



HAL
open science

Evaluation répétée et multimodale de la fonction ventriculaire droite : un facteur pronostic à long terme après transplantation cardiaque

Benjamin Perin

► **To cite this version:**

Benjamin Perin. Evaluation répétée et multimodale de la fonction ventriculaire droite : un facteur pronostic à long terme après transplantation cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03806005

HAL Id: hal-03806005

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03806005>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2020

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2020

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Benjamin PERIN

ÉVALUATION REPETEE ET MULTIMODALE DE LA FONCTION VENTRICULAIRE DROITE : UN FACTEUR PRONOSTIC A LONG TERME APRES TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Juan Pablo MAUREIRA	Président et Directeur
Monsieur le Professeur Nicolas GIRERD	Juge
Monsieur le Docteur Fabrice VANHUYSE	Juge
Monsieur le Docteur Olivier HUTTIN	Juge
Monsieur le Docteur Mathieu MATTEI	Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



Président de l'Université de Lorraine:
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine:
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne :
Professeur Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude

SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (Médecine d'urgence)

Professeur Tahar CHOUHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE -

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1° sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1° sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1° sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1° sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL
(2007)
*Université de Dundee
(Royaume-Uni)*
Professeur Yunfeng ZHOU
(2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS
(2011)
*Université de Washington
(U.S.A)*
Professeur Martin EXNER
(2012)
*Université de Bonn
(ALLEMAGNE)*

Remerciements

A notre Maitre, Juge, Directeur de thèse et Président du jury

Monsieur le Professeur Juan-Pablo Maureira

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire.

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail. Je vous suis très reconnaissant pour la confiance que vous m'avez accordée. Je suis ravi d'avoir la chance de poursuivre ma formation au sein de votre équipe.

A notre Maitre et Juge

Monsieur le Professeur Nicolas Girerd

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier de Thérapeutique, Médecine de la Douleur, Addictologie.

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maitre et Juge

Monsieur le Docteur Fabrice Van Huyse

Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier de Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire.

Je vous suis très reconnaissant de l'honneur de que vous me faites en participant au jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre aide dans la conception de ce projet.

A notre Maitre et Juge

Monsieur le Docteur Mathieu Mattei ;
Practien Hospitalier d'Anesthésie Réanimation.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et de m'avoir transmis votre passion de la transplantation cardiaque. J'ai désormais hâte de travailler avec vous et de continuer à profiter de votre expérience.

A notre Maitre et Juge

Monsieur le Docteur Olivier Huttin

Praticien Hospitalier de Cardiologie et Pathologies Cardiovasculaires.

Je te remercie de juger mon travail de thèse. Je te suis très reconnaissant pour tous nos échanges, constamment assortis de précieux conseils, que ce soit lors des gardes ou pour l'élaboration de ce travail.

A mes Maîtres durant l'internat, et aux médecins ayant participé à ma formation :

Aux **Docteurs Arnaud Olivier** et **Fabien Baruffaldi**, le duo indissociable du secteur 1. **Arnaud**, pour ta pédagogie naturelle et pour m'avoir transmis la fierté d'être Cardiologue. Et **Fabien**, pour tes petits points journaliers apaisants, et tout ce que tu m'as appris tant en Cardiologie que sur les wombats.

A **Mathieu Ruppel**, pour ton grand sens clinique et pour avoir su accepter ma nonchalance. Une relation de confiance longue à murir mais très belle à l'arrivée.

A **Samuel Pinelli**, je te remercie pour tes conseils et ton instinct, mais aussi pour ton sens de la formule unique qui nous a beaucoup fait rire.

Aux **Docteurs Karim Djaballah, Hugues Blangy, Isabelle Magnin Poull** ainsi qu'au **Professeur Batric Popovic**, pour ces semestres dans vos secteurs durant lesquels j'ai pu profiter de votre disponibilité et votre enseignement. Merci pour votre confiance.

