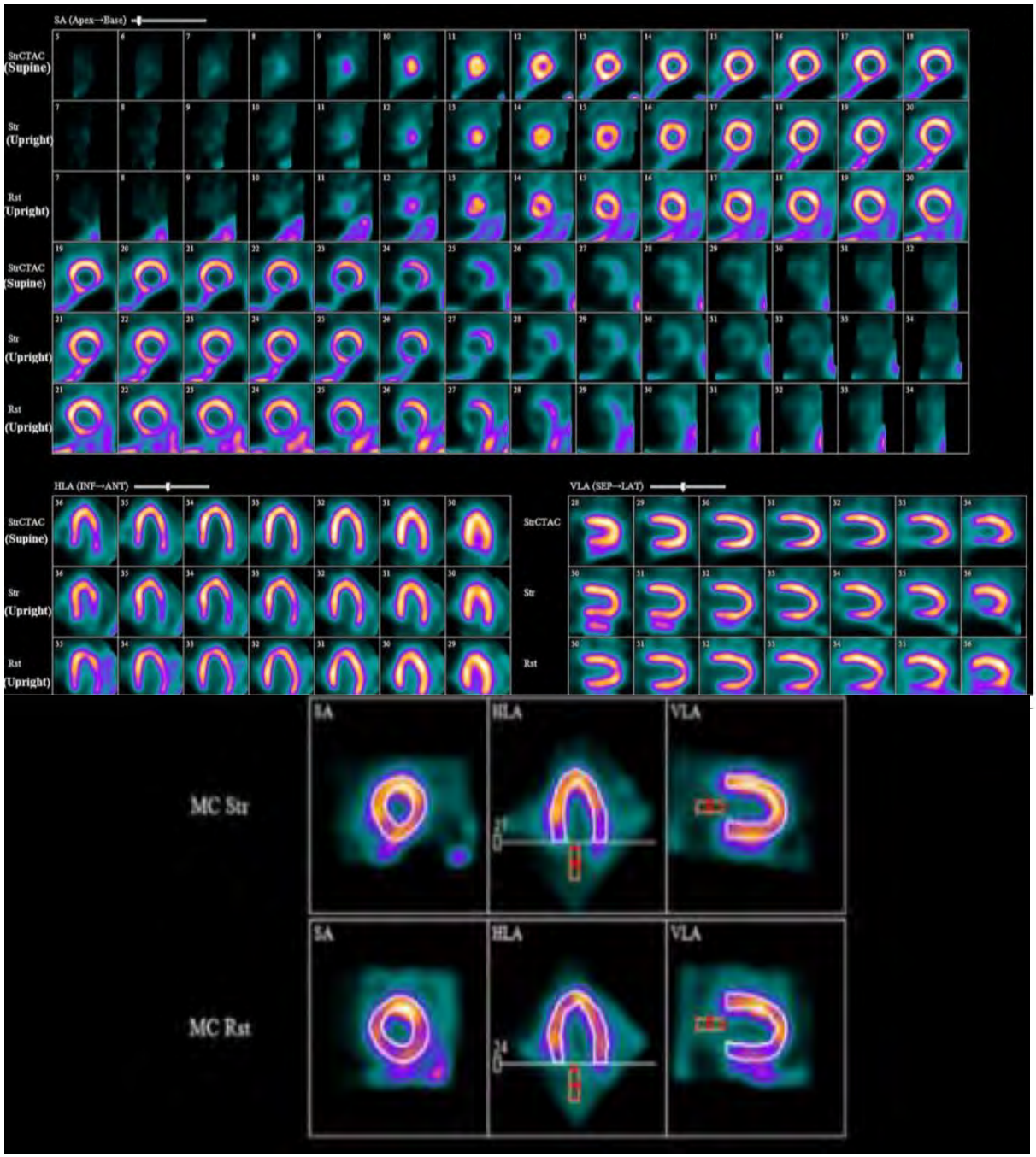

Figure C.1 Exemple de reconstruction d'acquisitions pour le traitement d'une réserve coronaire. En haut : Acquisitions des images au temps tissulaire myocardique En bas : Reconstruction du ventricule gauche. MC Str : Stress ; MC Rst : Rest

Si grâce aux détecteurs la gamma caméra est capable de détecter les rayonnements incidents émis par le radiotraceur provenant de toute la région cardiaque, elle n'a pas la capacité de pouvoir discriminer de manière temporelle le passage du bolus du radiotraceur dans la cavité ventriculaire gauche « vasculaire » du passage dans le tissu myocardique. Pour y remédier, une « *ROI* vasculaire » a été paramétrée lors du traitement des images (Figure C.2). Elle est localisée par défaut là où le bolus du radiotraceur est le plus facile à détecter c'est à dire au niveau du plan de la valve mitrale, en sachant que sa position peut varier en fonction du volume du ventricule gauche. Le plus important était d'optimiser au mieux la détection du bolus sans créer de *cross talk* avec la détection du myocarde (Figure C.3).

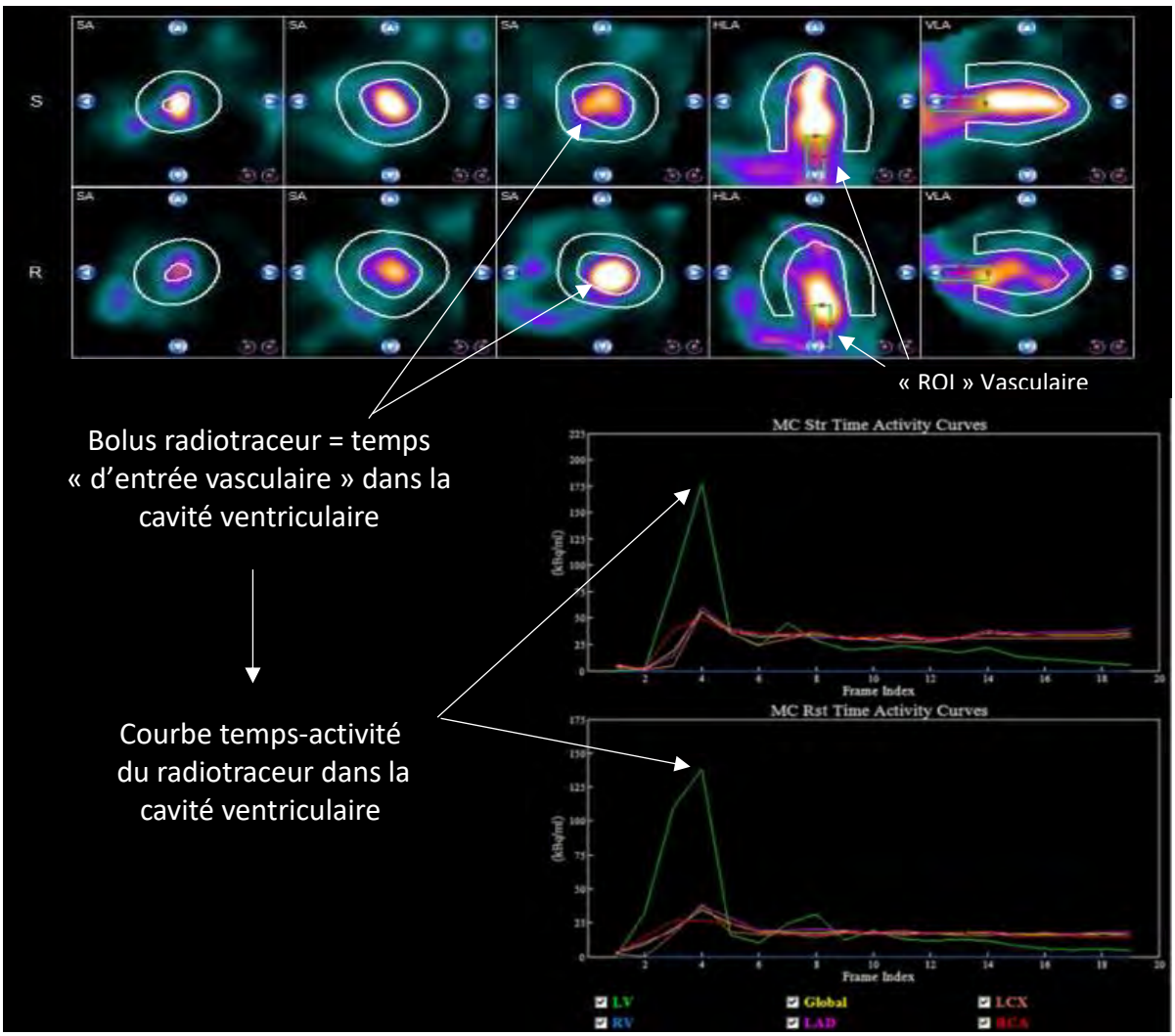

Figure C.2 Exemple de reconstruction d'acquisitions ciblée sur le bolus du radiotraceur (temps d'entrée vasculaire). En haut : acquisitions des images au temps vasculaire. En bas : courbe temps-activité du bolus du radiotraceur. R : Rest ; S : Stress

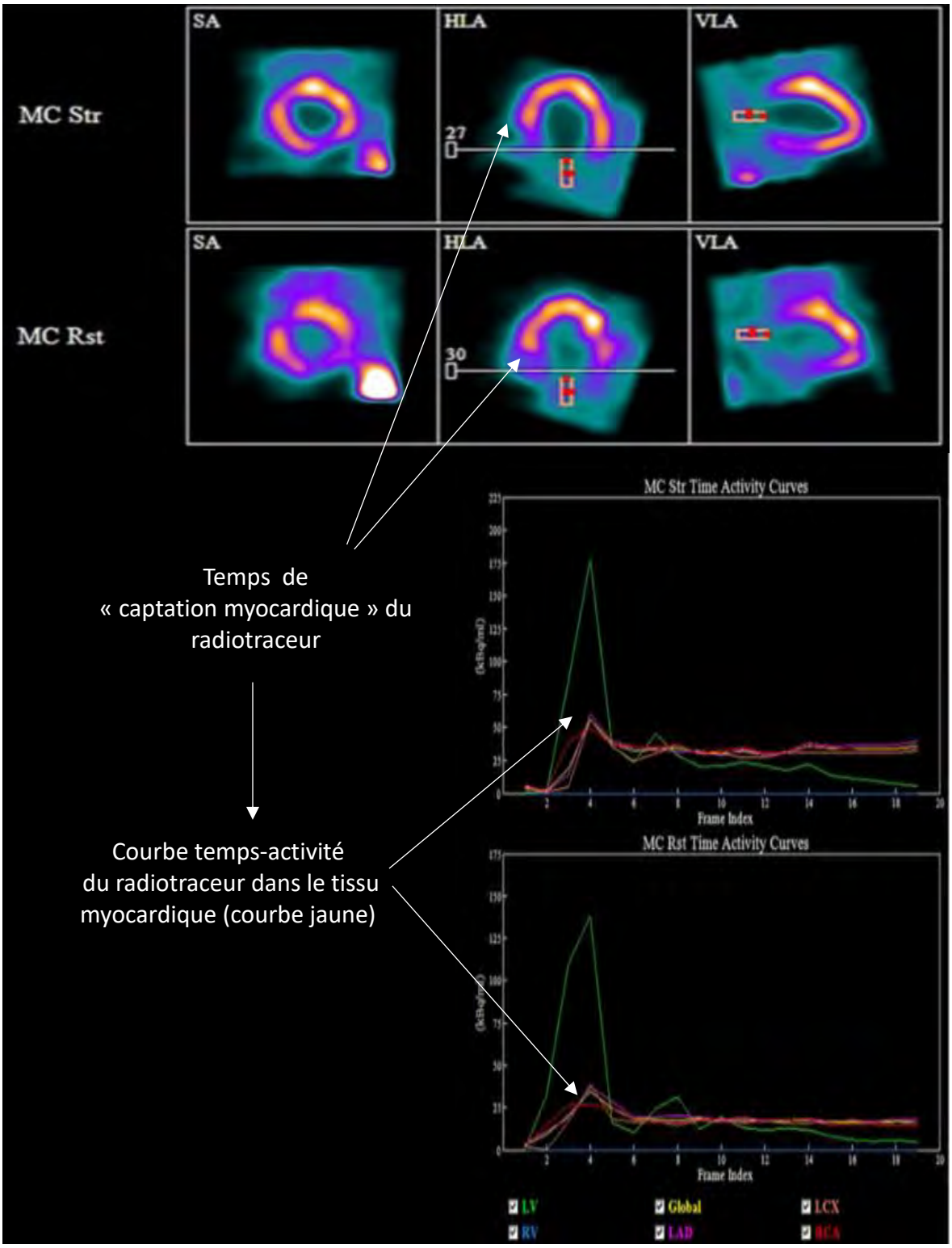

Figure C.3 Exemple de reconstruction d'acquisitions ciblées sur le tissu myocardique (temps de « captation myocardique »). En haut : acquisitions des images au temps de captation myocardique. En bas : courbe temps-activité du radiotraceur dans le tissu myocardique (courbe jaune). MC Str : Stress ; MC Rst : Rest ; R : Rest ; S : Stress

Grâce à cette « *ROI* » vasculaire ont été définis le premier temps « d'entrée vasculaire » du bolus du radio traceur dans la cavité ventriculaire gauche et le deuxième temps « de captation myocardique » tissulaire du radio traceur au sein du myocarde afin d'obtenir pour chacun les courbes temps-activité.

L'analyse des acquisitions se base sur le concept pharmacocinétique selon lequel il existe une relation par une équation différentielle entre la concentration du radiotraceur dans le secteur circulant V et celle dans le myocyte M (Figure D).

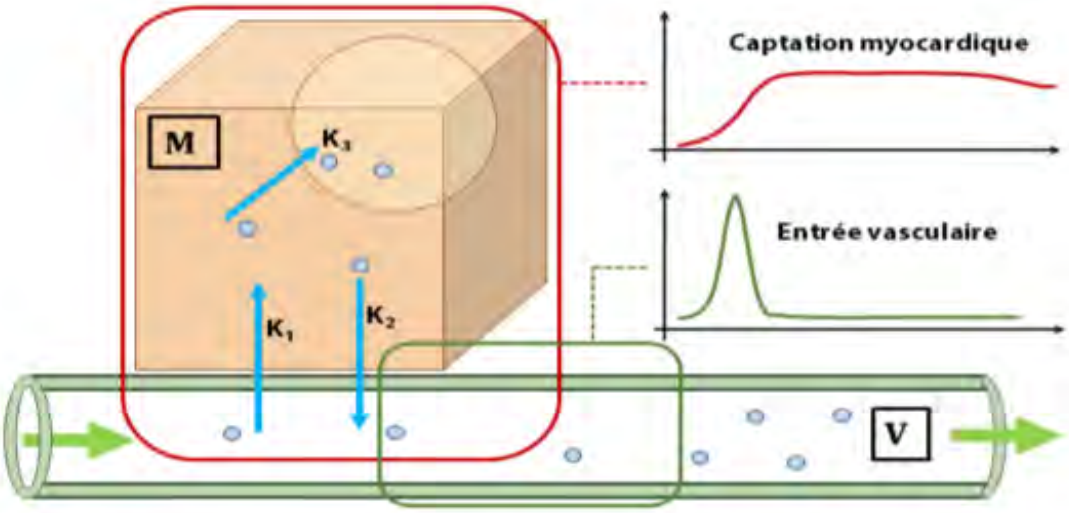

Figure D. Représentation schématique des échanges de radiotraceur entre le secteur circulant V et les myocytes M. K1 constante d'échange de captation, K2 de lavage et K3 de stockage dans les mitochondries. *(Empruntée à F. Ben Bouallègue ; Actualités en cardiologie isotopique : Applications des nouvelles caméras CZT)*

Cette relation est paramétrée par un ensemble de constantes d'échange modélisant la captation (K1) et le lavage (K2) du radiopharmaceutique, voire son stockage dans les mitochondries (K3). La constante K1 est directement liée au débit de perfusion myocardique (17). Les caméras CZT sont un outil idéal pour réaliser de l'imagerie dynamique afin d'extraire des courbes temps-activité décrivant l'évolution des concentrations dans les compartiments

d'intérêt (« entrée vasculaire » et « captation myocardique ») fournissant, après résolution du modèle pharmacocinétique, le débit de perfusion myocardique en mL/min/g qui est directement proportionnel à l'intensité du signal (Figure E).

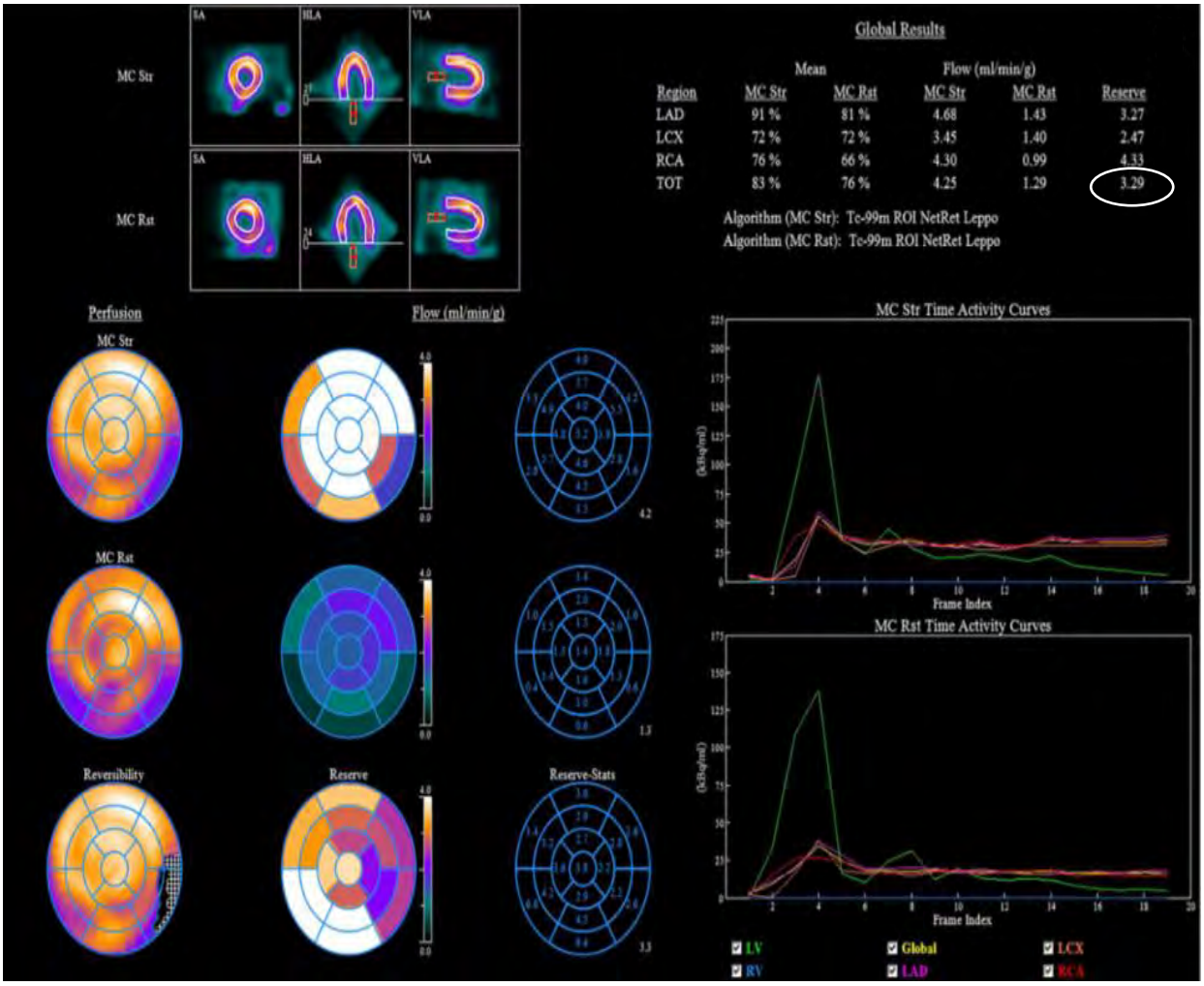

Figure E. Données obtenues à partir du traitement d'une réserve coronaire. MC Str : Stress ; MC Rst : Rest ; R : Rest ; S : Stress

Critères de jugement clinique et suivi

Le suivi a été réalisé au décours du mois d'août 2018. Le critère composite était l'apparition d'une insuffisance cardiaque, défini par la dégradation du stade de dyspnée NYHA et/ou la majoration d'au moins 10% du taux sérique de NT-pro BNP et/ou la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche de plus de 10%.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT (version 2018.5 52447) et SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Les variables continues ont été exprimées en moyennes plus ou moins écart type. Les biomarqueurs ne suivant pas une distribution normale ont été exprimés en médianes avec les valeurs minimales et maximales de l'effectif. Les variables nominales ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Pour les variables qualitatives, le test exact de Fisher a été utilisé. Les variables quantitatives ont été comparées par les tests de Mann Whitney. La recherche d'une corrélation a été réalisée avec un test de Spearman et exprimée par le coefficient de corrélation r. Ce coefficient varie entre -1 et +1. Son interprétation est la suivante : si r est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre X et Y ; si r est proche de -1, il existe une forte relation linéaire négative entre X et Y ; si r est proche de 1, il existe une forte relation linéaire positive entre X et Y.