A l'équipe de Réanimation Médicale du **Professeur Bruno Levy**, à **Carine, Pierre, Mathieu, Audrey** et bien sûr à **Julie**. Merci pour ces 6 mois durant lesquels vous m'avez enseigné les bases de la réanimation.

Au service de Chirurgie Cardiaque, à **Giuseppe, Mazen, Christina, Hiroi, Alexandru**, et **Alessandra**. Merci à tous, j'ai pu apprendre une autre facette de la Cardiologie avec vous, je suis heureux de tous vous retrouver très bientôt.

A **Arthur**, c'est un plaisir constant de travailler avec toi, humainement et intellectuellement, tu m'as énormément appris.

Et à **Pierre Cyril**, qui par son enthousiasme permanent, m'a transmis l'envie d'explorer la cardiologie en chirurgie cardiaque.

A l'équipe de Transplantation Cardiaque du **Docteur Shaida Varnous**, pour votre accueil chaleureux, j'ai énormément appris grâce à vous. Et à **Eva Désire** évidemment, pour ton accent du sud et ta bienveillance quotidienne.

A **Pierre-Adrien Metzdorf, Mathieu Echivard, Nefissa Hammache, Laura Filippetti** et **Julie Vincent** ; merci pour votre disponibilité et votre aide durant toutes ces années.

Aux **Professeur Camenzind, Professeur Juillière, Professeur Sadoul, Professeur De Chillou**, ainsi qu'aux **Docteur Sellal** et au **Docteur Lemoine**, pour avoir participé à ma formation.

A ma famille :

A ma **Maman** évidemment, qui y a cru dès le début malgré quelques inquiétudes. Tu as su m'écouter et me rassurer pendant ces 10 ans. J'espère t'apporter une fierté à la hauteur de ton soutien.

A **Orianne**, merci pour ton soutien sans faille durant cette dernière ligne droite alors que je vacillais. Ma chance quotidienne, c'est de t'avoir à mes côtés. J'ai hâte de continuer à construire mon avenir avec toi.

A mon frère et ma sœur ; **Dorian** pour les matchs de foot dans la maison, et maintenant l'humour 7 ème degré que l'on partage. **Laura** pour ta bienveillance avec le petit frère terrible que j'étais, et pour m'avoir offert les rôles cruciaux des plus grands films (« Oui Madame »).

A **Lucas** et **Lily**, mes loulous qui grandissent si vite et que j'aime tant. Et à ma mamie **Thèrèse**, qui suit l'aventure attentivement depuis le début et qui en connaît un rayon sur la Cardiologie.

A la famille Weizman, **Thierry**, **Anne**, **Laurène**, **Josette** et **Louise**, je vous remercie pour la chaleur de votre accueil dans votre tribu.

Et à mon **Père**, à qui je pense constamment en ces moments forts.

A mes amis :

A **Mathieu**, mon Bro, mon Phoenix, mon Hercule ; une soirée et une bouteille ont suffi ; 9 ans et des millions fous rires plus tard, on n'a toujours pas appris à la reboucher. Et à **Justine**, qui aime châtie bien, je te laisse donc imaginer ...

A **Franck**, mon soutien des premières heures, j'ai eu le bonheur de te retrouver à la fin du parcours. A notre amitié singulière et nos discussions infinies qui me sont chères.

A **Dorian** et **Adrien**, pour les foots, les vacances, les mêmes ; pour m'avoir fait découvrir vos goûts musicaux parfois douteux mais que je fini souvent par aimer.

A **David**, qui peut faire d'une simple ballade sur la plage ou d'une pose de voie centrale en secteur, une aventure épique. Et **Stephanie**, la sirène, qui m'a fait découvrir les milles couleurs du vin, en une soirée.

A **Mickaël**, mon coach de squash avec qui j'ai fait mes premières échographies, c'est toujours un plaisir d'essayer de suivre tes folies.

A mes co internes :

A la Team Douceur et nos colloques en USIC. **Jeanne**, qui a toujours su me ramener le téléphone lorsque parfois, il m'arrivait de l'oublier dans le bureau ; **Margaux** tes petits bonhommes en sucre font du bien au moral. Et **Nathalie**, ma grande soeur durant ces années d'internat.

Et à vos moitiés, **Mickaël**, **Yann** et **Christophe**, que je suis toujours ravi de retrouver pour vous rétamé aux jeux de sociétés.

A **Guillaume**, mon soutien privilégié durant l'internat, je suis heureux qu'on continue ensemble l'année prochaine. **Lionel** et tes histoires abracadabrantésques qui ont rythmé ces années. **Hugo** la tornade du secteur 1, qui a su me montrer qu'on pouvait faire 7 entrées en 22 minutes. **Julien**, pour tes punchlines avec le DECT de garde. Et à **Charles**, **Ugo**, et **Killian**, pour ces 4 années passées ensemble.

A la team de l'internat de vous savez où, **Arnaud**, **Laura**, **Alexandre**, **Yousra** et **Antoine** ; le noyau dur soudé, qui a permis de passer des très bons moments en milieu hostile. Et à **Ines**, pour ton énergie et ta bonne humeur perpétuelle, je m'excuse de la part d'Arnaud pour ton tibia.

Aux co internes de Réanimation, **Maud**, **Alexandre**, **Charline**, **Nicolas**, **Matthieu**, **Julien**, **Clément** et **Martin**. 6 mois à courir dans les étages, à sauver des vies, et à faire la sieste dans le bureau.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

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

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Table des matières

<i>Remerciements</i>	8
<i>Serment d'Hippocrate</i>	17
<i>Introduction</i>	20
I. La Transplantation Cardiaque orthotopique	20
A. Historique (1)	20
B. Epidémiologie	23
1. Généralités	23
2. Morbi-mortalité (4).....	25
C. Principes de la transplantation cardiaque	31
1. Méthodes chirurgicales.....	31
2. Cadre légal.....	32
D. Indication et contre-indications à la transplantation cardiaque.....	37
1. Indications	37
2. Contre-indications	37
II. La fonction ventriculaire droite	40
A. Anatomie.....	40
B. Fonction et anatomie fonctionnelle.....	42
C. Évaluation de la fonction ventriculaire droite.....	44
1. Échographie cardiaque.....	44
2. Cathétérisme cardiaque droit	49
3. Autres outils	50
D. Rôle pronostic du ventricule droit : exemples	52
1. Ventricule droit et insuffisance cardiaque (FEVG altérée, cardiopathie ischémique)	52
2. Ventricule droit et insuffisance cardiaque à FEVG préservée.....	53
3. Ventricule droit et cardiomyopathie dilatée	55
4. Ventricule droit et cardiomyopathie hypertrophique.....	56
5. Ventricule droit en post-opératoire de chirurgie cardiaque	57
E. Rationnel de l'étude	59
<i>Article scientifique</i>	61
Abstract	62
Abbreviations.....	63
Introduction.....	64
Methods	66
Results.....	70
Discussion	74
Figures	79
Figure 1: Flow chart depicting the study sample	79
Figure 2: Right ventricular dysfunction (RVD) parameters assessed by echocardiography	80
Figure 3: Kaplan-Meier curves according to right ventricular dysfunction (RVD) echocardiography markers.....	82
Tables.....	84
Table 1: Baseline characteristics of the overall population.....	84
Table 2. Univariate analysis: baseline characteristics.	86
Table 3. Univariate analysis: per and postoperative characteristics.....	88
Supplementary Appendix.....	89

<i>Supplementary Table S1: Variables included in the imputed data set</i>	89
<i>Supplementary Table S2: Donor characteristics</i>	90
<i>Supplementary Table S3: Significant parameters in univariate analysis</i>	91
<i>Supplementary Table S4: Sensitivity analysis</i>	92
<i>Conclusion</i>	93
<i>Références</i>	94
<i>RESUME DE THESE</i>	101