Un résultat est considéré comme significatif si $p < 0,05$. Le seuil de 5% a été retenu pour le risque alpha, pour conclure à une association significative.

RESULTATS

Description de la population

Un total de 83 patients transplantés cardiaques a été inclus dans cette étude. Les principales caractéristiques de la population ont été rapportées dans le Tableau 1.

L'âge moyen de la population était de 53±15 ans et 64 (77%) patients étaient des hommes. Concernant le type de cardiopathie préexistante avant la greffe cardiaque, deux étiologies étaient majoritaires, à savoir l'origine ischémique et la cardiomyopathie dilatée non toxique pour n=30 (36%) patients dans les deux cas. Sur l'ensemble de la population, 31 (37%) patients avaient plus de trois facteurs de risque cardiovasculaire.

La valeur moyenne des RAP chez les patients avant la greffe était de 2,2±1,2 UW.

La valeur médiane d'attente sur liste de transplantation cardiaque était de 20 jours [0 – 1200 jours]. Quarante-deux patients (51%) étaient en choc cardiogénique au moment de la greffe dont 6 (7%) sous assistance extracorporelle justifiant que 61% (n=50) des greffons ont été attribués en mode super-urgence.

Après la transplantation, 6 patients (7%) ont présenté une dysfonction primaire du greffon et 21 patients (25%) ont présenté au moins un rejet aigu cellulaire de type ≥2R.

(n=83)	Valeurs
Homme, n (%)	64 (77)
Age, années	53±15
Age du greffon, années	44±15
IMC, kg/m²	25±4
Etiologies de la cardiopathie initiale, n (%)	
Cardiopathie ischémique	30 (36)
Cardiomyopathie dilatée non toxique	30 (36)
Cardiomyopathie dilatée toxique	9 (11)
Cardiomyopathie hypertrophique	5 (6)
DAVD	4 (5)
Myocardite	3 (4)
Cardiopathie valvulaire	1 (1)
Non compaction du ventricule gauche	1 (1)
Facteurs de risques cardiovasculaire, n (%)	
IMC ≥ 30, kg/m²	11 (13)
Diabète	19 (23)
Hypertension artérielle	40 (48)
Dyslipidémie	62 (74)
Tabagisme	47 (57)
Tabagisme actif	11 (13)
Tabagisme sevré	36 (43)
≥3 Facteurs de risque	48 (57)
Délai sur liste d'attente de greffe, jours	20 |0-1200]
Délai entre la TC et la mesure de la réserve coronaire, années	6,3±6,8
▪ **Au moment de la transplantation**	
Mode d'attribution du greffon, n (%)	
Sans priorité	15 (18)
Priorité régionale	18 (21)
SU (1+2)	50 (61)
Assistance mono ventriculaire gauche pré TC, n (%)	9 (11)
Choc cardiogénique, n (%)	42 (51)
Assistance extracorporelle, n (%)	6 (7)
RAP, UW	2,2±1,2
▪ **En post transplantation**	
Rejet aigu cellulaire ≥2R, n (%)	21 (25)
1 rejet	14 (17)
2 rejets	6 (7)
3 rejets	1 (1)

Maladie CMV, n (%)	4 (5)
CMV D+/R- ou CMV D+/R-, n (%)	39 (47)
CMV D+/R+, n (%)	28 (34)
Ac anti HLA du donneur, n (%)	6 (7)
Exposition Everolimus, n (%)	18 (22)
▪ **Au moment de la mesure de la réserve coronaire**	
Dyspnée NYHA 1, n (%)	69 (83)
Dyspnée NYHA 2, n (%)	14 (17)
Pic de VO_2, mL/min/kg, n (%)	15±4
Test de marche de 6 minutes, mètres	470±115
NT - pro BNP, pg/mL	501 [17-13541]
LDL cholestérol, g/L	1,1 [1,3-2,3]
Angiocoronarographie, n (%)	63 (76)
Anormale	14 (22)
Statut CAV	
CAV 1	11 (13)
CAV 2	2 (2)
CAV 3	1 (1)
Angioplastie percutanée	3 (4)
DFG selon CKD EPI, mL/min	57±24
DFG ≥ 60, n (%)	29 (35)
DFG 45-59, n (%)	21 (24)
DFG 30-44, n (%)	19 (22)
DFG <30, n (%)	7 (8)
Dialyse, n (%)	7 (8)
FEVG, %, n (%)	61±6
FEVG ≥ 50%	74 (89)
FEVG 40-49%	9 (11)
SIVd, mm	11±2
PPd, mm	10±2
Masse myocardique selon ASE, g/m²	90±33
Onde E', cm/s	13±3

Traitements, n (%)	
Anti agrégant plaquettaire	51 (62)
β bloquant	22 (27)
Inhibiteurs du SRAA ou ARM	38 (46)
Anticoagulants oraux	7 (8)
Statine	59 (72)
Diurétique	14 (17)
Corticoïde	81 (98)
Acide mycophénolique	60 (73)
Tacrolimus	79 (95)
Everolimus	26 (31)

Tableau 1. Caractéristiques de la population
Les données sont exprimées en moyenne et écart-type ou en valeur et pourcentage ou en médiane [valeur minimale – valeur maximale].
ARM : Antagoniste des Récepteurs aux minéralocorticoïdes ; CAV : Cardiac Allograft Vasculopathy ; CEC : Circulation Extra Corporelle ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; IMC : indice de masse corporelle ; NYHA : New York Heart Association ; PPd : Paroi Postérieure en diastole ; RAP : Résistances Artérielles Pulmonaires ; SIVd : Septum Inter Ventriculaire en diastole ; SRRA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone ; SU : Super Urgence ; TC : Transplantation Cardiaque ; UW : Unités Wood

Données concernant la mesure de la réserve coronaire

Tous les patients ont bénéficié d'une mesure de la réserve coronaire par scintigraphie myocardique. La valeur moyenne était de 2,4±1,1. La valeur médiane était de 2,3 [0,5 – 5,2]. Trente-cinq patients ont une réserve coronaire inférieur à 2 (42,2%). Cinquante-sept pour cent des patients avaient une valeur comprise entre 1,3 et 2,6.

Les données sont rapportées sur le Tableau 2 et les Figure 1A et 1B.

	n	Minimum	Maximum	Médiane	Moyenne	Ecart-type
Réserve coronaire	83	0,5	5,2	2,3	2,4	1,1

Tableau 2. Statistiques descriptives des valeurs de la réserve coronaire

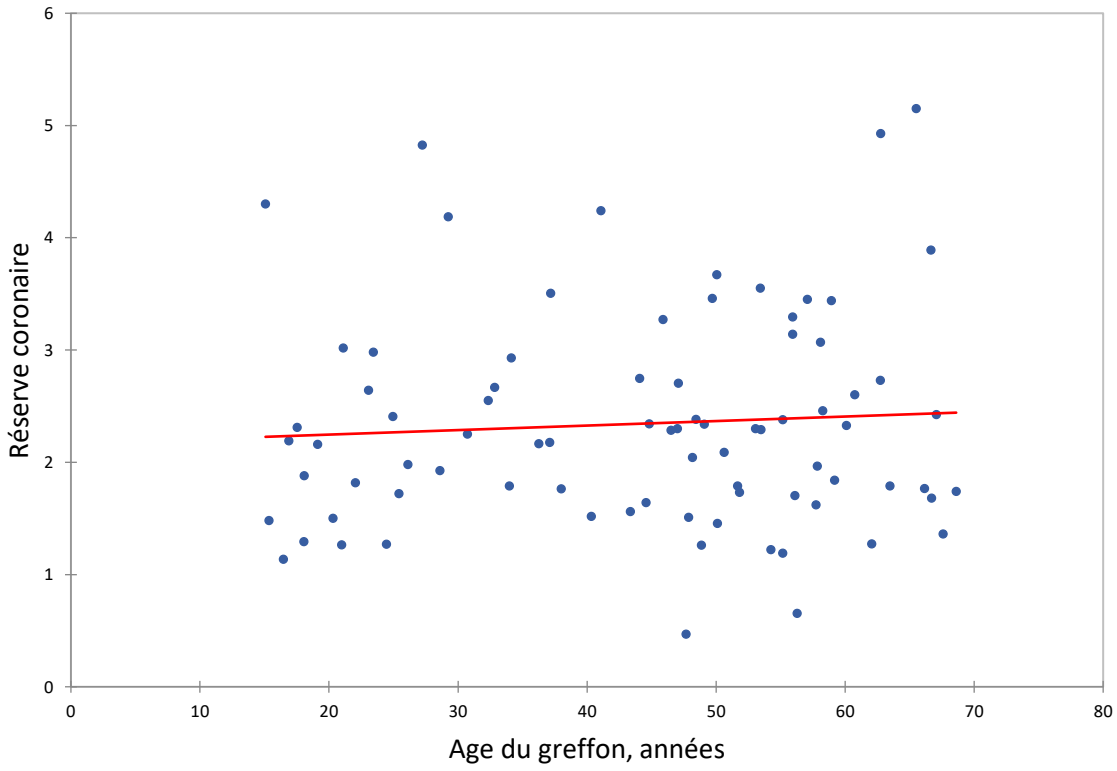

Figure 1A. Corrélation entre réserve coronaire et âge du greffon en années

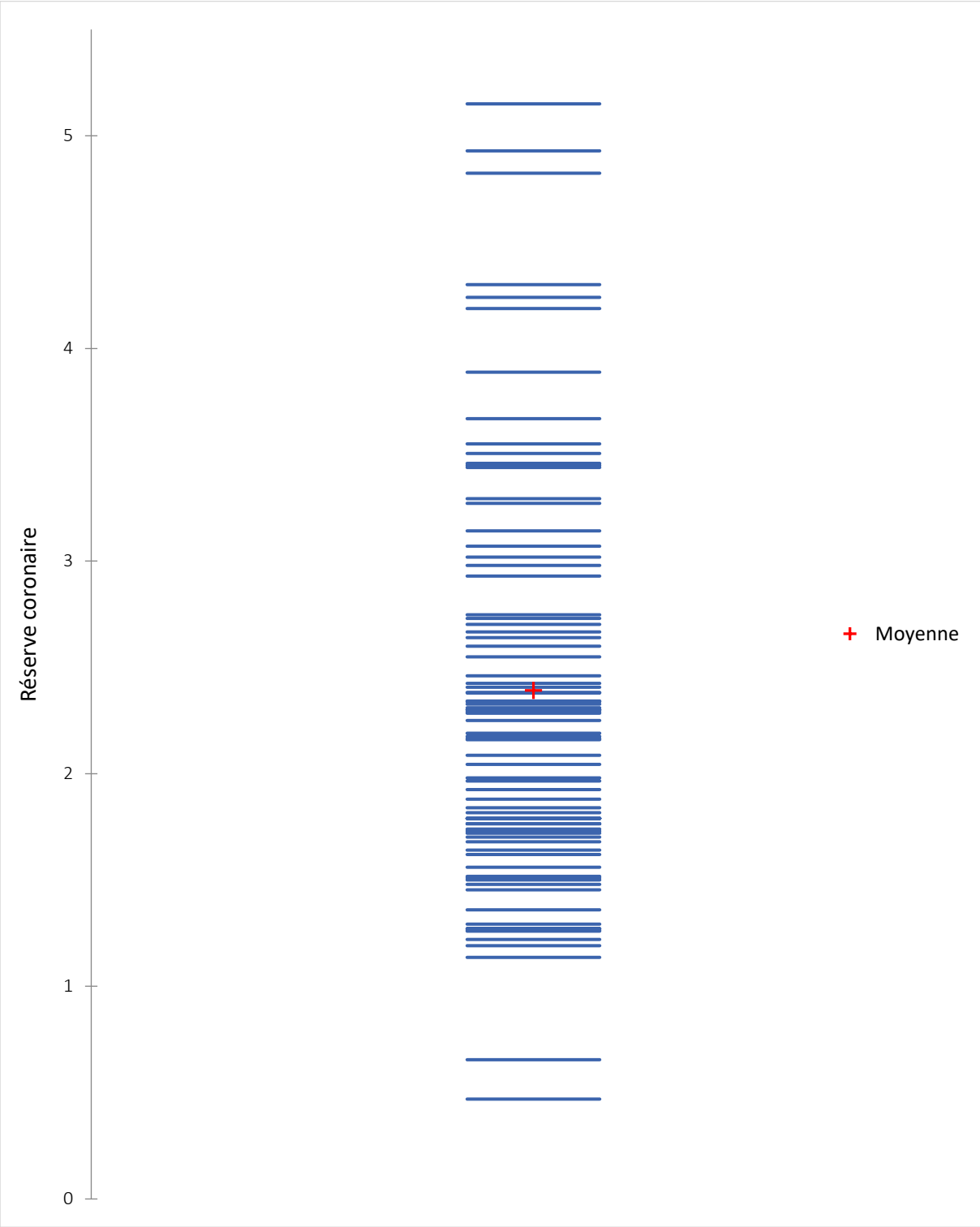

Figure 1B. Distribution en *strip plot* des valeurs de la réserve coronaire pour l'ensemble de la population

.

Impact des paramètres du donneur sur la réserve coronaire

Les différentes caractéristiques épidémiologiques et descriptives des donneurs sont répertoriées dans le Tableau 3.

L'âge du donneur et l'âge du greffon n'influençaient pas la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=0,092 ; p=0,41 et r=0,050 ; p=0,65 respectivement). La moyenne d'âge des greffons était de 38±17 ans (Tableau 4A).

Concernant les paramètres morphologiques, le *missmatch* de genre n'influençait pas la réserve coronaire (moyenne avec *missmatch* à 2,3 contre 2,6 sans *missmatch* ; p=0,33 ; Tableau 4B).

Les causes du décès : vasculaire (42%), traumatisme (41%), anoxie (8%) et suicide (7%) n'impactaient pas la réserve coronaire , pas plus que la présence d'un arrêt cardiorespiratoire (Tableau 4B).

Les facteurs de risque cardiovasculaire, qu'ils soient isolés ou associés, n'avaient pas d'impact sur la réserve coronaire (données manquantes n =8 ; Tableau 4B).

Il existait une tendance pour une corrélation inverse entre la durée du séjour en réanimation et la réserve coronaire avec une moyenne de séjour à 5±4 jours (Tableau 4A et Figure 2) : plus le séjour était long, plus la réserve coronaire était basse (coefficient de corrélation r= -0,195 ; p=0,11 ; données manquantes n = 15).

(n=83)	Valeurs
Sexe masculin, n (%)	59 (71)
Age, années	38±17
***Missmatch* genre, n (%)**	18 (22)
IMC, Kg/m²	24±4
Facteurs de risque cardiovasculaire, n (%)	
IMC ≥30, kg/m²	8 (10)
Diabète	1 (1)
Hypertension artérielle	11 (13)
Dyslipidémie	0 (0)
Tabagisme actif ou sevré	9 (11)
≥3 facteurs de risque	1 (1)
Causes du décès, n (%)	
Anoxie	7 (8)
Traumatisme	35 (42)
Vasculaire	34 (41)
Suicide	6 (7)
Décès avec ACR, n (%)	13 (16)
Nombre de jours en réanimation	5±4
Angiocoronarographie, n (%)	13 (16)
Normale	10 (77)
FEVG, %	64±6

Tableau 3. Caractéristiques des donneurs
Les données sont exprimées en moyenne et écart-type ou en valeur et pourcentage ;
ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire ; FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche ; IMC : Indice de Masse Corporelle

	Coefficient de corrélation r	IC 95%	p value
Age du greffon, années	0,050	[-0,169; -,0,264]	0,66
Age du donneur, années	0,092	[-0,128; -,0,304]	0,41
IMC, Kg/m²	-0,002	[-0,220; -,0,217]	0,99
Nombre de jours en réanimation	**-0,195**	**[-0,416; 0,048]**	**0,11**

Tableau 4A. Corrélation entre réserve coronaire et paramètres du donneur
IMC : Indice de Masse Corporelle

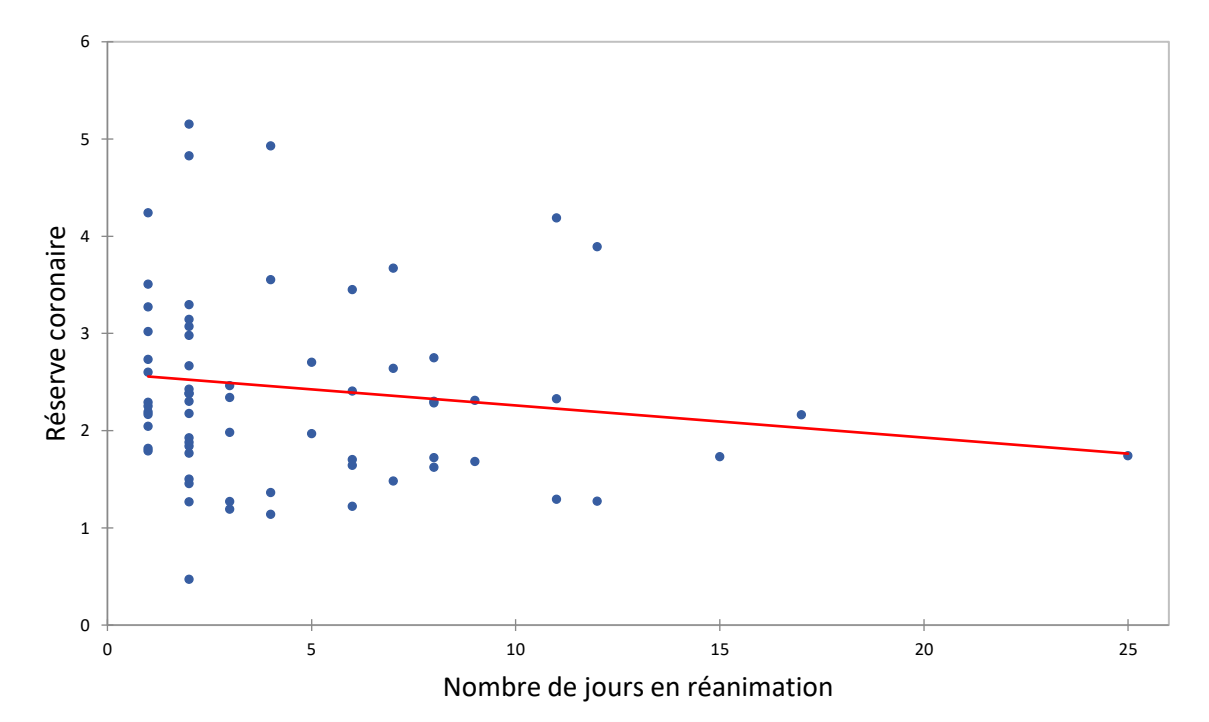

Figure 2. Corrélation entre réserve coronaire et nombre de jours en réanimation

	n	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type	p value
***Missmatch* genre**	18	1,3	5,2	2,6	1,1	0,33
Anoxie	7	1,1	5,2	2,4	1,5	0,63
Traumatisme	34	0,5	4,9	2,5	1,5	0,82
Vasculaire	35	0,7	4,3	2,3	0,8	0,72
Suicide	6	1,3	3,5	2,1	0,9	0,55
ACR	13	1,1	5,2	2,5	1,2	0,98
0 FDRCV	44	0,5	4,9	2,4	1,1	1
1 FDRCV	21	1,3	4,2	2,3	0,9	0,60
2 FDRCV	9	1,2	3,7	2,5	0,9	0,64
3 FDRCV	1	5,2	5,2	5,2	0	
Tabagisme actif ou sevré	9	1,2	4,2	2,6	1,1	0,69
Hypertension artérielle	11	0,5	5,2	2,4	1,1	0,86
Diabète	1	5,2	5,2	5,2	0	
IMC ≥30 kg/m²	8	1,6	3,7	2,5	0,7	0,34

Tableau 4B. Comparaison entre réserve coronaire et paramètres du donneur
Les valeurs présentées sont celles répondant à la condition et ont été comparées à celles n'y répondant pas ;
ACR : Arrêt Cardiorespiratoire ; FDRCV : Facteur De Risque Cardiovasculaire ; IMC : Indice de Masse Corporelle

Impact des paramètres relatifs à l'intervention et à la période péri-opératoire sur la réserve coronaire

Les différentes caractéristiques descriptives sont répertoriées dans le tableau 5.

A la différence de l'analyse pour le donneur, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la durée du séjour en réanimation et la réserve coronaire (coefficient de corrélation = -0,056; p=0,64 ; données manquantes n = 11 ; Tableau 6A).

L'instauration d'une dialyse pendant la période de réanimation n'influençait pas la réserve coronaire (Tableau 6B).

Le recours à une assistance extracorporelle en post-transplantation cardiaque influençait de manière négative la réserve coronaire (moyenne à 2,1 chez les patients ayant bénéficié d'une assistance extra corporelle contre 2,5 chez ceux n'ayant pas bénéficié d'assistance corporelle ; p=0,08 ; données manquantes n=20). Dans le sous-groupe des patients dont l'ancienneté de la transplantation est inférieure à 24 mois, la tendance s'accentuait et devenait significative (moyenne chez les patients ayant bénéficié d'une assistance extra corporelle à 1,5 contre 2,5 chez ceux n'ayant pas bénéficié d'assistance corporelle ; p=0,041 ; Tableau 6B et Figure 3A). Les caractéristiques de la sous population sont répertoriées en Annexes (Figure 1', 2' et 3').

Il existait une association négative entre la survenue d'une dysfonction primaire du greffon et la réserve coronaire (moyenne à 1,6 chez les patients ayant présenté une dysfonction primaire du greffon contre 2,5 chez ceux indemnes de dysfonction primaire ; p=0,03 ; Tableau 6B et Figure 4). Les temps d'ischémie froide du greffon et de CEC (données manquantes n=30) n'influençaient pas sur la réserve coronaire (Tableau 6A).

	Valeurs
Nombre de jours en réanimation	21±12
Dialyse pendant la période de réanimation, n (%)	17 (21)
Nombre de jours sous dialyse	19±23
Assistance extracorporelle, n (%)	15 (18)
Nombre de jours sous assistance corporelle	18±4
Noradrénaline, n (%)	48 (58)
Dobutamine, n (%)	10 (12)
Pic troponine US, ng/mL	3214 [634 - 26678]
Délai d'apparition du pic par rapport à la TC, jour	0
Dysfonction primaire du greffon, n (%)	6 (7)
Reprise chirurgicale, n (%)	14 (17)
Temps d'ischémie, minutes	205±60
Temps de CEC, minutes	180±40

Tableau 5. Caractéristiques des données concernant la période péri opératoire
Les données sont exprimées en moyenne et écart-type ou en valeur et pourcentage ou en médiane [valeur minimale – valeur maximale] ;
CEC : Circulation Extra Corporelle ; TC : Transplantation Cardiaque

	Coefficient de corrélation r	IC 95%	p value
Nombre de jours en réanimation	-0,056	[-0,284; 0,642]	0,64
Nombre de jours sous dialyse	-0,163	[-0,641; 0,406]	0,58
Nombre de jours sous dialyse chez les TC <24 mois	-0,500	[-0,695; 0,726]	0,45
Pic de troponine, ng/mL	-0,070	[-0,346; 0,229]	0,65
Temps d'ischémie, minutes	-0,070	[-0,287; 0,156]	0,55
Temps de CEC, minutes	0,007	[-0,264; 0,276]	0,96

Tableau 6A. Corrélation entre réserve coronaire et paramètres de de l'intervention
CEC : Circulation Extra Corporelle ; TC : Transplantation Cardiaque

	n	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type	p value
Dialyse pendant le séjour en réanimation	17	11	4,9	2,4	1,04	0,61
Assistance extracorporelle pendant le séjour en réanimation	**15**	**1,1**	**3,9**	**2,1**	**0,9**	**0,08**
Assistance extracorporelle pendant le séjour en réanimation chez les TC < 24 mois	**3**	**1,1**	**2,2**	**1,5**	**0,6**	**0,041**
Noradrénaline	48	0,5	5,2	2,4	1,0	0,25
Dobutamine	10	1,3	5,2	2,4	1,6	0,28
Dysfonction primaire du greffon	**6**	**0,7**	**2,2**	**1,6**	**0,6**	**0,03**

Tableau 6B. Comparaison entre réserve coronaire et paramètres de l'intervention
Les valeurs présentées sont celles répondant à la condition et ont été comparées à celles ne répondant à la condition ;
TC : Transplantation Cardiaque

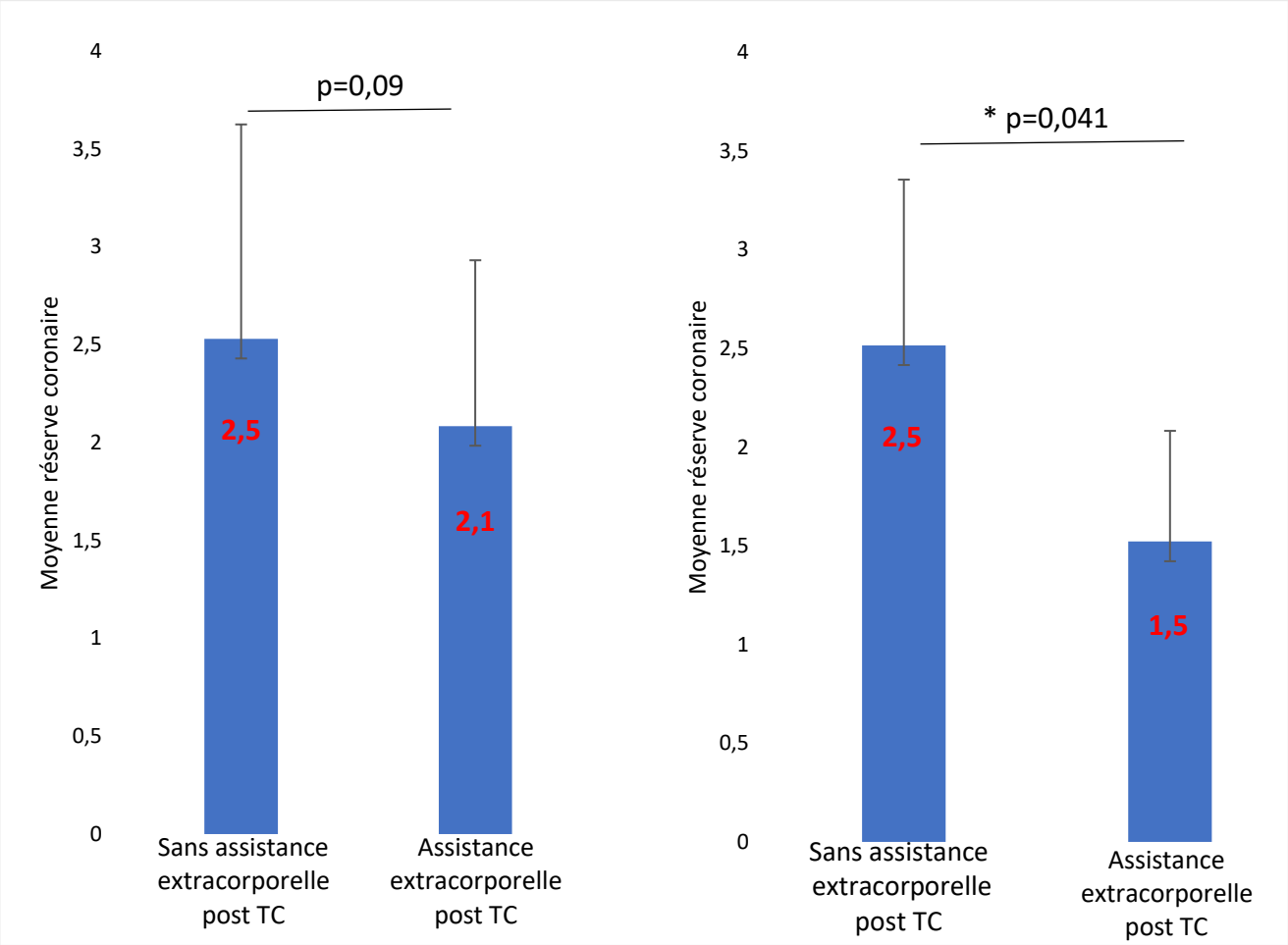

Figure 3. Comparaison des moyennes des réserves coronaires chez les patients sans assistance extracorporelle post TC et ceux ayant nécessité une assistance extracorporelle post TC dans la population totale (à gauche) et chez les TC < 24 mois (à droite)
TC : Transplantation Cardiaque

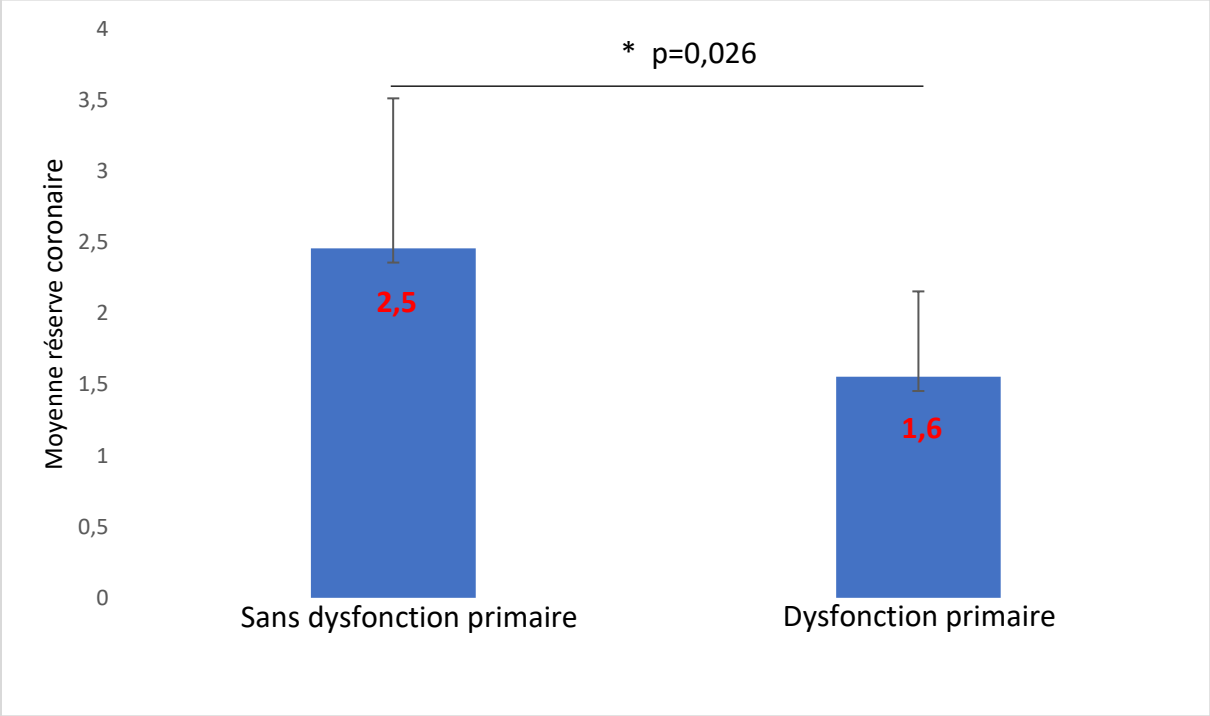

Figure 4. Comparaison des moyennes des réserves coronaires chez les patients n'ayant jamais présenté de dysfonction primaire du greffon et ceux ayant présenté une dysfonction primaire du greffon

Impact des paramètres du receveur sur la réserve coronaire

Les différentes caractéristiques épidémiologiques et descriptives des donneurs ont été précédemment exposées dans le Tableau 1.

L'âge du receveur n'influençait pas la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=0,096 ; p=0,39 ; Tableau 7A).

L'ancienneté de la cardiopathie ainsi que le nombre de jours sur liste de TC n'avaient pas d'impact sur la réserve coronaire (coefficient de corrélation r= -0,047 et -0,018 ; p=0,60 et p=0,88 respectivement ; Tableau 7A). La cause de la cardiopathie préexistante ne l'influençait pas non plus (Tableau 7B).

L'état hémodynamique avec la présence d'un choc cardiogénique avant la TC n'impactait pas la réserve coronaire (moyenne 2,4 chez les patients en choc cardiogénique contre 2,6 chez les patients stables hémodynamiquement ; p=0,93) tout comme le mode d'attribution du greffon ou la présence d'une assistance de courte durée (moyenne à 2,2 chez les patients avec assistance extracorporelle contre 2,4 chez les patients sans assistance ; p=0,47) ou de longue durée (moyenne 2,6 chez les patients avec assistance longue durée contre 2,4 sans assistance longue durée ; p=0,84 ; Tableau 7B).

Nous avons observé une tendance pour une corrélation inverse entre le niveau de RAP et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,209 p=0,09 ; données manquantes n=13 ; Tableau 7A et Figure 5).

Il n'existait pas d'association entre le statut CMV (CMV D+/R+, CMV D+/R- ; CMV D-/R+) et la réserve coronaire (moyenne à 2,4 pour les patients CMV+ contre 2,3 pour les patients CMV- ; p=0,78 ; Tableau 7B).

Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire, il n'y avait pas d'association tant sur les facteurs de risques isolés qu'associés, excepté pour le tabagisme, où se dégageait une tendance pour une association négative (moyenne à 2,3 chez les patients fumeurs contre 2,4 chez les non-fumeurs ; p=0,11 ; Tableau 7B).

Il n'y avait pas de corrélation entre le statut fonctionnel, évalué par le stade NYHA de la dyspnée, et la réserve coronaire (moyenne à 2,5 chez les patients stade NYHA 1 contre 2,4 chez les patients stade NYHA 2 p=0,87) pas plus qu'avec le pic de consommation en oxygène (coefficient de corrélation r=0,005 ; p=0,69 ; Tableau 7A).

Concernant les paramètres biologiques, il existait une corrélation inverse entre le taux sérique de NT-pro BNP et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r= -0,295 ; p=0,01). Dans le sous-groupe des patients dont l'ancienneté de la transplantation est inférieure à 24 mois, la

corrélation s'accentuait (coefficient de corrélation r= -0,457 ; p=0,026 ; Tableau 7A et Figure 6). Il existait une corrélation positive entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=0,230 ; p=0,046). Nous avons retrouvé une tendance pour une corrélation inverse entre le taux de créatinine sérique et la mesure de la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,181 ; p=0,12). Il n'existait pas d'impact de la mise en dialyse chronique sur la réserve coronaire (Tableau 7A et figure 7).

En ce qui concerne le rejet chronique vasculaire, deux tendances ont été observées. La première tendance avec une différence significative entre l'absence de rejet chronique vasculaire (stade CAV 0) et le stade CAV 1 (moyenne pour le stade CAV 0 à 2,3 contre 3,1 pour le stade CAV 1 ; p=0,022). Pour les stades 2 et 3, une deuxième tendance à la diminution a été observée (moyenne pour le stade CAV 2 à 1,7 contre 2,3 pour le stade CAV 0 ; p=0,21 et valeur pour le CAV 3 à 0,7 contre une moyenne à 2,3 pour le stade CAV 0 ; p=0,22 ; Tableau 7B et Figure 8). Sur les 14 patients atteints de rejet chronique vasculaire, 4 ont présenté au moins un rejet cellulaire aigu, 11 avaient un greffon issu d'un donneur décédé de cause vasculaire, 4 un temps d'ischémie supérieur à 240 minutes, 5 un statut CMV positif, 1 ayant présenté une dysfonction primaire du greffon et 2 un *missmatch* de genre.

Concernant le rejet aigu cellulaire, il existait une tendance pour une association négative entre le nombre de rejets aigus cellulaires et la réserve coronaire. En cas de survenue d'un seul rejet ≥2R, nous n'avons pas retrouvé d'association. Cependant, pour la survenue de 2 rejets ≥2R, nous avons observé une tendance pour une association négative avec la réserve coronaire (moyenne à 2 pour les patients ayant présenté 2 rejets contre 2,5 pour ceux n'en ayant pas présenté ; p=0,10). Cette tendance se conservait chez les patients ayant présenté 3 rejets

(moyenne à 1,4 chez les patients ayant présenté 3 rejets contre 2,5 chez ceux n'en ayant pas présenté ; p=0,22 ; Tableau 7B et Figure 9).

Il existait la même dynamique avec une tendance pour une association négative entre la présence d'anticorps anti *HLA* du donneur et la réserve coronaire, en sachant que la totalité des patients avaient des anticorps anti *HLA* de classe I et que la moitié ont développé de nouveaux anticorps (moyenne à 1,8 chez les patient avec des anticorps anti HLA du donneur contre 2,4 chez ceux sans anticorps anti *HLA* du donneur ; p=0,093 ; Tableau 7B et Figure 10).

L'exposition à l'Everolimus n'influençait pas la réserve coronaire (Tableau 7B).

	Coefficient de corrélation r	**IC 95%**	**p value**
Age du receveur	0,096	[-0,123; -,0,305]	0,39
Délai entre début cardiopathie et TC	-0,047	[-0,270; -,0,180]	0,69
Délai entre inscription sur liste et TC	-0,018	[-0,242; -,0,209]	0,88
Niveau de RAP	**-0,209**	**[-0,416; 0,048]**	**0,09**
Test de marche 6 minutes	0,108	[-0,216; 0,410]	0,51
Test de marche 6 minutes chez TC < 24 mois	0,216	[-0,361; 0,674]	0,46
Pic de VO2	0,050	[-0,197; 0,290]	0,69
Pic de VO2 chez TC < 24 mois	0,201	[-0,270; 0,594]	0,39
NT-pro BNP sérique	**-0,295**	**[-0,496; -0,065]**	**0,011**
NT-pro BNP sérique TC < 24 mois	**-0,457**	**[-0,736; -0,043]**	**0,026**
DFG	**0,230**	**[-0,002; -0,436]**	**0,046**
Créatinine sérique	**-0,181**	**[-0,392; 0,049]**	**0,12**
LDL sérique	0,000	[-0,233; 0,234]	1
FEVG	0,066	[-0,152; 0,278]	0,55
Masse ventriculaire gauche	-0,138	[-0,348; 0,085]	0,22
E'	-0,064	[-0,283; 0,161]	0,58

Tableau 7A. Corrélation entre réserve coronaire et paramètres du receveur
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire ; FEVG : Fraction d'éjection du Ventricule Gauche
RAP : Résistances Artérielles Pulmonaires ; TC : Transplantation Cardiaque

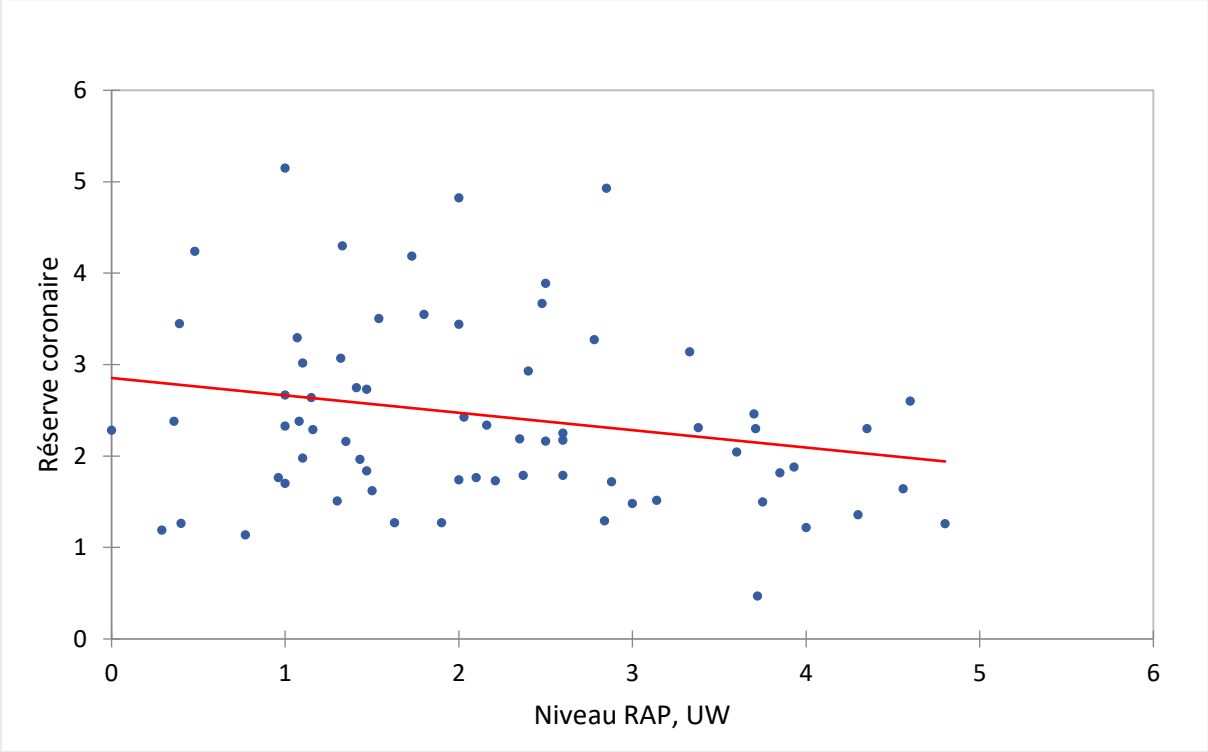

Figure 5. Corrélation entre réserve coronaire et RAP ; RAP : Résistances Artérielles Pulmonaires