Introduction

I. La Transplantation Cardiaque orthotopique

A. Historique (1)

L'idée d'une transplantation d'organe commence à prendre forme au début du 20^{ème} siècle avec les travaux d'Alexis Carrel et de Charles Guthrie sur les anastomoses vasculaires. Ils réalisent alors, entre autres, les premières transplantations cardiaques en position hétérotopique sur des chiens. La fonction cardiaque n'est malheureusement pas préservée et la durée de survie des receveurs très courte. Ces travaux vont être cependant poursuivis pendant un demi-siècle, permettant d'améliorer les techniques chirurgicales de prélèvement et d'anastomose.

Dans les années 1950, la réalisation de la première transplantation rénale entre deux jumeaux homozygotes, ainsi que l'essor de la chirurgie cardiaque avec l'invention des premières pompes de circulation extracorporelle ouvrent toutes deux la voie à une transplantation cardiaque chez l'homme.

Au début des années 1960, l'équipe du Professeur Shumway de l'université de Stanford multiplie les essais sur des animaux afin d'optimiser leur technique chirurgicale. Pour la transposition sur l'homme, se pose alors un autre problème, celui de la disponibilité des coeurs humains. La notion de « mort encéphalique » n'étant pas encore définie, le prélèvement doit se faire à « cœur arrêté » et nécessite ainsi la présence simultanée du donneur et du receveur en un même lieu, diminuant drastiquement les opportunités. Une xénogreffe à partir d'un chimpanzé est même alors tentée afin de pallier ce problème mais se solde par un échec chirurgical immédiat (mismatch de taille).

Finally, the first orthotopic cardiac transplantation is performed in December 1967 by the team of Professor Christiaan Barnard, in Cape Town, South Africa. It is a heart from a man who died in a road accident, transplanted to a 54-year-old woman with dilated cardiomyopathy in the terminal stage of heart failure. The intervention is a surgical success but the patient dies 18 days later due to a pneumothorax during resuscitation.

This first world transplant was quickly followed in the United States by a cardiac transplant performed by Professor Shumway a month later, and in Europe by Professor Cabrol at Pitié-Salpêtrière in April 1968.

General rejection was however attenuated by the systematic occurrence of secondary graft-versus-host reactions due to allo-immunization against the donor. This phenomenon, called « rejection », has been known since several years in renal transplantation in particular. The discovery of the HLA system in 1952 by Pr Dausset, allowed to understand its pathophysiology. However, its late diagnosis and its inefficient treatment did not initially allow cardiac transplantation to develop.

Two discoveries will then be preponderant in the development of cardiac transplantation. On the one hand, the systematic use of endomyocardial biopsies by the jugular vein since 1973 allows a much earlier diagnosis of rejection compared to the clinical and echocardiographic criteria. On the other hand; the discovery of the immunosuppressive activity of Cyclosporin A in 1972 by Dr Borel, which will be integrated into the anti-rejection therapeutic arsenal from the beginning of the 1980s.