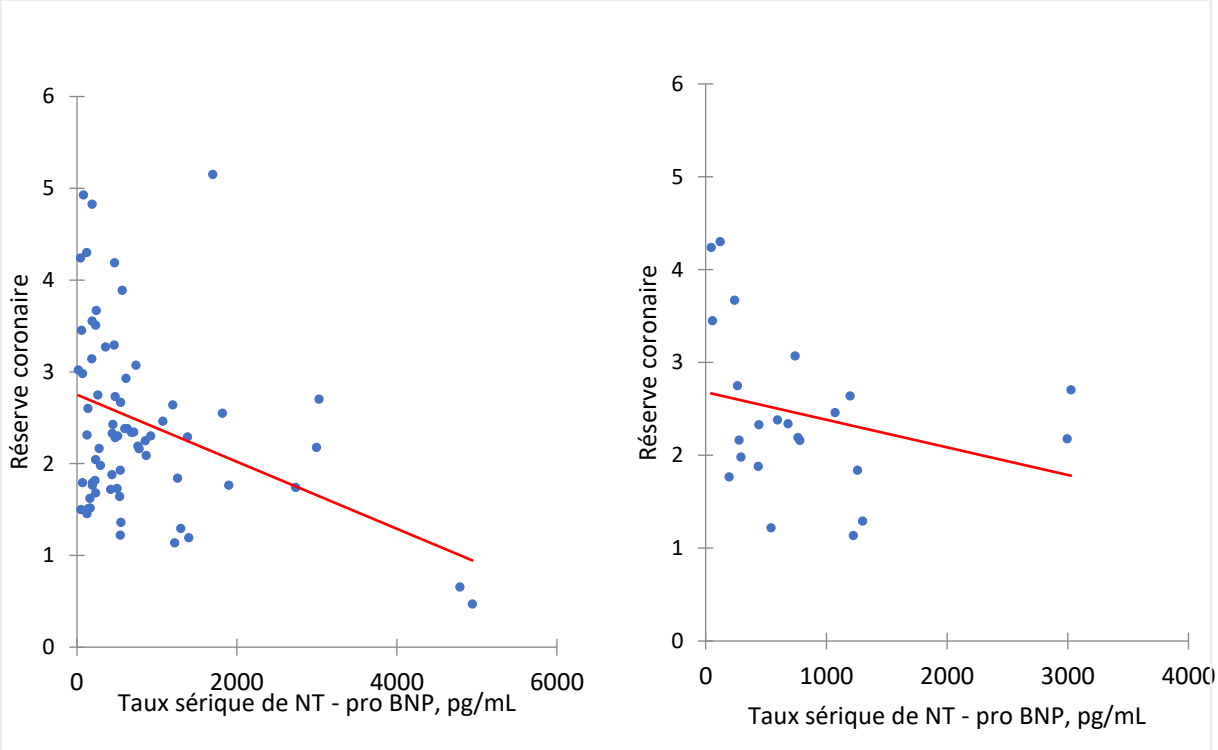

Figure 6. Corrélation entre réserve coronaire et taux sérique de NT – pro BNP (pg/mL) pour la population totale (à gauche) et la sous population de TC < 24 mois (à droite).
A noter que les valeurs > 10 000 concernant le taux sérique de NT – pro BNP (n=2 et n=1) ont été retirées afin d'obtenir une meilleure clarté du graphique

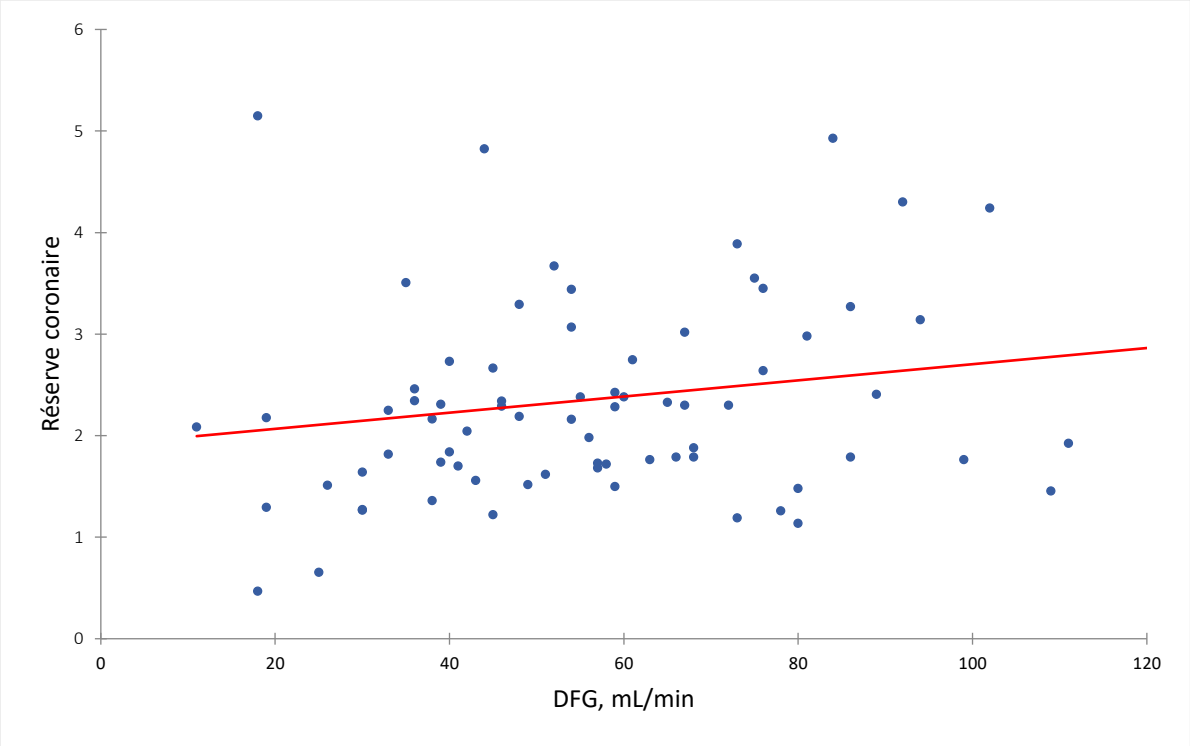

Figure 7. Corrélation entre réserve coronaire et DFG ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

	n	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type	p value
Cardiopathie ischémique	30	1, 3	5,2	2,6	1,1	0,40
Cardiomyopathie dilatée non toxique	30	0,5	4,2	2,2	1	0,43
Cardiomyopathie dilatée toxique	9	1,2	4,8	2,2	1,1	0,38
Cardiomyopathie hypertrophique	5	1,3	2,6	2,1	0,6	0,62
Dysplasie arythmogène du ventricule droit	4	1,2	4,9	3,3	1,7	0,24
Myocardite	3	1,9	3	2,3	0,6	0,89
Cardiopathie valvulaire	1	3,0	3	3,	0	
Non compaction du ventricule gauche	1	1,3	1,3	1,3	0	
Mode d'attribution						
Sans priorité	15	1,5	3,5	2,3	3,5	0,64
Priorité régionale	18	0,7	5,2	2,5	1,2	0,66
Super Urgence (SU1 + 2)	50	0,5	4,9	2,4	1,1	1,00
Assistance courte durée pré TC	6	1,2	3,9	2,2	1	0,47
Assistance longue durée pré TC	9	1,5	5,2	2,6	1,6	0,84
Choc cardiogénique pré TC	42	0,5	4,8	2,4	1	0,93
CMV D+/R+, CMV D+/R-; CMV D-/R+	53	0,5	5,2	2,4	1,2	0,78
0 Facteur de risque cardiovasculaire	4	1,7	2,8	2,4	0,5	1
1 Facteur de risque cardiovasculaire	9	1,1	4,2	2,7	1	0,60
2 Facteurs de risque cardiovasculaire	23	0,5	5,2	2,4	1,2	0,62
3 Facteurs de risque cardiovasculaire	25	1,3	4,9	2,2	0,9	0,40
4 Facteurs de risque cardiovasculaire	9	1,6	2,7	2,2	0,4	0,60
5 Facteurs de risque cardiovasculaire	13	0,5	4,8	2,8	1,5	0,96
Diabète	19	0,7	4,3	2,3	0,9	0,81
Hypertension artérielle	40	0,7	5,2	2,5	1,1	0,37
Dyslipidémie	62	0,7	5,2	2,5	1,1	0,46
Tabagisme actif ou sevré	**47**	**0,5**	5,2	**2,3**	**1,1**	**0,11**
NYHA I (New York Heart Association)	69	0,5	4,9	2,4	1,0	0,87
NYHA II (New York Heart Association)	14	0,7	5,2	2,5	1,3	0,87
Dialyse	7	1,3	4,2	2,7	0,9	0,22
Stade CAV (Cardiac Allograft Vasculopathy)						
CAV 0	49	0,5	4,9	2,3	1	1
CAV 1	**11**	**1,4**	**5,2**	**3,1**	**1,0**	**0,022**
CAV 2	**2**	**1,6**	**1,8**	**1,7**	**0,1**	**0,21**
CAV 3	**1**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0**	**0,08**
Nombre de rejets						
0	62	0,5	5,2	2,5	1,1	1
1	14	0,7	4,9	2,3	1,1	0,55
2	**6**	**1,2**	**3,9**	**2**	**1,0**	**0,10**
3	**1**	**1,4**	**1,4**	**1,4**	**0**	**0,22**
Anticorps anti *HLA* donneur +	**6**	**1,3**	**2,4**	**1,8**	**0,5**	**0,093**
Exposition Everolimus	18	1,3	4,9	2,5	1,05	0,86

Tableau 7B. Comparaison entre réserve coronaire et variables qualitatives du donneur Les valeurs présentées sont celles répondant à la condition et ont été comparées à celles ne répondant à la condition. TC : Transplantation Cardiaque.

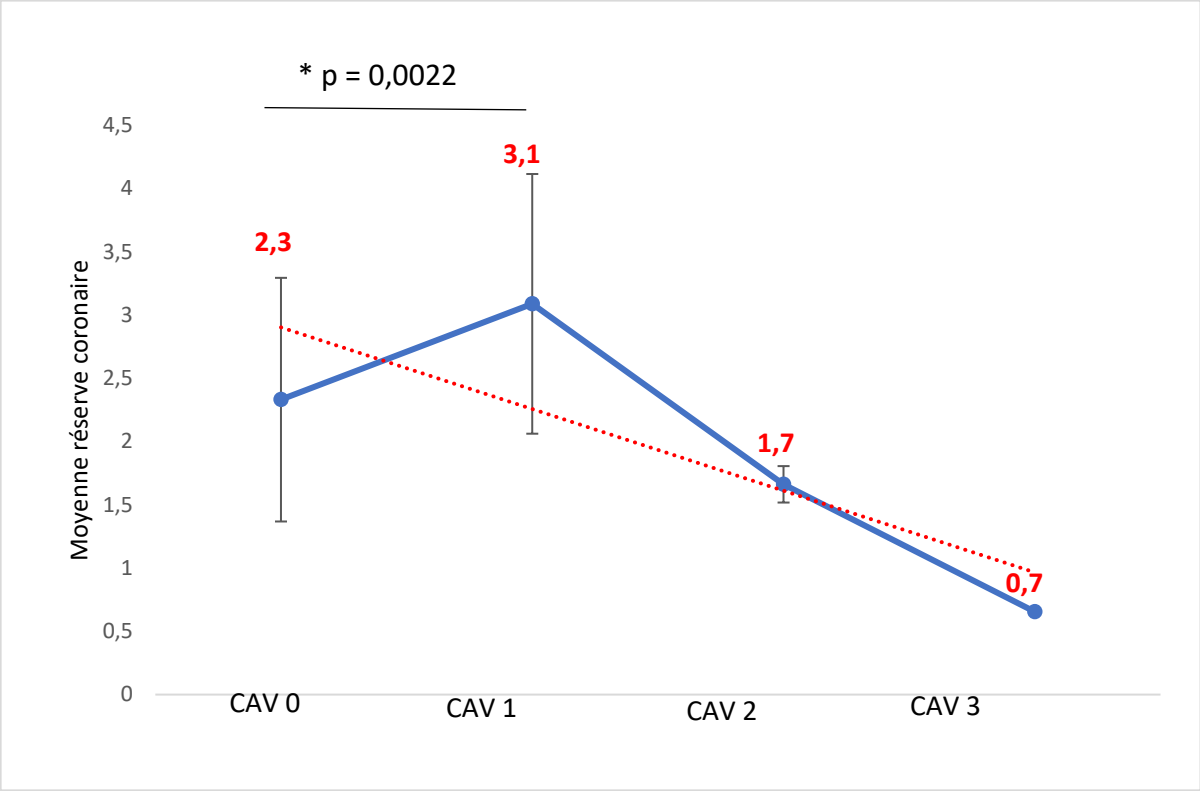

Figure 8. Comparaison des moyennes des réserves coronaires en fonction du statut CAV
CAV : Cardiac Allograft Vasculopathy

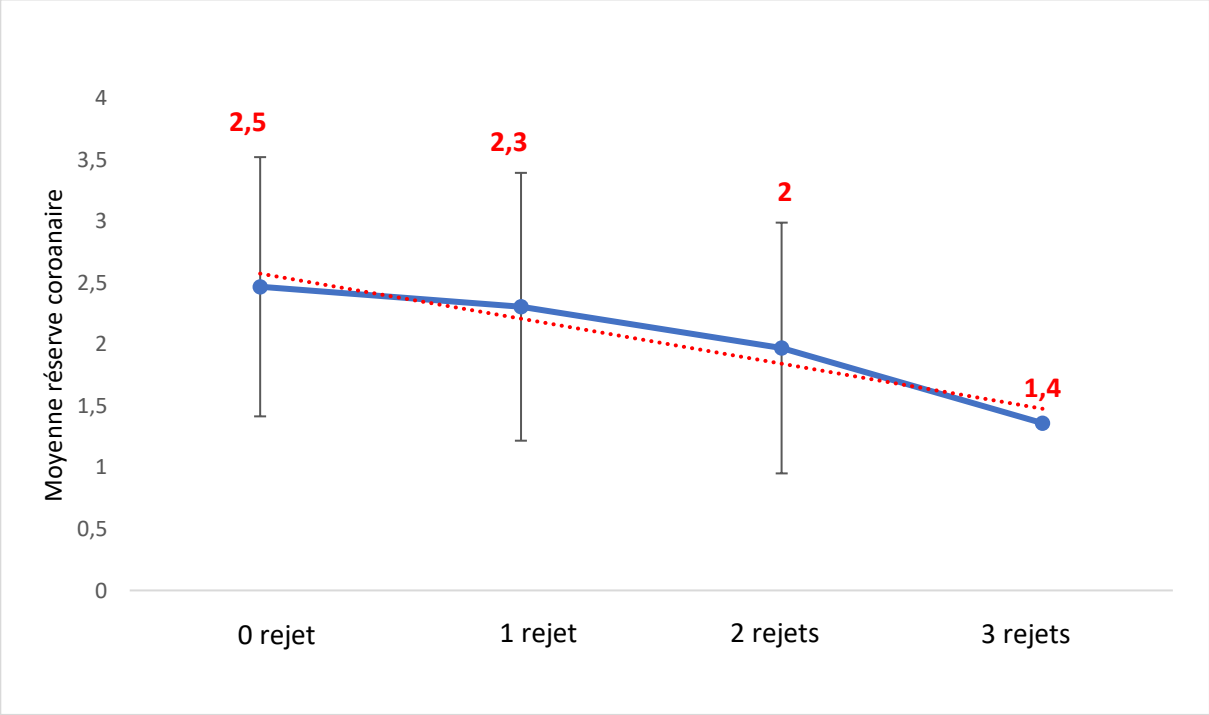

Figure 9. Comparaison des moyennes des réserves coronaires en fonction du nombre de rejets aigus cellulaires ≥ 2R

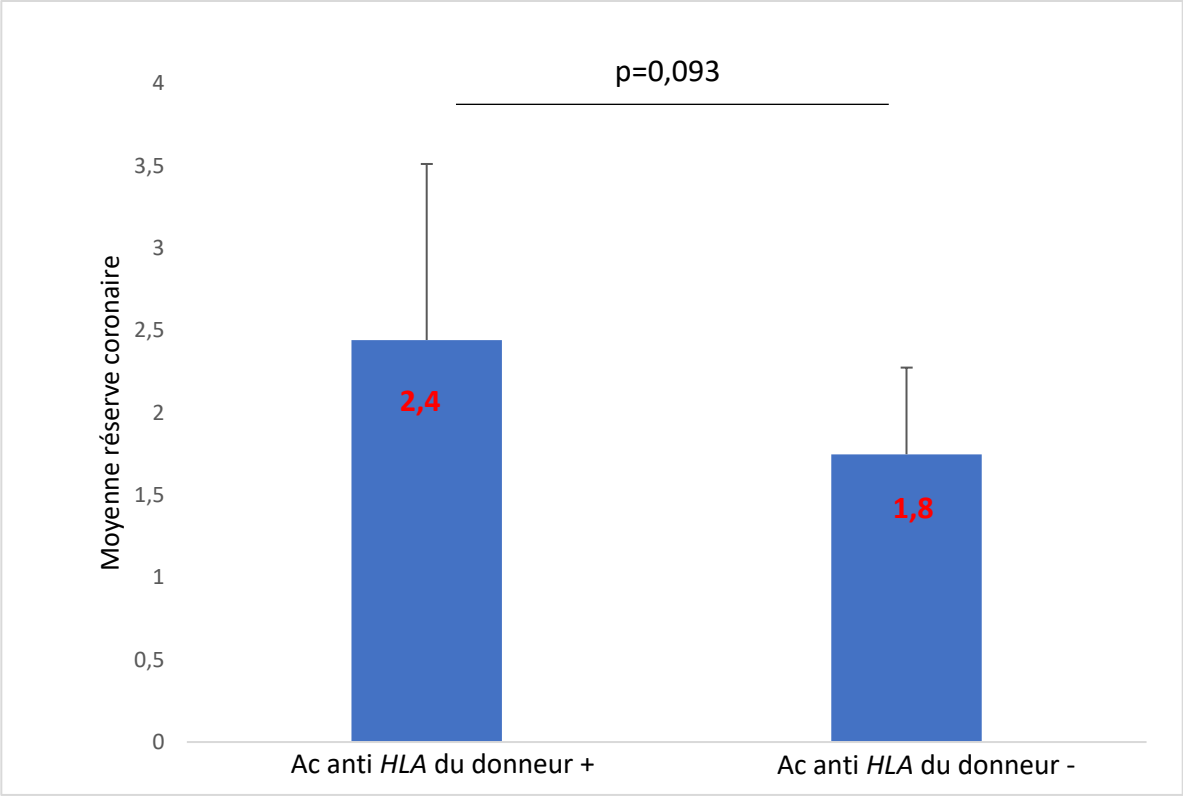

Figure 10. Comparaison des moyennes des réserves coronaires en fonction de la présence d'Ac anti *HLA* du donneur ; Ac : Anticorps ; *HLA : Human Leukocytes Antigen*

Critère composite clinique

Sur le critère « évolution du stade NYHA », le suivi a pu être établi chez 55 patients. Nous avons observé une dégradation du statut fonctionnel pour 4 patients sans association avec la valeur de la réserve coronaire initiale (moyenne 2,4 chez les patients avec une aggravation du statut NYHA contre 2,4 chez ceux ayant un statut stable ; p=0,63).

Sur le critère « évolution du NT-pro BNP », le suivi a pu être établi chez 10 patients. Nous avons observé une dégradation pour 4 patients sans corrélation avec la valeur de la réserve coronaire initiale (moyenne 2,3 chez les patients avec une aggravation du taux sérique de NT-pro BNP contre 1,7 chez ceux avec un taux stable ; p=0,48).

Sur le critère « évolution de la fraction d'éjection du ventricule gauche », le suivi a pu être établi chez 21 patients avec l'observation d'une dégradation pour 1 patient sans corrélation avec la valeur de la réserve coronaire initiale (moyenne 3,3 chez les patients avec une aggravation de la FEVG contre 2,3 chez ceux avec une FEVG stable ; p = 0,29).

Un décès est survenu au cours du suivi de cause néoplasique et infectieuse.

DISCUSSION

Au sein de notre cohorte de transplantés cardiaques, nous avons constaté que les valeurs de réserve coronaire étaient basses avec une moyenne à 2,4±1,1. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux différents paramètres qui pourraient l'influencer.

Concernant les paramètres du donneur, seul le nombre de jours en réanimation avant le prélèvement, influençait de manière négative la réserve coronaire.

Concernant les paramètres relatifs à l'intervention chirurgicale et à la période péri-opératoire, le recours à une assistance extracorporelle en post transplantation influençait de manière négative la réserve coronaire. De plus, nous avons mis en évidence une association négative entre la survenue d'une dysfonction primaire du greffon et la réserve coronaire.

Concernant les paramètres du receveur, nous avons observé une tendance à la corrélation inverse entre le niveau de RAP et la mesure de la réserve coronaire. Pour les facteurs de risque cardiovasculaire, nous avons observé une tendance pour une association négative entre le tabac et la réserve coronaire. Le rejet chronique vasculaire CAV de stade ≥2, le nombre de rejets aigus cellulaires de stade 2R et la présence d'anticorps anti *HLA* du donneur influençaient la réserve coronaire. Pour les marqueurs biologiques, il existait une corrélation inverse entre le taux sérique de NT-pro BNP et la réserve coronaire et inversement une corrélation positive entre le DFG et la réserve coronaire.

Mesure de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque par la technique d'acquisition dynamique avec gamma-caméra CZT

Avec l'avènement des nouvelles techniques en cardiologie isotopique et le développement de nouvelles caméras à semi-conducteur dédiées aux explorations cardiologiques, les progrès diagnostiques en termes de sensibilité (multipliée par 5 à 10), de résolution, de diminution d'irradiation et d'acquisition sont indéniables (18). Les nouvelles capacités d'acquisition et de reconstruction d'images dynamiques permettent l'évaluation semi quantitative du débit coronaire, jusque-là impossible avec l'imagerie statique de perfusion des gamma-caméras classiques.

Notre étude a démontré la faisabilité de l'évaluation de la réserve coronaire par gamma-caméra CZT chez le transplanté cardiaque. Grâce à son accessibilité, mesurer la réserve coronaire par scintigraphie myocardique sera un tournant dans la pratique quotidienne du clinicien. En effet, jusqu'à présent, l'évaluation de la réserve coronaire était réservée à une pratique exceptionnelle, onéreuse et peu accessible, par TEP ou IRM de perfusion.

Concernant les valeurs obtenues de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque, nous avons observé des valeurs basses en comparaison aux chiffres rapportés dans la population normale en sachant que, selon l'étude d'Ibrahim et coll. publiée en 2002, la valeur moyenne chez 14 volontaires sains est de 3,9±1,2 (19). Nos résultats sont concordants avec l'étude de Mc Ardle et coll. ayant évalué la réserve coronaire par TEP au Rubidium-82 chez 140 patients transplantés cardiaques, dont la valeur moyenne était de 2,25 (8).

En complément des travaux effectués par Murthy et coll. chez des patients non transplantés (12), il a été démontré, cette fois ci chez des patients transplantés cardiaques, qu'une valeur inférieure à 1,75 majore le risque d'évènements cardiovasculaires indépendamment de la

présence de lésions coronariennes (HR de 4,41 (IC 95% 1,53–12,73) ; p=0,006) (8). L'apport de l'évaluation de la réserve coronaire en terme pronostique est donc indéniable chez les patients transplantés cardiaques (20) (21). De plus, Tona et coll. a montré, chez 105 patients transplantés cardiaques natifs de lésions coronariennes, qu'une altération de la microcirculation avec une réserve coronaire inférieure à 2,5 entrainait un sur risque de développer une maladie vasculaire du greffon (p<0,001) tout en étant un facteur prédictif indépendant de mortalité (HR 2,5 (IC95% 1,17–5,3) ; p<0,01 (22). Ceci s'explique par l'atteinte précoce de la microcirculation qui précède l'atteinte épicardique du fait d'un processus athérosclérotique sous-jacent associé à un risque anormalement élevé de complications cardiovasculaires.

Par conséquent, l'évaluation de la réserve coronaire est un solide marqueur pronostique et prédictif de mortalité et d'évènements cardiovasculaires. Cependant, ce marqueur est dépendant de l'interaction de multiples facteurs difficilement dissociables, ce qui explique la difficulté à révéler l'association ou la corrélation entre un facteur individuel et la réserve coronaire dans notre travail. Il reste néanmoins un outil discriminant essentiel afin d'identifier les patients transplantés cardiaques à plus haut risque de morbi-mortalité cardiovasculaire.

Impact des paramètres du donneur sur la réserve coronaire

Dans notre travail, l'analyse des paramètres intrinsèques du donneur n'a pas permis d'extraire de corrélation entre l'âge, les facteurs de risques cardiovasculaire et la réserve coronaire. Ceci peut en grande partie s'expliquer par le fait que les donneurs étaient jeunes (moyenne d'âge de 38 ans) avec un risque cardiovasculaire bas. En effet, Galderisi et coll. a montré sur 335

personnes indemnes de lésions coronariennes que l'âge était un facteur indépendant d'altération de la réserve coronaire seulement lorsque celui-ci est supérieur à 63 ans (23).

L'analyse des paramètres extrinsèques dans notre étude a montré qu'il existe une tendance pour une corrélation inverse entre la durée du séjour en réanimation avant le prélèvement et la réserve coronaire. Ceci pourrait être en partie expliqué sur le plan physiopathologique par la cascade pro inflammatoire et pro oxydante générée au cours de la période de réanimation via les radicaux libres dérivés de l'oxygène dont le péroxynitrite (24). En effet, les cytokines pro inflammatoires peuvent générer une altération de la microcirculation via une dysfonction endothéliale par plusieurs mécanismes, dont la perturbation de l'homéostasie du NO, la présence de shunts microcirculatoires ou l'infiltration de spots de leucocytes dans les capillaires (25). Par conséquent, cela entraine une véritable altération des unités fonctionnelles vasculaires endothéliales équivalente à l'apparition « de cicatrices » au niveau de la microcirculation.

Impact des paramètres relatifs à l'intervention et à la période péri-opératoire sur la réserve coronaire

Dans un premier temps, nous avons observé que le recours à une assistance extracorporelle en post transplantation influençait de manière négative la réserve coronaire. L'hypothèse proposée se base sur le syndrome de réponse inflammatoire systémique qui aboutit à une cascade pro inflammatoire génératrice d'activation des cellules endothéliales avec une perte de la réponse aux agents vasoactifs via des perturbations de la balance NO/iNOS et la sécrétion d'endothéline (26). Ces données concordent avec l'étudie publiée par Wildhirt et coll. qui montre que l'altération de la microcirculation chez les transplantés cardiaques est associée à une expression accrue de l'ARNm endomyocardique iNOS, perturbant la

vasoréactivité par de hautes concentrations de NO qui est devenu toxique (27). L'endothéline, puissant vasoconstricteur dont la concentration est majorée en post transplantation, est un autre facteur impliqué dans la dysfonction endothéliale via son rôle perturbateur dans la vasomotricité de l'endothélium (28) (29) (30).

L'effet délétère de la circulation extracorporelle per chirurgie cardiaque sur la vasoréactivité de la microcirculation et sa récupération retardée en présence de complications post opératoires a également été démontré (31). Au vu de ces données, nous nous attendions à mettre en évidence une corrélation entre le temps de CEC et la réserve coronaire. L'absence de corrélation dans notre travail est possiblement imputable au nombre important de données manquantes pour le temps de CEC (n=30).

Dans un deuxième temps, nous avons observé une association négative entre la survenue d'une dysfonction primaire du greffon et la réserve coronaire. Par le même continuum physiopathologique, en s'inspirant du modèle du choc cardiogénique, la défaillance cardiaque va être directement délétère sur la microcirculation. Cela va s'exprimer par la modification de la densité et du débit des vaisseaux microvasculaires (32). Outre l'agression inflammatoire, la réserve coronaire est altérée par le phénomène d'ischémie/reperfusion mis en jeu lors de la dysfonction primaire du greffon. L'impact de ce phénomène sur la mortalité est bien établi (33) et les lésions induites par l'ischémie/reperfusion ne se limitent pas aux cardiomyocytes mais s'étendent également à l'endothélium coronaire. De manière parallèle, le phénomène de « no reflow » entraine des lésions de reperfusion liées à la production de radicaux libres de l'oxygène qui vont générer cette dysfonction endothéliale (34).

Impact des paramètres du receveur sur la réserve coronaire

Dans notre travail, pour le rejet chronique vasculaire, se dégageaient deux tendances : une première tendance où la réserve coronaire s'améliorait entre le stade 0 et le stade 1, puis une deuxième tendance où elle se dégradait de manière proportionnelle à la sévérité de la *CAV*. Pour le stade 1, l'hypothèse serait que l'autorégulation hémodynamique au repos pourrait être dépassée par l'atteinte diffuse alors que celle au stress serait partiellement conservée, se traduisant par une diminution du débit au repos. Par conséquent, puisque la réserve est le rapport entre le débit au stress et celui au repos, la réserve est plus élevée. Puis, pour des niveaux de lésions plus sévères, on assiste de manière logique à un dépassement des capacités de recrutement de la réserve coronaire. Ainsi, nous mettons en évidence une tendance pour l'association négative entre réserve coronaire et rejet chronique vasculaire s'expliquant par l'atteinte épicardique qui va perturber la fonction endothéliale. Ceci est concordant avec les résultats de Miller et coll. chez 48 patients transplantés atteints de *CAV* où la valeur moyenne est plus altérée à 1,75 (9). De plus, l'étude de Han et coll. en 2018 a montré une association entre la réserve coronaire mesurée par gamma caméra et le degré d'atteinte coronarienne chez des patients coronariens stables (35). Ainsi la valeur de la réserve coronaire évolue de manière proportionnelle au degré de sévérité de CAV. Dans notre étude, le pourcentage de patients atteints de *CAV* était de 17%. Ils présentaient les classiques facteurs de risque comme le *missmatch* de genre, le décès par cause vasculaire du donneur, le statut CMV positif, la dysfonction primaire du greffon ou le temps d'ischémie supérieur à 240 minutes. Le décès du donneur par cause vasculaire (n=11 sur 14 patients) était le facteur prépondérant. Ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation brutale de la pression intracrânienne qui provoquerait

des modifications génotypiques et phénotypiques à l'échelle de l'endothélium coronaire, entrainant une surexpression des molécules *HLA* (36).

Par conséquent, l'évaluation de la réserve coronaire a un double rôle, le premier d'être diagnostique en ayant une meilleure sensibilité que la coronarographie pour dépister un processus athérosclérotique angiographiquement non visible et le deuxième d'être, un facteur pronostique. Diagnostiquer précocement la maladie vasculaire du greffon est primordial dans le suivi de nos transplantés au vu des complications cardiovasculaires qui en découlent puisqu'elle affecte près de 50 % des patients 5 ans après la transplantation cardiaque (37).

Chez le transplanté cardiaque, la maladie coronaire du greffon s'apparente à un rejet chronique différent de la coronaropathie habituelle par le caractère diffus et concentrique de l'hyperplasie intimale qui concerne, à la fois les vaisseaux épicardiques et la microcirculation, tout en respectant la limitante élastique interne. Ce phénomène résulte d'un probable mécanisme immunologique initial par agression intimale, associé à un ensemble de facteurs de risque non immunologiques (lésions d'ischémie/reperfusion, CMV, facteurs de risque cardiovasculaire). Paradoxalement, nous ne sommes pas parvenus pas à mettre en évidence l'association attendue entre le niveau de risque cardiovasculaire et la réserve coronaire, excepté pour le tabagisme. Ceci est probablement dû à l'interaction complexe de ces facteurs.

Sur le plan histologique, le substrat du rejet chronique vasculaire est la cellule endothéliale, qui regroupe deux types de lésions : les lésions dénudées et non dénudées. Les lésions dénudées sont provoquées par la séquence ischémie/reperfusion du greffon. Les lésions endothéliales non dénudées surviennent plus tardivement et aboutissent au remplacement des cellules intimales par un néo-endothélium non fonctionnel qui serait composé de progéniteurs circulants (38).

Pour résumer, l'altération de la microcirculation, le rejet chronique vasculaire, la dysfonction endothéliale participent tous à l'altération de la réserve coronaire et sont l'aboutissement de l'interaction de plusieurs mécanismes dont le stress oxydant, les lésions d'ischémie/reperfusion, la cascade pro inflammatoire, auxquels s'ajoutent les facteurs lésionnels immunologiques.

Les mécanismes immunologiques occupent une place non négligeable dans la dysfonction endothéliale puisque la cellule endothéliale constitue la première interface entre le greffon et les cellules immunocompétentes du receveur. Les artères coronaires vont être le siège d'une réponse allo-immune progressive, innée puis adaptative en présentant des allo-antigènes à leur surface via les molécules de classe I du système *HLA*.

On distingue le rejet cellulaire médié par les cellules lymphocytaires du receveur et le rejet humoral médié par les anticorps anti *HLA* du donneur. Le rejet cellulaire est la conséquence d'une réponse immune lymphocytaire T allo-spécifique déclenchée par les cellules présentatrices d'antigène portant les antigènes du donneur au sein du complexe majeur d'histocompatibilité membranaire. Ces cellules vont migrer vers les organes lymphoïdes puis activer les lymphocytes et secondairement infiltrer le greffon.

Le rejet aigu humoral, plus rare, est médié par les anticorps et les lymphocytes B qui vont se fixer sur l'endothélium. La présentation la plus fréquemment rencontrée est une forme infraclinique différente du rejet humoral aigu strict, de diagnostic difficile, d'évolution pseudo-continue et fluctuante, orchestrée notamment par les anticorps anti *HLA* du donneur.

Il est clairement admis que la survenue de rejet aigu est un facteur de risque de maladie vasculaire du greffon mais son impact sur la réserve coronaire est moins connu sur le plan

physiopathologique (39). Dans notre étude, nous avons observé une tendance pour une association négative entre le nombre de rejets cellulaires de grade 2R, la présence d'anticorps anti *HLA* du donneur et la réserve coronaire. Ces résultats sont concordants avec l'étude d'Osto et coll. qui avait démontré l'impact négatif de la survenue de rejets sur la réserve coronaire chez 119 patients transplantés cardiaques (40). Il a été démontré que ce phénomène est dû à l'activation endothéliale secondaire à la fixation de cytokines pro inflammatoires à la surface de la cellule. S'ensuit une réponse inflammatoire décuplée et un recrutement des cellules immunitaires catalysant la dégradation de l'unité fonctionnelle endothéliale, pouvant même aller jusqu'à l'apoptose de la cellule endothéliale. Ceci va participer à l'évolution vers un phénotype endothélial pro thrombosant et fibroprolifératif au sein de l'intima (40). Concernant les anticorps anti *HLA* du donneur, ce sont les anticorps du receveur qui vont « attaquer » la cellule endothéliale en reconnaissant comme étrangères les molécules *HLA* du donneur présentées à la surface. Par activation immunologique, cela va entrainer la mise en jeu du complément et aboutir à un phénomène de lyse cellulaire. Ils contribuent également au processus de rejet vasculaire chronique. Ceci illustre donc nos résultats que mettent en évidence une association négative entre la présence d'anticorps anti *HLA* du donneur et la réserve coronaire.

Ainsi, à travers la cascade immunologique via le rejet chronique vasculaire ou le rejet aigu humoral ou cellulaire, il a été prouvé que l'entité agressée est la cellule endothéliale qui va perdre sa capacité adaptative de mise en jeu de la vasomotricité. En plus de la perte de l'intégrité fonctionnelle, il s'associe un véritable remodelage vasculaire typique de la maladie vasculaire du greffon. Ces deux phénomènes se combinent pour induire la dysfonction endothéliale et par conséquent l'altération de la réserve coronaire.

On pourrait s'attendre, normalement, au renouvellement de l'endothélium, mais celui-ci est extrêmement lent et dépassé avec un taux basal journalier de réplication de 0,1%. Malgré l'instauration de mécanismes protecteurs comme la vasculogenèse par mobilisation des progéniteurs endothéliaux circulants, l'angiogénèse par diffusion des cellules endothéliales adjacentes et l'hyperplasie des cellules, on assiste au débordement des mécanismes de contrôle aboutissant à des lésions irréversibles. Ainsi, cette triade dynamique "activation/lésion/régénération" fait partie intégrante du remodelage de l'endothélium en post transplantation.

Nous avons observé une corrélation inverse entre le niveau de résistances artérielles pulmonaires et la réserve coronaire. Il est probable que la dysfonction endothéliale des artères pulmonaires liée au remodelage vasculaire secondaire à l'hypertension artérielle pulmonaire post capillaire reste active en post transplantation malgré la greffe. L'endothélium pulmonaire activé catalyserait la dysfonction endothéliale coronaire par des médiateurs systémiques classiques.

Sur la plan biologique, nous avons mis en évidence une corrélation inverse entre le taux de NT – pro BNP et la réserve coronaire. Ceci peut en partie s'expliquer par l'effet vasodilatateur de ce peptide dont la fonction adaptative bénéfique est de compenser la dysfonction endothéliale en restaurant la balance vasoactive qui s'était orientée de manière pathologique vers la diminution du NO et la majoration de l'endothéline. En effet, l'augmentation de BNP inhibe la production d'endothéline et stimule la production de NO (41). Une hypothèse complémentaire serait la down régulation des récepteurs au BNP, comme cela est rencontrée

au cours de l'insuffisance cardiaque (42), en sachant qu'il a été démontré la même corrélation inverse chez les patients insuffisants cardiaques (43).

Nous avons mis en évidence une corrélation positive entre le débit de filtration glomérulaire et la réserve coronaire. Ces résultats sont concordants avec une étude récente, publiée en 2018, qui a comparé la réserve coronaire par scintigraphie myocardique chez 46 patients insuffisants rénaux (DFG inférieur à 60mL/min) et 46 patients indemnes d'insuffisance rénale. L'analyse a permis de montrer une corrélation positive avec un coefficient r à 0,45 ($p<0,001$) (44). La moyenne des réserves coronaires chez les patients insuffisants rénaux était inférieure à celle des patients non insuffisants rénaux (1,86 contre 2,19 ; $p<0,001$). Les patients inclus dans cette étude ne présentaient pas de coronaropathie. Ainsi, dans ce contexte-là, l'altération de la réserve coronaire, chez les insuffisants rénaux, est donc le reflet de la dysfonction endothéliale par atteinte de la microcirculation. Ceci s'explique par la sécrétion rénale de médiateurs humoraux comme l'endothéline qui vont diffuser par voie systémique et atteindre les cellules endothéliales coronariennes. Cette atteinte diffuse endothéliale ciblant plusieurs organes a été démontrée par la présence de micro-angiopathie des capillaires sous-épidermiques chez les patients insuffisants rénaux (45), en sachant que l'atteinte de la microcirculation peut évoluer de manière indépendante sans lésion des gros vaisseaux. Par conséquent, chez le transplanté cardiaque insuffisant rénal, l'altération de la réserve coronaire peut être, soit secondaire à l'altération de la microcirculation, soit secondaire à la maladie vasculaire du greffon, ou bien l'association des deux phénomènes. De plus, il est clairement démontré le rôle délétère de l'insuffisance rénale chronique sur le système cardiocirculatoire via notamment la promotion de l'athérosclérose et des calcifications vasculaires qui participent à la dysfonction endothéliale par l'activation du système rénine

angiotensine aldostérone, l'induction d'un état inflammatoire chronique, l'hyperphosphatémie et l'acidose métabolique (46).