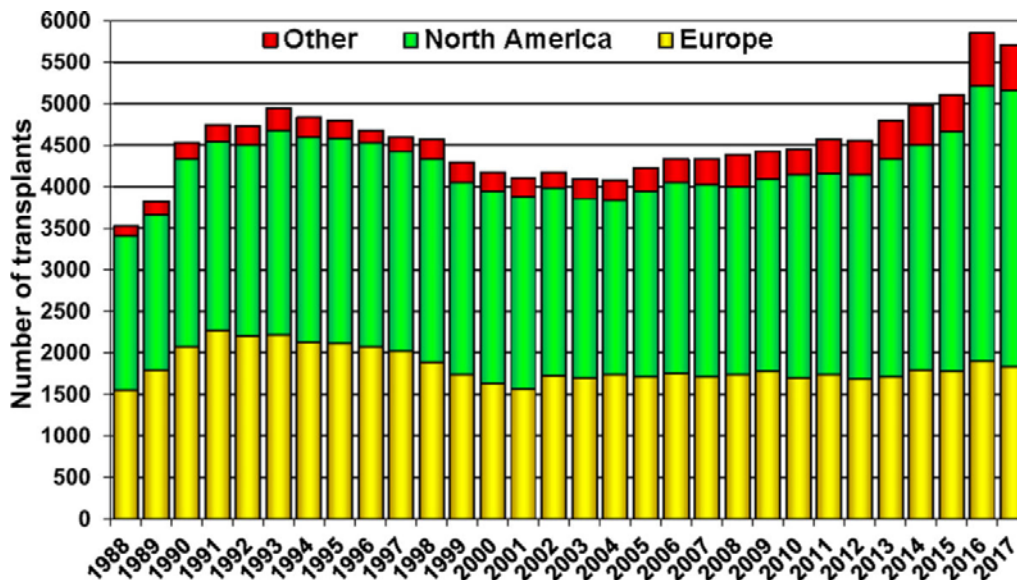
From then on, cardiac transplantation can be democratized more widely during the following decades, becoming thus the best treatment of terminal heart failure.

Désormais devenue un traitement sûr de l'insuffisance cardiaque terminale, la transplantation reste cependant limitée par la disponibilité des greffons. Pour cette raison et pour ne plus avoir à attendre le décès d'un patient pour en soigner un autre, les projets de suppléances mécaniques et même de cœur artificiel se sont développés en parallèle.(2) Cependant malgré leur diffusion plus large et leur sophistication croissante ces dernières années, la transplantation cardiaque reste, à ce jour, le meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque terminale en termes de survie et de qualité de vie.

B. Epidémiologie

1. Généralités

Chaque année, environ 5500 transplantations cardiaques sont effectuées dans le monde principalement en Europe et Amérique du Nord.(3)



Nombre de transplantations cardiaques (adultes et pédiatriques) par an et par région du monde(3)

Au 31 décembre 2018, 14 125 transplantations cardiaques avaient été réalisées en France depuis la première réalisation du Professeur Cabrol en 1968. On estime à plus de 5000 le nombre de patients vivants avec un cœur transplanté. En augmentation constante à la fin du siècle dernier, les années 2000 ont vu une stagnation voire une régression du nombre de gestes en raison de la pénurie de greffons. Depuis 2010 et l'utilisation de critères élargis pour le choix des donneurs, on note à nouveau une discrète hausse du nombre de transplantations cardiaques. Malgré cela, il existe toujours plus de 2 patients inscrits sur liste de transplantation pour un seul cœur disponible.(4)

En France, parmi les patients inscrits sur liste de transplantation, à 1 an :(4)

- 71.4% ont été transplantés.
- 13.8% sont toujours en attente.

- 10.9 % sont décédés.
- 2.1 % sont sortis de liste en raison d'une aggravation de leur état.
- 1.6% sont sortis de liste pour autre raison (amélioration, souhait du patient, contre-indication).