Limites

Une limite de ce travail est le biais de sélection, du fait d'une étude monocentrique. Notre cohorte est limitée avec certaines données manquantes expliquant la difficulté à obtenir des résultats significatifs.

Perspectives

Une approche diagnostique et thérapeutique de l'évaluation de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque pourrait être intéressante.

Concernant l'approche diagnostique, étant un examen non invasif, son recours pourrait se substituer aux examens invasifs comme la coronarographie dans le dépistage précoce de la maladie coronaire du greffon. En effet, du fait de sa corrélation avec le statut *CAV*, il pourrait être intéressant de définir une valeur seuil au cours de la surveillance qui justifierait la réalisation d'une exploration angiocoronarographique, en sachant que dans notre analyse cette valeur serait fixée à 1,76 (spécificité à 75% et sensibilité à 36% ; aire sous la courbe à 0,39).

Une démarche logique consisterait à restaurer la fonction endothéliale. D'un point de vue pharmacologique, il est clairement démontré l'effet bénéfique pléiotrope des statines sur la diminution du taux de LDL cholestérol mais aussi la diminution du stress oxydant. Ainsi il pourrait être intéressant d'envisager à titre systématique et précoce l'instauration de statines dès la transplantation afin de protéger la fonction endothéliale. Ceci pourrait être également discuté pour les inhibiteurs du système rénine angiotensine, voire même pour l'association sacubitril/valsartan puisque l'inhibition de la dégradation de la bradykinine stimule les récepteurs de la bradykinine et favorise la production de NO.

CONCLUSION

Notre étude démontre la faisabilité en pratique clinique de routine de l'évaluation de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque alors qu'elle se limitait jusqu'à présent au domaine de la recherche. Les patients transplantés cardiaques ont une réserve coronaire plus basse en comparaison aux chiffres rapportés dans une population normale. L'altération de la réserve coronaire est secondaire au processus de dysfonction endothéliale définie comme une diminution de la réponse vasodilatatrice. Nous savons que l'évaluation de la réserve coronaire est un solide marqueur pronostique et prédictif de mortalité et d'évènements cardiovasculaires. Notre étude soulève le concept selon lequel la réserve coronaire est dépendante de l'interaction de multiples facteurs difficilement dissociables, ce qui explique la difficulté à révéler l'association ou la corrélation entre un facteur individuel et la réserve coronaire. Néanmoins, plusieurs paramètres influencent la réserve coronaire comme le recours à une assistance extracorporelle, la survenue d'une dysfonction primaire du greffon et l'activation immunologique à travers les différents modes de rejets. Il existe une corrélation inverse significative entre le taux sérique de NT-pro BNP et la réserve coronaire et inversement une corrélation directe positive significative entre le DFG et la réserve coronaire. Il reste à intégrer cet outil dans notre pratique quotidienne au cours du suivi du transplanté cardiaque.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil
13/09/18
E. SERRANO

Vu le Président du Jury
Professeur Michel GALINIER
Chef de Service
Fédération des services de Cardiologie
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil
Tél. 05 61 32 26 61

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **F, Delahaye.** Rapport de l'ESC. Arch Coeur Vaiss. 2002 ; N° spécial II (février) : 5-53. *Ann Cardiol Angéiol. 2001 ; 50 : 6-11.*
2. **S, Stewart.** More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail 2001;3:315-22.*
3. **A, Gabet.** Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France,. *évolutions 2000-2010.*
4. **JJ, McMurray.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.*
5. **Agence de biomédecine.** Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2017.
6. **R, Klein.** Feasibility and operator variability of myocardial blood flow and reserve measurements with ^{99}mTc-sestamibi quantitative dynamic SPECT/CT imaging. *J Nucl Cardiol. 2014 Dec;21(6):1075-88. doi: 10.1007/s12350-014-9971-8. Epub 2014 Oct 4.*
7. **E., Osto.** Determinants of coronary flow reserve in heart transplantation: a study performed with contrast-enhanced echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2009 May;28(5), Vol. 453-60.
8. **BA, Mc Ardle.** Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Nov;7(6):930-7.
9. **CA, Miller.** Multiparametric cardiovascular magnetic resonance assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 4;63(8):799-808. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.119.
10. **S, Ben-Haim.** Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. . *J Nucl Med.* 2013.
11.**D, Agostini.** First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* Vol. 2018, 45:1079–1090.
12. **V, Murthy.** Improved Cardiac Risk Assessment with Non-Invasive measures of Coronary flow reserve. *Circulation 2011 November 15; 124(20): 2215–2224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.*
13. **V, Murthy.** Association Between Coronary Vascular Dysfunction and Cardiac Mortality in Patients with and without Diabetes Mellitus. *Circulation 2012 October 9; 126(15): 1858–1868. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.120402.*
14 **Jo, Kobashigawa.** *Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation.*. April 2014, The Journal of Heart and Lung Transplantation, pp. Volume 33, Issue 4, Pages 327–340.
15. **S, Stewart.** Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant.* 2005, 24:1710–20.
16. **MR, Mehra,** International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* July 2010, Vol 29 No 7.

17. **R, Klein.** Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol.* 2010, Vol. 17(4): 555-70.
18. **F. Ben Bouallègue,.** Actualités en cardiologie isotopique : Applications des nouvelles caméras CZT. *DOI: 10.1016/j.mednuc.2015.08.00.*
19. **T, Ibrahim.** Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 39, Issue 5, March 2002.
20. **W, Mazur.** Progressive deterioration of coronary flow reserve after heart transplantation. *Am Heart J.* 1998 Sep;136(3):504-9.
21. **F, Tona,.** Coronary Flow Velocity Pattern and Coronary Flow Reserve by Contrast-Enhanced Transthoracic Echocardiography Predict Long-Term Outcome in Heart Transplantation. *Circulation.* 2006;114[suppl I]:I-49–I-55.
22. **F, Tona.** Coronary Microvascular Dysfunction Correlates With the New Onset of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Patients With Normal Coronary. *American Journal of Transplantation 2015; 15: 1400–1406.*
23. **M, Galderisi.** The impact of aging and atherosclerotic risk factors on transthoracic coronary flow reserve in subjects with normal coronary angiography. *Cardiovascular Ultrasound.* 2012, Vol. Cardiovascular Ultrasound.
24. **E, Crimi.** The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Biology and Medicine.* 1 February 2006,, Vol. Volume 40, Issue 3, Pages 398-406.
25. **L, Di Lullo.** Cardiorenal acute kidney injury: Epidemiology, presentation, causes, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol.* 2017 Jan, Vol. 15;227:143-150. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.156. Epub 2016 Nov 9.
26. **J, Millar.** The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care.* 201620:387.
27. **SM, Wildhirt.** Expression of endomyocardial nitric oxide synthase and coronary endothelial function in human cardiac allografts. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I336-43.
28. **M, Weis.** Endothelin in coronary endothelial dysfunction early after human heart transplantation. *J Heart Lung Transplant. .* 1999 Nov;18(11):1071-9.
29. **C, Ferri.** Patterns of Myocardial Endothelin-1 Expression and Outcome After Cardiac Transplantation. *Circulation. 2002;105:1768–1771.*
30. **B, Geny.** Endothelin and heart transplantation. *Cardiovascular Research, Volume 39, Issue 3, .* 01 September 1998.
31. **K, Tae Kyong.** Microvascular reactivity and clinical outcomes in cardiac surgery. *Crit Care.* 2015.
32. **C, Jung.** Microcirculation in cardiogenic shock: from scientific bystander to therapy target. *Critical Care.* 201014:193.
33. **A, Nicoara.** Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant. .* 2018 Jun;18(6):1461-1470.
34. **B, Schwartz.** Coronary no reflow. *J Mol Cell Cardiol,.* 2012, Vol. 52, 873-82.
35 **S, Han.** Feasibility of dynamic stress 201Tl/rest 99mTc-tetrofosmin single photon emission computed tomography for quantification of myocardial. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 23 May 201.
36. **G, Szabo.** Brain death impairs coronary endothelial function. *Transplantation.* 2002;73:1846-8.

37. **J, Stehlik.** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report. *J Heart Lung Transplant 2010;29:1089-103.* 2010.
38. **D, Schmauss.** Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation .* 2008;117:2131-41.
39. **D, Ramzy.** Cardiac allograft vasculopathy: a review. *Can J Surg. .* 2005 Aug; 48(4): 319–327.
40. **E, Osto.** Determinants of Coronary Flow Reserve in Heart Transplantation: A Study Performed With Contrast-enhanced Echocardiography. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* Vol. Volume 28, Issue 5, Pages 453–460 .
41. **C., Zellner.** Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol. 1999 Mar;276(3 Pt 2):H1049-57.*
42. **ML, Edvinsson.** Brain natriuretic peptide is a potent vasodilator in aged human microcirculation and shows a blunted response in heart failure patients. *J Geriatr Cardiol.* 2014 Mar; 11(1): 50–56. .
43. **I, Coma-Canella.** Neurohormones and Cytokines in Heart Failure. Correlation With Coronary Flow Reserve. *Rev Esp Cardiol. 2005;58(11):1273.*
44. **N, Tsuda.** Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT images of patients with chronic kidney disease. *J Cardiol.* 2018 Feb;71(2):174-180. doi: 10.1016/j.jjcc.2017.07.009. Epub 2017 Aug 31.
45. **K, Ichimaru.** Microangiopathic changes of subepidermal capillaries in end-stage renal failure. *Nephron.* 1987.
46. **T, Gansevoort R.** Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. . *Lancet Lond. Engl.* 2013.

ANNEXES

Tableau 1'. Caractéristiques de la population en fonction de l'ancienneté de la transplantation cardiaque			
	TC <24 mois	**TC ≥24 mois**	**p value**
n	24 (29)	59 (71)	
Homme, n (%)	18 (75)	46 (78)	0,77
Age, années	50±15	55±15	0,11
Age du greffon, années	39±18	45±15	0,16
IMC, kg/m²	25±4	25±5	0,88
Etiologies de la cardiopathie initiale, n (%)			
Cardiopathie ischémique	10 (42)	20 (34)	0,50
Cardiomyopathie dilatée non toxique	8 (33)	22 (37)	0,73
Cardiomyopathie dilatée toxique	3 (13)	6 (10)	0,76
Cardiomyopathie hypertrophique	0 (0)	5 (8)	0,14
DAVD	1 (4)	3 (5)	0,81
Myocardite	1 (4)	2 (3)	1,00
Cardiopathie valvulaire	0 (0)	1 (2)	1,00
Non compaction du ventricule gauche	1 (4)	0 (0)	0,29
Facteurs de risques cardiovasculaire, n (%)			
IMC ≥ 30, kg/m²	1 (4)	10 (17)	0,12
Diabète	7 (29)	12 (20)	1,00
Hypertension artérielle	9 (38)	31 (53)	0,21
Dyslipidémie	13 (54)	49 (83)	0,006
Tabagisme	13 (54)	34 (58)	0,77
Tabagisme actif	4 (17)	7 (12)	0,55
Tabagisme sevré	9 (38)	27 (46)	0,49
≥3 Facteurs de risque	11 (46)	37 (63)	0,16
Délai sur liste d'attente de greffe, jours	**46±88**	**144±218**	**0,019**
Mode d'attribution du greffon, n (%)			
Sans priorité	0 (0)	15 (23)	0,006
Priorité régionale	5 (21)	13 (22)	0,77
SU (1+2)	19 (79)	31 (52)	0,02
Délai entre la TC et la mesure de la réserve coronaire, années	**1±0,2**	**8,5±6,8**	**< 0,0001**
▪ **Au moment de la TC**			
Assistance mono ventriculaire gauche pré TC, n (%)	3 (13)	6 (10)	0,76
Choc cardiogénique, n (%)	16 (67)	26 (44)	0,06
Assistance extracorporelle, n (%)	2 (8)	4 (7)	1,00
RAP, UW,	**1,7±1,1**	**2,4±1,1**	**0,03**
▪ **Post Transplantation cardiaque**			
Rejet aigu cellulaire ≥2R, n (%)	**2 (8)**	**19 (32)**	**0,02**
1 rejet	2 (100)	14 (17)	0,11
2 rejets	0 (0)	6 (10)	0,10
3 rejets	0 (0)	1 (2)	0,52
Maladie CMV, n (%)	1 (4)	3 (5)	0,86

CMV D+/R- ou CMV D+/R-, n (%)	**16 (67)**	**23 (39)**	**0,02**
CMV D+/R+, n (%)	4 (17)	14 (24)	0,48
Ac anti HLA du donneur, n (%)	1 (4)	5 (8)	0,49
Exposition Everolimus, n (%)	4 (17)	14 (24)	0,43
▪ **Au moment de la mesure de la réserve coronaire**			
Dyspnée NYHA 1, n (%)	20 (83)	49 (83)	1,00
Dyspnée NYHA 2, n (%)	4 (17)	10 (17)	0,98
Pic de VO_2, mL/min/kg	15±4	16±4,7	0,61
Test de marche de 6 minutes, mètres	481±115	464±117	0,98
NT - pro BNP, pg/mL	640 [46-13077]	456,5 [17-13541]	0,15
LDL cholestérol, g/L	1 [1,3-1,7]	1,1 [0,42-2,32]	0,25
Angiocoronarographie, n (%)	20 (84)	43 (73)	0,31
Anormale	3 (15)	14 (33)	0,14
Statut CAV			
CAV 1	3 (13)	11 (13)	0,50
CAV 2	0 (0)	2 (2)	0,36
CAV 3	0 (0)	1 (1)	0,52
Angioplastie percutanée	0 (0)	3 (5)	0,13
DFG selon CKD EPI, mL/min, n (%)	54 [19-102]	54 [11-127]	0,85
DFG ≥ 60	10 (42)	20 (34)	0,50
DFG 45-59	7 (29)	14 (24)	0,47
DFG 30-44	4 (17)	14 (24)	0,31
DFG <30	2 (8)	5 (8)	0,98
Dialyse	1 (4)	6 (10)	0,37
FEVG, %, n (%)	63±8	59±7	0,05
FEVG ≥ 50	23 (86)	56 (95)	0,86
FEVG 40-49	1 (4)	3 (5)	0,86
SIVd, mm, n (%)	11±2	11±2	0,34
PPd, mm, n (%)	11±1,5	10±1,8	0,59
Masse myocardique, g/m²	87±27	92±35	0,60
Onde E', cm/s	14±3	13±3	0,47
Traitements, n (%)			
Anti agrégant plaquettaire	12 (50)	39 (66)	0,17
β bloquant	6 (25)	16 (27)	0,98
Inhibiteurs du SRAA ou ARM	**3 (12)**	**35 (59)**	**< 0,0002**
Anticoagulants Oraux	2 (8)	5 (8)	0,98
Statine	15 (63)	44 (75)	0,73
Diurétique	4 (17)	10 (17)	0,97
Corticoïde	23 (96)	58 (98)	0,86
Acide mycophénolique	17 (71)	43 (73)	0,85
Tacrolimus	23 (96)	56 (95)	0,86
Everolimus	6 (25)	20 (34)	0,43

Les données sont exprimées en moyenne et écart-type ou en valeur et pourcentage ou en médiane [valeur minimale – valeur maximale].
CAV : Cardiac Allograft Vasculopathy ; CEC : Circulation Extra Corporelle ; DFG : Débit de Filtration Glomérulaire; DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; IMC : indice de masse corporelle ; NYHA : New York Heart Association ; PPd : Paroi Postérieure en diastole ; RAP : Résistances Artérielles Pulmonaires ; SIVd : Septum Inter Ventriculaire en diastole ; SU : Super Urgence ; TC : Transplantation Cardiaque ; UW : Unités Wood

Tableau 2'. Caractéristiques des donneurs en fonction de l'ancienneté de la transplantation			
	TC <24 mois	**TC ≥24 mois**	**p value**
n, (%)	24 (29)	59 (71)	
Sexe masculin, n (%)	19 (74)	40 (68)	0,47
Age, années	38±18	38±16	0,96
***Missmatch* genre, n (%)**	3 (13)	15 (25)	0,19
IMC, Kg/m²	25±5	24±4,5	0,33
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)			
IMC ≥30	5 (21)	5 (8)	0,10
Diabète	0 (0)	1 (2)	0,52
Hypertension artérielle	4 (17)	7 (12)	0,56
Dyslipidémie	0 (0)	0 (0)	
Tabagisme actif ou sevré	5 (21)	4 (7)	0,11
≥3 facteurs de risque	0 (0)	1 (2)	0,52
Causes du décès, n (%)			
Anoxie	1 (4)	6 (10)	0,37
Traumatisme	**4 (17)**	**31 (53)**	**0,003**
Vasculaire	9 (38)	25 (42)	0,69
Suicide	**5 (21)**	**1 (2)**	**0,002**
Décès avec ACR, n (%)	6 (25)	7(12)	0,14
Nombre de jours en réanimation	5±4	5±5	0,61
Angiocoronarographie, n (%)	**8 (33)**	**5 (8)**	**0,006**
Normale	6 (75)	4 (80)	0,84
FEVG, %	65±7	63±5	0,40
Les données sont exprimées en moyenne et écart-type ou en valeur et pourcentage. **ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire ; IMC : indice de masse corporelle ; FEVG : Fraction d'éjection Ventriculaire Gauche.**			

Tableau 3'. Caractéristiques des données concernant le geste opératoire et la période péri- opératoire. TC : Transplantation cardiaque			
	TC <24 mois	**TC ≥24 mois**	**p value**
n, (%)	24 (29)	59 (71)	
Nombre de jours en réanimation	17±12	23±20	0,20
Dialyse pendant la période de réanimation, n (%)	6 (25)	11 (19)	0,51
Nombre de jours sous dialyse	35±33	11±9	0,07
Assistance extracorporelle, n (%)	3 (13)	12 (20)	0,40
Nombre de jours sous assistance extracorporelle	7±3	5±4	0,57
Noradrénaline, n (%)	17 (71)	31 (53)	0,13
Dobutamine, n (%)	3 (13)	7 (12)	0,91
Pic troponine US, ng/mL	3332 [634 - 26678]	3214 [929 - 15170]	0,94
Délai d'apparition du pic par rapport à la TC, jour	0	1	
Dysfonction primaire du greffon, n (%)	2 (8)	4 (7)	0,80
Reprise chirurgicale, n (%)	5 (21)	9 (15)	0,54
Temps d'ischémie, minutes	**231±46**	**193±62**	**0,02**
Temps de Circulation extra corporelle, minutes	**166±25**	**190±45**	**0,06**

Evaluation of coronary flow reserve after heart transplantation by dynamic CZT-camera

Introduction: After cardiac transplantation, graft endothelial cells are the target of inflammatory and immunological phenomena causing endothelial dysfunction and deterioration of coronary flow reserve. Coronary flow reserve is defined as a ratio of maximal coronary blood flow to baseline coronary blood flow. The aim of our study was to assess coronary flow reserve by dynamic acquisition with CZT-camera in a cohort of heart transplant patients to reveal associated factors.

Method: Coronary flow reserve was assessed in 83 heart transplant patients using dynamic acquisition with CZT-camera. Information regarding donors, surgical procedure and recipients were collected.

Results: Coronary flow reserve was lower in heart transplant patients compared to healthy population. The average was 2.4±1.1. Regarding donors parameters, we observed a trend for an inverse correlation between number of days in intensive care and coronary flow reserve (correlation coefficient r=-0.195, p=0.11). Regarding surgical procedure, the use of extracorporeal membrane oxygenation had a negative effect on coronary flow reserve (mean 2.1 for patients with extracorporeal membrane oxygenation versus 2.5 for without extracorporeal membrane oxygenation, p = 0.08). The association was significant for the subgroup of heart transplant patients for less than 24 months (mean 1.5 versus 2.5, p=0.041). Moreover, there was a negative association between the occurrence of primary graft dysfunction and coronary flow reserve (mean 1.6 with primary graft dysfunction versus 2.5 without primary graft dysfunction, p = 0.026). Regarding recipient parameters, we observed a trend for an inverse correlation between the level of pulmonary arterial resistances and coronary flow reserve (correlation coefficient r=-0.209, p = 0.09). The number of acute cellular rejections 2R and cardiac allograft vasculopathy stage ≥2 influenced negatively coronary flow reserve as well as the presence of donor anti-HLA (Human Leukocyte Antigen) antibodies (mean at 1.8 for patients with anti-HLA antibodies versus 2.4 for those without antibodies, p=0.09). Regarding biological markers, there was an inverse correlation between serum NT-pro BNP and coronary flow reserve (correlation coefficient r=-0.295, p = 0.01) and a positive correlation between glomerular filtration rate and coronary flow reserve (correlation coefficient r=0.230, p=0.046).