Caractéristiques	Greffons cardiaques greffés en 2019		Candidats en liste d'attente active au 1er janvier 2019 *		Nouveaux candidats inscrits en 2019		Candidats greffés en 2019		Candidats décédés en 2019		Candidats sortis de la liste pour aggravation en 2019	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Age												
0-17 ans	18	4,2	12	4,7	34	5,9	24	5,6	5	8,2	0	0
18-29 ans	72	16,9	7	2,7	35	6,1	25	5,9	1	1,6	1	4,5
30-55 ans	231	54,4	125	48,6	282	49,2	215	50,6	28	45,9	8	36,4
56-65 ans	86	20,2	97	37,7	186	32,5	129	30,4	23	37,7	7	31,8
>=66 ans	18	4,2	16	6,2	36	6,3	32	7,5	4	6,6	6	27,3
(m ± ds, ans)	44,4	14,9	51,3	14,1	48,8	15,1	48,7	14,8	51,0	15,8	58,5	10,9
Sexe												
Masculin	271	63,8	203	79,0	440	76,8	323	76,0	49	80,3	18	81,8
Féminin	154	36,2	54	21,0	133	23,2	102	24,0	12	19,7	4	18,2
Groupe sanguin												
A	192	45,2	101	39,3	251	43,8	190	44,7	21	34,4	6	27,3
AB	8	1,9	1	0,4	22	3,8	16	3,8	1	1,6	0	0
B	33	7,8	18	7,0	72	12,6	65	15,3	4	6,6	2	9,1
O	192	45,2	137	53,3	228	39,8	154	36,2	35	57,4	14	63,6
Total	425	100,0	257	100,0	573	100,0	425	100,0	61	100,0	22	100,0

*Un malade est en liste active au 1er janvier si il n'est pas en contre-indication temporaire au 1er janvier.
na=non applicable / (m ± ds, ans): moyenne ± déviation standard - Données extraites de CRISTAL le 16/03/2020

Caractéristiques démographiques des donneurs de greffon cardiaque et des candidats inscrits selon leur devenir en liste d'attente en 2019(4)

Par ailleurs, les indications de transplantations sont essentiellement posées chez les patients atteints de cardiopathies dilatées (45.7%) et ischémiques (33.0%). Les re-transplantations représentent seulement 2.4% des indications.(4)

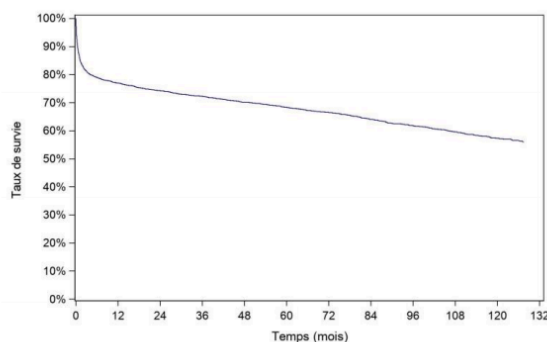
La médiane de survie qui dépend en grande partie de l'âge du receveur, est de 12,7 ans en cas de receveur de moins de 60 ans, et de 8.7 ans en cas de receveur plus âgé.

Indication	2014			2015			2016			2017			2018			2019		
	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh	N	%	pmh
Autres pathologies	64	11,2	1,0	86	13,8	1,3	100	17,4	1,5	96	17,6	1,4	97	15,5	1,4	72	12,6	1,1
Cardiomyopathies dilatées	271	47,5	4,1	285	45,8	4,3	256	44,6	3,8	248	45,4	3,7	274	43,7	4,1	262	45,7	3,9
Cardiopathies ischémiques	200	35,1	3,0	209	33,6	3,1	186	32,4	2,8	176	32,2	2,6	208	33,2	3,1	189	33,0	2,8
Cardiopathies valvulaires	21	3,7	0,3	33	5,3	0,5	25	4,4	0,4	19	3,5	0,3	33	5,3	0,5	36	6,3	0,5
Retransplantations	14	2,5	0,2	9	1,4	0,1	7	1,2	0,1	7	1,3	0,1	15	2,4	0,2	14	2,4	0,2
Total	570	100,0	8,6	622	100,0	9,4	574	100,0	8,6	546	100,0	8,1	627	100,0	9,3	573	100,0	8,5

Indications de transplantation cardiaque par année (pmh = par millions d'habitants)(4)

2. Morbi-mortalité (4)

Le taux de survie des patients transplantés est de 77% à 1 an et 68.3% à 5 ans. Ces chiffres sont en constante amélioration grâce aux progrès dans la prévention et le traitement des rejets ; et ce malgré des receveurs de plus en plus âgés et comorbides. A noter qu'en cas de retransplantation, la survie à 1 an est de 75.3%.