Conclusion: The assessment of coronary flow reserve by dynamic acquisition in heart transplant patients is feasible in clinical practice. Coronary flow reserve is impaired in heart transplant patients. Several factors influence coronary reserve, including extracorporeal membrane oxygenation, primary graft dysfunction, rejections, and cardiac allograft vasculopathy.

Key Words: heart transplantation, coronary flow reserve, CZT-camera

INTRODUCTION

Heart failure is a public health problem, with more than 23,000 deaths a year in France (1). Cardiac transplantation is the standard treatment for refractory heart failure. Graft Endothelial cells are the target of immune system recipient inducing endothelial dysfunction and deterioration of coronary flow reserve. Coronary flow reserve is defined as a ratio of maximal coronary blood flow to baseline coronary blood flow.

Several noninvasive techniques have been used to assess coronary flow reserve in heart transplant patients: contrast-enhanced echocardiography in 2009 (7), Rubidium-82 Positron Emission Tomography (PET) in 2014 (8) or myocardial perfusion by Magnetic Resonance Imaging (MRI) in 2014 (9). With the development of new semiconductor cameras dedicated to cardiological explorations, we wanted to evaluate coronary flow reserve in heart transplant patients by dynamic acquisition with CZT-camera using a protocol described by Ben-Haim *et al.* in 2013 (10) and validated in 2018 by Agostini *et al.* in WATERDAY study (11).

The aim of our study was to assess coronary flow reserve by dynamic acquisition with CZT-camera in a cohort of heart transplant patients to reveal associated factors.

METHOD

Population

This was a monocentric retrospective study conducted at Toulouse Rangueil University Hospital from May 2017 to June 2018. The study was approved by our institutional review board. Inclusion criteria were: patients over the age of majority and had heart transplantation. Exclusion criteria were: patient with recent history of acute coronary syndrome, unstable angina, acute heart failure.

Study Design

Patients were referred to the hospital as part of the routine follow-up of heart transplants.

Each patient underwent a comprehensive assessment including clinical evaluation, functional evaluation, biochemistry, cardiac transthoracic echocardiography, classic myocardial perfusion scintigraphy, coronary flow reserve assessed by dynamic acquisition with CZT-camera and a coronary angiography as part of the routine indication.

At first, recipient data were collected before heart transplantation: age, gender, morphological criteria (size, weight), medical history including cause of heart failure, pre-transplant assessment as pulmonary vascular resistance thanks to right heart catheterization, cytomegalovirus (CMV) serology, hemodynamic status of the patient, the presence of short-term and long-term ventricular assistance and how the graft was assigned (without priority, regional priority, high priority).

Second, we collected donor data through database of Biomedecine Agency: age, gender, morphological criteria (height, weight), causes of death (suicide, vascular, anoxia, trauma) with or without cardiovascular arrest, the number of days spending in intensive care, CMV serology, cardiovascular risk factors, outcome of coronary angiography, cardiac transthoracic echocardiography with Left Ventricular Ejection Function (LVEF).

Then, per-operative data were collected: time of ischemia, of extracorporeal circulation, the use of amines (dobutamine and norepinephrine), of dialysis or extracorporeal membrane oxygenation, the peak of serum troponin, the occurrence of primary graft dysfunction or acute cellular rejection 2R according to the ISHLT nomenclature (7).

Finally, clinical and paraclinical data were collected at the time of measure of coronary flow reserve: blood pressure, heart rate, cardiac functional signs (NYHA dyspnea), peak of V02, six minute walk distance, medication, outcome of coronary angiography with status of Cardiac

Allograft Vasculopathy CAV (according to the ISHLT nomenclature) (8), biological data (NT pro-BNP, serum creatinine, glomerular filtration rate, LDL cholesterol), the use for dialysis, outcome of the myocardial perfusion scintigraphy, cardiac transthoracic echocardiography (LVEF, myocardial mass, posterior wall, interventricular septum, E' wave).

The study protocol was approved by the Regional Ethics Committee (CPP Toulouse, France), the procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki.

Dynamic SPECT protocol

All patients underwent a rest/stress SPECT imaging protocol using ^{99m}Tc-tétrofosmin according Agostini's Protocol (6).

Image acquisition was performed using a CZT gamma camera (Spectrum Dynamics, Caesarea, Israel) equipped with nine cadmium zinc telluride detectors which rotate independently and can focus on a fixed region of interest (ROI). Rest and stress dynamic images are acquired in list mode over 6 min. For rest imaging, pre-scanning was performed thought a manual initial dose of approximately 37 MBq of ^{99m}Tc-tétrofosmin used to position the heart within the field of view. Intravenous line has been inserted in right arm. Then, 3 MBq/kg was then injected at a rate of 1–2cm^3/s using an automatic injector (Nemoto, Tokyo, Japan) and flushed by 40 mL of saline to ensure consistent delivery of a tight bolus. Image acquisition was started immediately after the injection of MIBI and serial data were acquired in list mode for 6 min in the supine position. For stress images, each patient received an intravenous of Regadenoson (400 µg) followed by the injection of 9 MBq/kg of ^{99m}Tc-tétrofosmin at peak hyperemia. Data were rebinned into 32 frames consisting of 21 × 3-sec, 1 × 9-sec, 1 × 15-sec, 1 × 21-sec, 1 × 27-sec and 7 × 30-sec frames. An ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithm was used for image reconstruction with 4 iterations and 32 subsets.

Dynamic SPECT image analysis

Dynamic imaging data and corresponding perfusion information were analyzed using commercially available Corridor 4DM software (v2015, INVIA, Ann Arbor, MI, USA). A pharmacokinetic model was used to determinate coronary flow reserve.

Clinical Endpoint and Follow-up

Follow-up was assessed in August 2018. Patients were followed by electronic chart review or by phone interview of patient's general practitioner/cardiologist, patient or family for the composite primary endpoint. The composite primary endpoint was the occurrence of a new-onset heart failure defined as increase of NHYA stage, increase of natriuretic peptides and/or decrease of left ventricular ejection fraction.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation. Nominal values were expressed as numbers and percentages. Association between the mean values of continuous variables was compared using the Mann-Whitney rank sum test. Nominal variables were investigated by the Fisher exact test. Relationships between variables were assessed using Spearman correlation analysis and expressed by r. Differences were considered statistically significant for P-values of < 0.05. All analyses were performed using standard statistical software SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Baseline Characteristics

A total of 83 heart transplant patients were included in this study. The main characteristics of the population was reported in Table 1. The average age of the population was 53±15 years and 64 (77%) were men. Regarding the previous cardiac heart disease, two etiologies

were majority, ischemic origin and no toxic cardiomyopathy for n=30 (36%) patients in either case. Thirty-one (37%) patients had more than three cardiovascular risk factors. Forty-two patients (51%) were in cardiogenic shock at the time of transplantation, 7% (n=6) with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), 61% (n = 50) of the grafts were allocated with emergency mode. After transplantation, 6 patients (7%) exhibited primary graft dysfunction and 21 patients (25%) reported an acute cellular rejection ≥ 2R.

(n=83)	**Value**
Male gender, n (%)	64 (77)
Age, years	53±15
Graft age, years	44±15
BMI, kg/m²	25±4
Previous cardiopathy, n (%)	
Coronary artery disease	30 (36)
Idiopathic dilated cardiomyopathy	30 (36)
Toxic dilated cardiomyopathy	9 (11)
Hypertrophic cardiomyopathy	5 (6)
Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia	4 (5)
Myocarditis	3 (4)
Valvular cardiomyopathy	1 (1)
Leff ventricular non-compaction	1 (1)
Cardiac risk factors, n (%)	11 (13)
BMI>30, kg/m²	19 (23)
Diabete	40 (48)
Hypertension	62 (74)
Dyslipidemia	47 (57)
Active smoking	11 (13)
weaned smoking	36 (43)
≥3 CAD risk factors	48 (57)
Delay on waiting transplantation list, days	20 [0-1200]
Delay between heart transplantation and CFR, years	6.3±6.8
At time of heart transplantation	
Allocation of the graft, n (%)	
without priority	15 (18)
regional priority	18 (21)
high priority	50 (61)
Cardiogenic shok, n (%)	42 (51)

ECMO, n (%)	6 (7)
Left ventricular assist device, n (%)	9 (11)
Pulmonary vascular resistances	2.2±1.2
Post transplantation	
Acute cellular rejection ≥2R, n (%)	21 (25)
1 Acute rejection	14 (17)
2 Acute rejection	6 (7)
3 Acute rejection	1 (1)
CMV disease, n (%)	4 (5)
CMV D+/R- or CMV D+/R-, n (%)	39 (47)
CMV D+/R+, n (%)	28 (34)
Donor anti HLA antibody	6 (7)
Certican exposure	18 (22)
At time of coronary flow reserve	
Dyspnea NYHA 1, n (%)	69 (83)
Dyspnea NYHA 2, n (%)	14 (17)
Peak of VO_2, (mL/min/kg)	15±4
Six-minute walk distance, (m)	470±115
NT - pro BNP, pg/mL	501 [17-13541]
LDL cholestérol, g/L	1.1 [1.3-2.3]
Coronary angiography, n (%)	63 (76)
Anormal	14 (22)
CAV status	
CAV 1	11 (13)
CAV 2	2 (2)
CAV 3	1 (1)
Angioplasty	3 (4)
Glomerular filtration rate, mL/min	57±24
GFR ≥ 60, n (%)	29 (35)
GFR 45-59, n (%)	21 (24)
GFR 30-44, n (%)	19 (22)
GFR <30, n (%)	7 (8)
Dialysis, n (%)	7 (8)
LVEF (%)	61±6
LVEF ≥ 50%	74 (89)
LVEF 40-49%	9 (11)
IVSd, mm	11±2
PWd , mm	10±2
Myocardial mass, g/m²	90±33
E' wave, cm/s	13.6±3

Medical therapy	
Aspirin	51 (62)
β-blockers	22 (27)
ACE inhibitors or AT antagonist	38 (46)
Oral anticoagulants	7 (8)
Statins	59 (72)
Diuretics	14 (17)
Corticoid	81 (98)
Mycophenolic acid	60 (73)
Tacrolimus	79 (95)
Everolimus	26 (31)

Table 1. Characteristics of the population
The data are expressed on average and standard deviations or in value and percentage or in median [minimum value - maximum value].
BMI: Body mass index ; CAV : Cardiac Allograft Vasculopathy ; ECMO : Eaxtracorporeal Membran Oxygenation ; GFR : Glomerular Filtration Rate ; HLA : Human Leukocyte Antibody; LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction ; IVS : Interventricular Septum in diastole ; PWD : Posterior Wall in diastole

Coronary flow reserve

The average value was 2.4±1.1. Median value was 2.3 [0.5 – 5.2].

Figure 1. Distribution of coronary flow reserve in strip plot

Impact of donor parameters on coronary flow reserve

Donors characteristics are indexed in Table 2. There was a trend for inverse correlation between number of days in intensive care and coronary flow reserve (correlation coefficient r=-0.195, p=0.11; missing data n=15).

(n=83)	**Value**
Male gender, n (%)	59 (71)
Age, years	38±17
Missmatch gender, n (%)	18 (22)
BMI, Kg/m²	24±4
Cardiac risk factors, n (%)	
BMI>30	8 (10)
Diabetes	1 (1)
Hypertension	11 (13)
Dyslipidemia	0 (0)
Smoking history (active smoking)	9 (11)
≥3 CAD risk factors	1 (1)
Cause deaths, n (%)	
Anoxia	7 (8)
Trauma	35 (42)
Vascular	34 (41)
Suicid	6 (7)
Death with cardiac arrest, n (%)	13 (16)
Days in intensive care	5±4
Coronary angiography, n (%)	13 (16)
Normal, n (%)	10 (77)
LVEF, %	64±6

Table 2. Donors characteristics
The data are expressed on average and standard deviations or in value and percentage or in median [minimum value - maximum value]
BMI: Body mass index ; LVEF : Left Ventricular Ejection Fraction

Impact of surgical intervention and per operative period on coronary flow reserve

The descriptive characteristics are indexed in Table 3.

	Value
Days in intensive care, days	21±12
Dialysis, n (%)	17 (21)
ECMO, n (%)	15 (18)
Norepinephrine, n (%)	48 (58)

Dobutamine, n (%)	10 (12)
Peak serum troponine, ng/mL	3214 [634 - 26678]
Primary graft dysfunction, n (%)	6 (7)
Second surgery, n (%)	14 (17)
Mean time of ischemia, mn	205±60
Mean time of extracorporeal circulation, mn	180±40

Table 3. Characteristics of surgical intervention and per operative period
The data are expressed on average and standard deviations or in value and percentage or in median [minimum value - maximum value]
ECMO: Extracorporeal Membran Oxygenation

The use of ECMO negatively influenced coronary flow reserve (average 2.1 in patients with ECMO versus 2.5 in patients without ECMO, p=0.08). In the subgroup of heart transplant patients for less than 24 months, the trend increased and became significant (average 1.5 in patients with ECMO versus 2.5 in patients without ECMO, p=0.041; Figure 2).

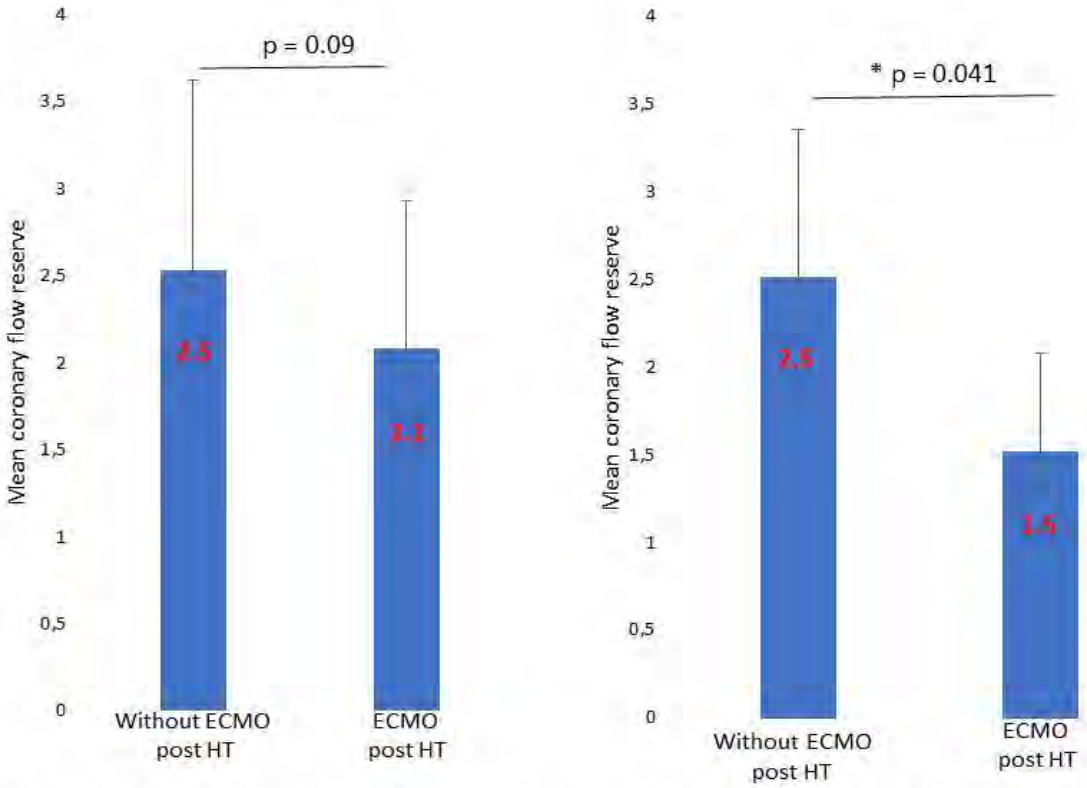

Figure 2. Comparaison of coronary flow reserve in total population (on the left) and in the subgroup of heart transplant patients for less than 24 months (on the right).
ECMO : Extracorporeal Membran Oxygenation ; HT : Heart Transplantation

There was a negative association between the occurrence of primary graft dysfunction and the coronary flow reserve (mean 1.6 in patients with primary graft dysfunction versus 2.5 in those without primary dysfunction, p=0.03; Figure 3).

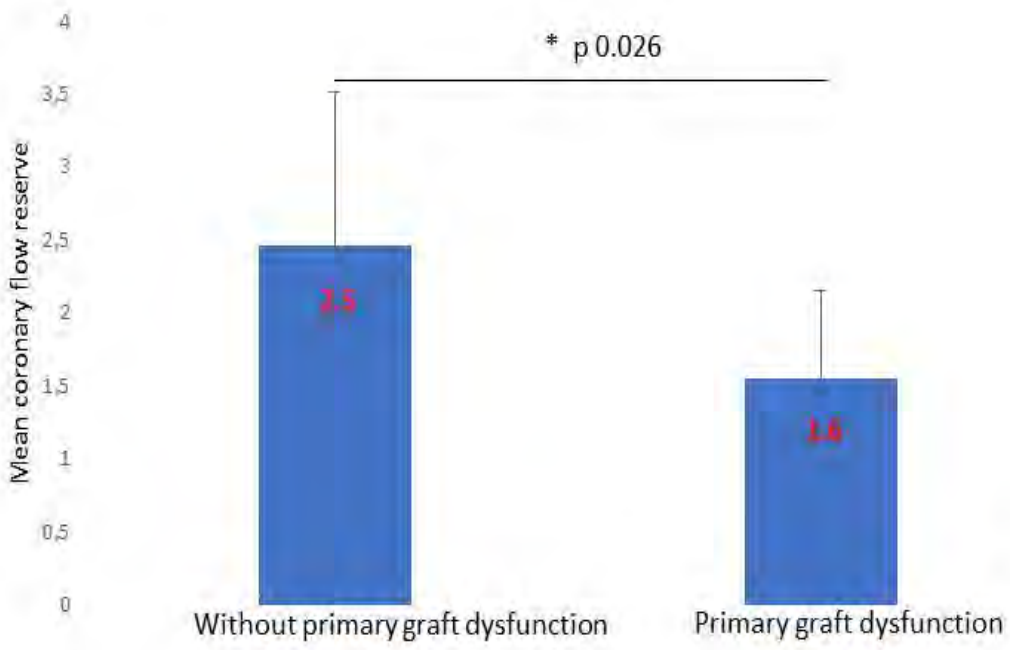

Figure 3. Comparaison between coronary flow reserve and primary graft dysfunction

Impact of recipients parameters on coronary flow reserve

We observed a trend for inverse correlation between the level of arterial pulmonary resistances and coronary flow reserve (correlation coefficient r=-0.209, p=0.09). Regarding biological parameters, there was an opposite correlation between the serum rate of NT-pro BNP and coronary flow reserve (correlation coefficient r=-0.295, p=0.01; Figure 4). In the subgroup of heart transplant patients for less than 24 months, the correlation was accentuated (r=-0.457, p=0.026; Figure 4). There was a positive correlation between

glomerular filtration rate and coronary flow reserve (correlation coefficient r=0.230, p=0.046; Figure 5).

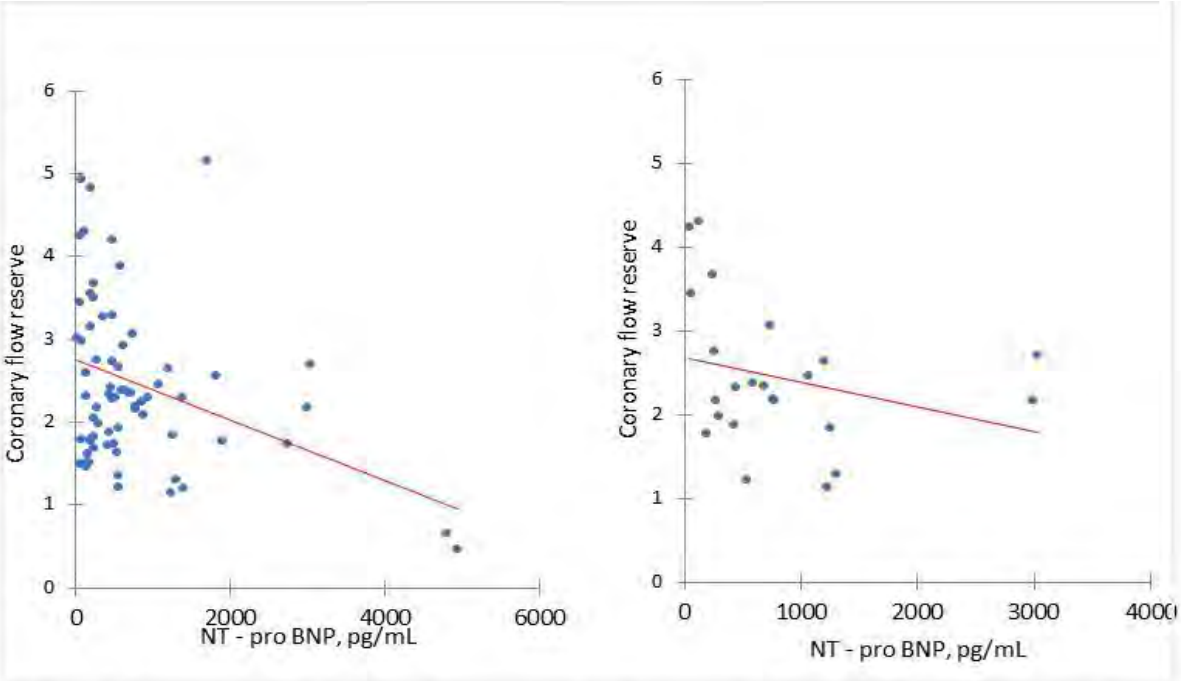

Figure 4. Correlation between coronary flow reserve and NT-pro BNP (pg/mL) in total population (on the left) and in the subgroup of heart transplant patients for less than 24 months (on the right)

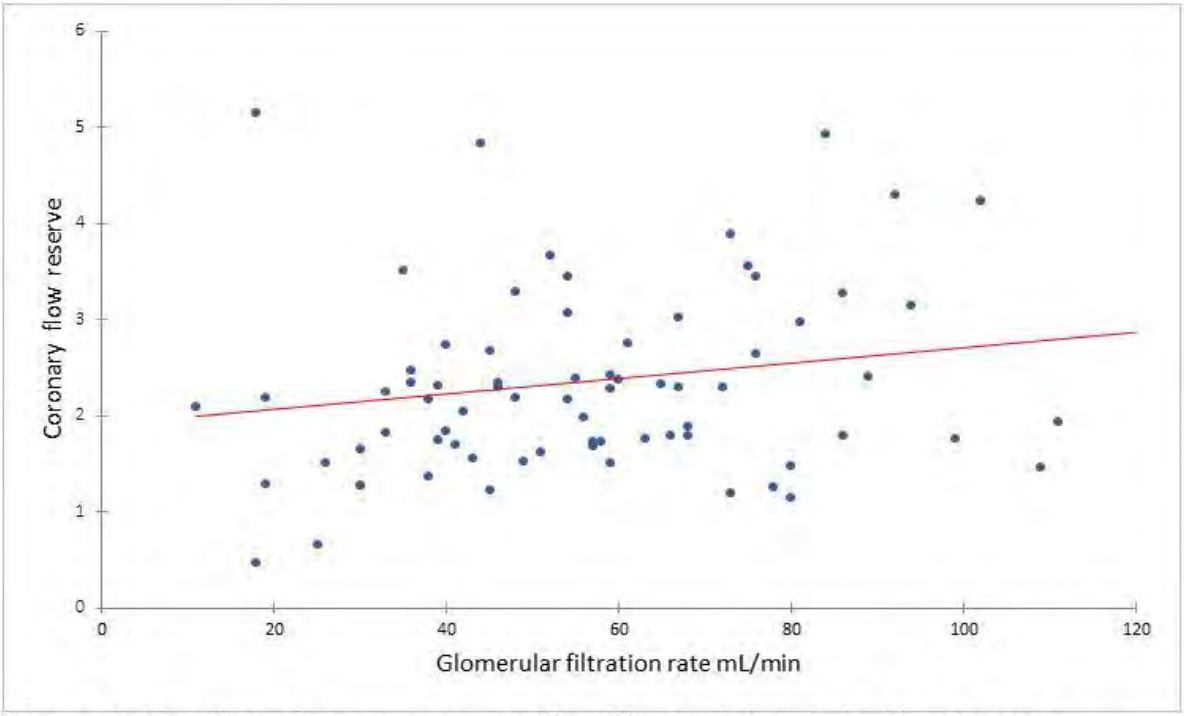

Figure 5. Correlation between coronary blood flow and glomerular filtration rate

Regarding CAV, two trends were observed. A first trend with a significant difference between the absence of CAV (stage CAV 0) and stage CAV 1 (average stage CAV 0 at 2.3 versus 3.1 for stage CAV 1, p=0.022). For stages 2 and 3, a second trend with a decrease was observed (average stage CAV 2 at 1.7 versus 2.3 for stage CAV 0, p=0.21 and value CAV 3 at 0.7 versus average at 2.3 for stage CAV 0, p=0.22; Figure 6).

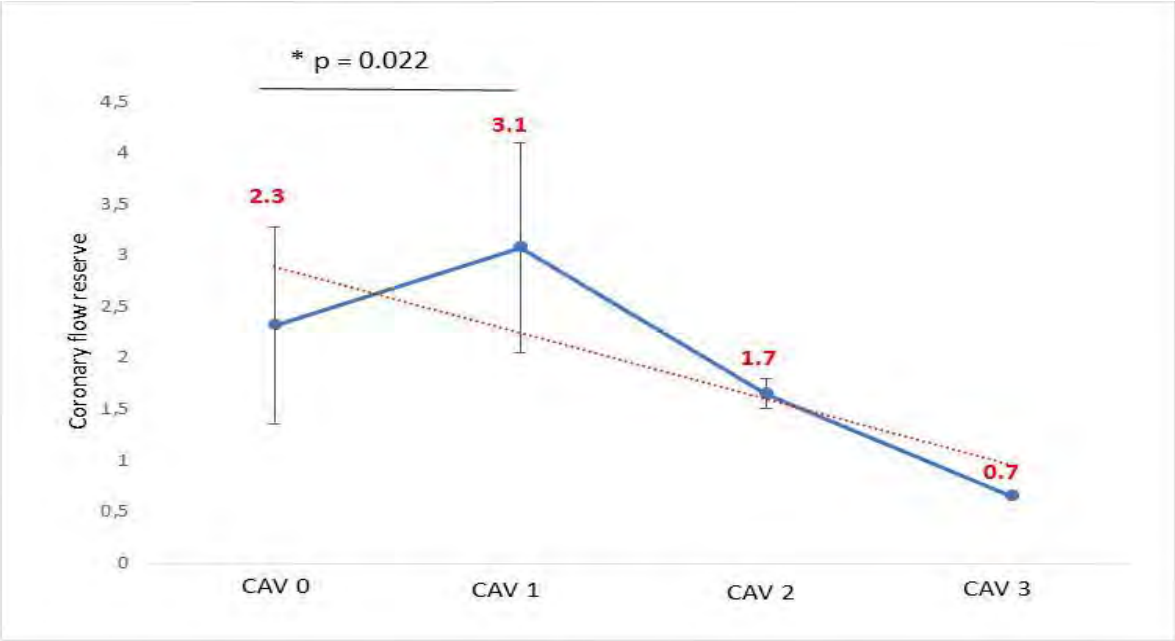

Figure 6. Comparaison between coronary flow reserve and CAV
CAV : Cardiac Allograft Vasculopathy

Regarding acute cellular rejection, there was a trend for a negative association between the number of acute cellular rejections≥ 2R and coronary flow reserve. In case of only one rejection, we didn't find any association. However, in case of 2 rejections, we observed a trend for a negative association with coronary flow reserve (average 2 for patients with 2 rejections versus 2.5 for those without any rejection, p=0.10). This trend was preserved for patients with 3 rejections (average 1.4 for patients with 3 rejections versus 2.5 those without any rejection, p=0.22; Figure 7).

Figure 7. Comparaison between coronary flow reserve and acute cellular rejection ≥2R

There was same trend for negative association between presence of donor anti HLA antibody and coronary flow reserve (average 1.8 for patients with donor anti HLA antibody versus 2.4 for those without donor anti HLA antibody, p=0.093; Figure 8).

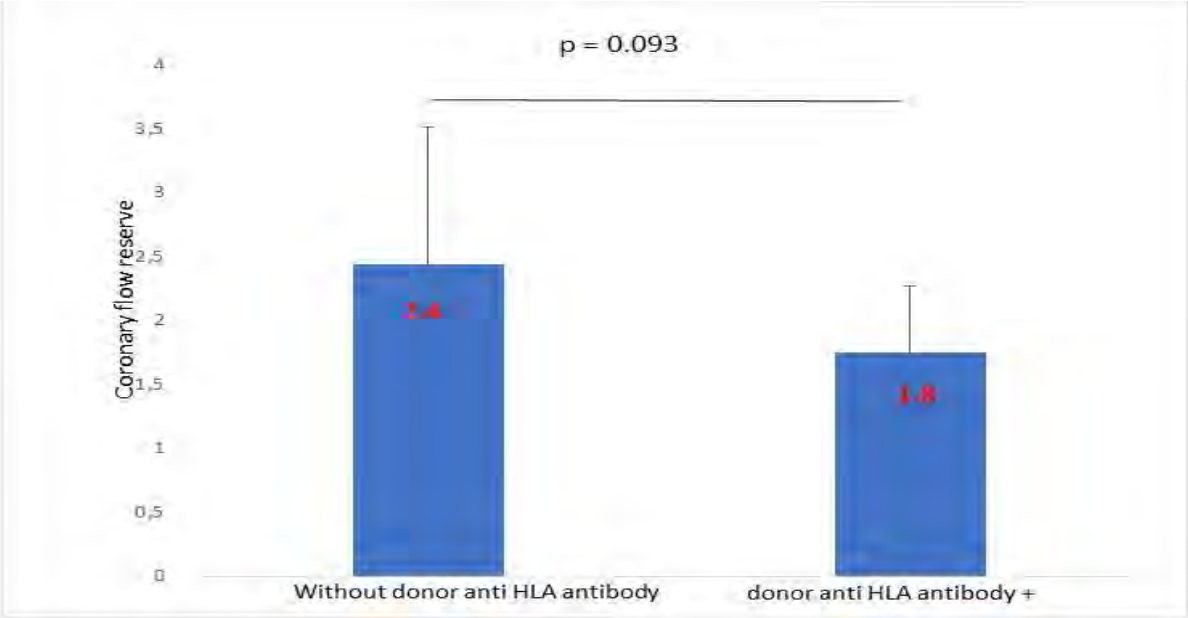

Figure 8. Comparaison between coronary flow reserve and donor anti HLA antibody
HLA : Human Leukocytes Antigen

DISCUSSION

Our study proves the feasibility of assessing coronary flow reserve by CZT-camera for heart transplant patients. Thanks to its accessibility, to assess coronary flow reserve by CZT-gamma camera will be possible in clinicians practice of clinicians. Indeed, until now, it was reserved in the field of medical research by PET or perfusion MRI. Regarding the average of coronary flow reserve, we observed low values in comparison with normal population. Our results are consistent with Mc Ardle *et al.* who evaluated coronary flow reserve by Rubidium-82 TEP on 140 heart transplant patients. The average value was 2.25 (3). Moreover, coronary flow reserve is an independent predictor of cardiac mortality in heart transplant patients (9). Tona *et al.* showed, on 105 heart transplant patients without coronary lesions but with deterioration of microcirculation, an increased risk to develop CAV for patients with a coronary flow reserve below 2.5 ($p<0.001$). Also, it was an independent factor of mortality (HR 2.5, CI95% 1.17-5.3; $p<0.01$ (10). Consequently, the assessment of coronary flow reserve is a solid prognostic and predictive marker of cardiovascular diseases and mortality. It depends on the interaction of multiple inseparable factors, explaining the difficulty of revealing association or correlation between an individual factor and coronary flow reserve.

Endothelial dysfunction plays an important role in the deterioration of coronary flow reserve. Several phenomena activate endothelial dysfunction. In our study, the use of ECMO has a negative effect on coronary flow reserve by inflammatory syndrome which leads to an endothelial activation by a loss of nitric oxide (11) and an increased secretion of endothelin which is a powerful vasoconstrictor (12) (13). Moreover, there was a negative association between the occurrence of primary graft dysfunction and coronary flow reserve. In combination with inflammatory aggression, coronary flow reserve is affected by ischemia/reperfusion phenomenon or “no reflow” injuries induced primary graft dysfunction

(14). Thus, we observed a trend for negative association between coronary flow reserve and CAV. This is consistent with Miller *et al.* who have demonstrated, on 48 transplanted patients with CAV, a deterioration of coronary flow reserve with 1.75 as mean value (4). There are several phenomena implicated in endothelial dysfunction induced by CAV such as immunological mechanism (15). Endothelial cells are the first interface between graft and recipient immunological cells. Consequently, immunity system is activated and initiated a acute cellular rejection and humoral rejection with donor anti HLA antibody. Rejections are toxic for endothelial cells and induced endothelial hyperactivity leading deterioration of coronary flow reserve explaining our results with a negative association between the number of acute cellular rejections 2R, the presence of donor anti-HLA and coronary flow reserve. We observed an inverse correlation between NT – pro BNP and coronary flow reserve. To compensate vasoconstriction, there is an upregulation of BNP which induce vasodilatation (16). We observed a positive correlation between glomerular filtration rate and coronary flow reserve. These results are consistent with a recent study, published in 2018 (17). In this context, deterioration of coronary flow reserve is the consequence of kidney factors which become systemic and reach coronary endothelial cells (18).

Being a monocentric study is a limit. Our population is limited with missing data explaining the difficulty of demonstrating significant results.

CONCLUSION

The assessment of coronary flow reserve by dynamic acquisition in heart transplant patients is feasible in clinical practice. Coronary flow reserve is impaired in heart transplant patients. Several factors influence coronary reserve, including extracorporeal membrane oxygenation, primary graft dysfunction, rejections, and cardiac allograft vasculopathy.

BIBLIOGRAPHY

1. **F, Delahaye.** Rapport de l'ESC. Arch Coeur Vaiss. 2002 ; N° spécial II (février) : 5-53. *Ann Cardiol Angéiol. 2001 ; 50 : 6-11.*

2. **E., Osto.** Determinants of coronary flow reserve in heart transplantation: a study performed with contrast-enhanced echocardiography. *J Heart Lung Transplant.* 2009 May;28(5), Vol. 453-60.

3. **BA, Mc Ardle.** Prognostic value of rubidium-82 positron emission tomography in patients after heart transplant. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014 Nov;7(6):930-7.

4. **CA, Miller.** Multiparametric cardiovascular magnetic resonance assessment of cardiac allograft vasculopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Mar 4;63(8):799-808. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.119.

5. **S, Ben-Haim.** Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study. . *J Nucl Med.* 2013.

6. **Agostini, Denis.** First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* Vol. 2018, 45:1079–1090.

7 **Jo, Kobashigawa.** *Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation.***.** April 2014, The Journal of Heart and Lung Transplantation, pp. Volume 33, Issue 4, Pages 327–340.

8. **V, Murthy.** Improved Cardiac Risk Assessment with Non-Invasive measures of Coronary flow reserve. *Circulation 2011 November 15; 124(20): 2215–2224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.050427.*

9. **F, Tona.** Coronary Microvascular Dysfunction Correlates With the New Onset of Cardiac Allograft Vasculopathy in Heart Transplant Patients With Normal Coronary. *American Journal of Transplantation 2015; 15: 1400–1406*

10. **M, Galderisi.** The impact of aging and atherosclerotic risk factors on transthoracic coronary flow reserve in subjects with normal coronary angiography. *Cardiovascular Ultrasound.* 2012, Vol. Cardiovascular Ultrasound.

11. **Millar, Jonathan E.** The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care.* 201620:387.

12. **SM, Wildhirt.** Expression of endomyocardial nitric oxide synthase and coronary endothelial function in human cardiac allografts. *Circulation.* 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I336-43.

13. **M, Weis.** Endothelin in coronary endothelial dysfunction early after human heart transplantation. *J Heart Lung Transplant. .* 1999 Nov;18(11):1071-9.

14. C, Jung. Microcirculation in cardiogenic shock: from scientific bystander to therapy target. *Critical Care.* 201014:193.

15. **D, Schmauss.** Cardiac allograft vasculopathy: recent developments. *Circulation .* 2008;117:2131-41.

16. C., Zellner. Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol. 1999 Mar;276(3 Pt 2):H1049-57.*

17. **T, Gansevoort R.** Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. . *Lancet Lond. Engl.* 2013.

18. **T, Gansevoort R.** Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. . *Lancet Lond. Engl.* 2013.

Evaluation de la réserve coronaire chez le transplanté cardiaque par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra CZT

RESUME EN FRANÇAIS :

Introduction : Après une transplantation cardiaque, la cellule endothéliale est la cible de phénomènes inflammatoires et immunologiques perturbant son unité fonctionnelle, à l'origine d'une dysfonction endothéliale et d'une altération de la réserve coronaire. La réserve coronaire est définie comme le rapport du débit coronaire maximal sur le débit coronaire de base. L'objectif de notre étude a été d'évaluer la réserve coronaire par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra à semi-conducteur CZT dans une cohorte de patients transplantés cardiaques et d'en identifier les facteurs potentiellement modulateurs.

Méthodes : Quatre-vingt-trois patients transplantés cardiaques ont été inclus rétrospectivement. Tous ont bénéficié d'une mesure du flux coronaire de repos et après vasodilatation maximale par acquisitions dynamiques sur gamma-caméra à semi-conducteur CZT associée aux examens standards du suivi du transplanté cardiaque. Les caractéristiques du donneur, de l'intervention, de la période péri opératoire et celles du receveur ont été recueillies.

Résultats : La réserve coronaire était plus basse chez les patients transplantés cardiaques en comparaison aux chiffres rapportés dans une population normale avec une moyenne à 2,4±1,1. Concernant les paramètres du donneur, nous avons observé une tendance pour une corrélation inverse entre le nombre de jours en réanimation, avant le prélèvement, et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,195 ; p=0,11). Concernant les paramètres relatifs à l'intervention et à la période péri-opératoire, le recours à une assistance extracorporelle influençait de manière négative la réserve coronaire (moyenne à 2,1 pour les patients ayant bénéficié d'une assistance extracorporelle contre 2,5 pour ceux n'en ayant pas bénéficié ; p=0,08). L'association était significative pour le sous-groupe de patients dont l'ancienneté de la transplantation était inférieure à 24 mois (moyenne 1,5 contre 2,5 ; p=0,041). Par ailleurs, il existait une association négative entre la survenue d'une dysfonction primaire du greffon et la réserve coronaire (moyenne 1,6 chez les patients ayant présenté une dysfonction du greffon contre 2,5 pour ceux sans dysfonction ; p=0,026). Concernant les paramètres du receveur, nous avons observé une tendance pour une corrélation inverse entre le niveau de résistances artérielles pulmonaires et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,209 ; p=0,09). Le nombre de rejets aigus cellulaires de stade 2R et le rejet chronique vasculaire de stade ≥2 influençaient de manière négative la réserve coronaire, tout comme la présence d'anticorps anti HLA (Human Leukocyte Antigen) du donneur (moyenne à 1,8 pour les patients avec des anticorps anti HLA du donneur contre 2,4 pour ceux sans anticorps ; p=0,09). Sur les marqueurs biologiques, il existait une corrélation inverse entre le taux sérique de NT-pro BNP et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=-0,295 ; p=0,01) et une corrélation positive entre le débit de filtration glomérulaire et la réserve coronaire (coefficient de corrélation r=0,230 ; p=0,046).

Conclusion : L'évaluation de la réserve coronaire par acquisitions dynamiques chez le transplanté cardiaque est réalisable en pratique courante. Elle est altérée chez le patient transplanté cardiaque et dépend de l'interaction de multiples facteurs.

TITRE EN ANGLAIS: Evaluation of coronary flow reserve after heart transplantation by dynamic CZT-camera

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Cardiologie et maladies vasculaires

MOTS-CLÉS : transplantation cardiaque, réserve coronaire, gamma-caméra CZT

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr LAIREZ Olivier