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
2004-juin 2018	5574	86.3% [85.3% - 87.1%]	77.0% [75.9% - 78.1%]	68.3% [67.0% - 69.6%]	57.4% [55.7% - 58.9%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		4787	4192	2531	970	67	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu

Données extraites de CRISTAL le 16/03/2020

Courbe de survie du receveur après greffe cardiaque (1ère greffe entre 2004 - juin 2018)(4)

Les causes de mortalités évoluent en fonction du temps après la transplantation. En effet, la dysfonction précoce du greffon, les infections et la défaillance multi-viscérale constituent les principales causes de décès durant la première année et surtout les premiers mois. Par la suite,

ce sont les cancers, la coronaropathie du greffon (dysfonction de greffon, mort subite) et toujours les infections qui constituent les principales causes de décès.

a. Dysfonction précoce de greffon

Elle représente la première cause de décès précoce (66%) et sa prévalence varie fortement selon sa définition. Elle est plus élevée en France (44%) car définie simplement par le recours à l'ECMO en post opératoire.(4)

Elle peut être prédite à l'aide du score RADIAL comprenant certains facteurs de risque : âge du receveur > 60 ans, âge du donneur > 30 ans, pression de l'oreillette droite > 10 mmHg, diabète sucré, receveur sous inotropes, durée d'ischémie froide > 240 minutes.(5)

D'autres facteurs de risque pré-opératoire ont été identifiés : le sexe féminin du donneur, le décès non traumatique, les résistances pulmonaires élevées ou la dysfonction d'organe chez le receveur (nécessité d'ECMO ou CPBIA, ventilation, dialyse).(6)

b. Coronaropathie du greffon (Cardiac Allograft Vasculopathy) (7)

La coronaropathie du greffon est très fréquente et augmente significativement avec le temps. En effet, 8% des patients présentent une atteinte coronaire à un an et près de 50% à dix ans. Elle est la première cause de re-transplantation par dysfonction tardive du greffon.

Des facteurs de risque d'athérosclérose spécifiques au transplanté cardiaque tels que l'allo-immunisation (présence de DSA), l'infection à CMV et la durée d'ischémie froide ont été retrouvés. A ceux ci s'ajoutent les facteurs de risque classiques d'athérome qui sont pour certains largement favorisés par les thérapies anti-rejets et doivent être strictement contrôlés.

De diagnostic difficile en raison de l'absence de douleur thoracique liée à la dénervation cardiaque, la coronaropathie du greffon justifie un contrôle angiographique régulier avec réalisation dans l'idéal d'une échographie endo-coronaire. Son traitement est aussi délicat car

l'atteinte est le plus souvent diffuse touchant à la fois les vaisseaux épicaudiques et la microcirculation. Le traitement peut impliquer, comme chez le patient non-transplanté, une angioplastie ou parfois un pontage aorto-coronaire. L'identification d'une coronaropathie extensive justifie également une adaptation du traitement anti-rejet en raison des mécanismes immunologiques liés à cette forme particulière d'athérosclérose coronaire.

c. Rejet (6)

Les rejets sont les manifestations d'une réaction du système immunitaire du receveur contre le greffon cardiaque, le plus souvent dirigé contre le système HLA du donneur. Il est décrit comme responsable de 8% des décès après transplantation cardiaque. Il en existe plusieurs types.

- Le **rejet à médiation cellulaire** est le résultat de l'activation de lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigène. Ces cellules vont s'activer dans le greffon puis migrer vers les organes lymphoïdes secondaire pour former un infiltrat inflammatoire comprenant des lymphocytes et quelques macrophages ou polynucléaires éosinophiles. Au niveau du greffon, il peut exister une nécrose myocardique qui signe le rejet sévère. Le rejet cellulaire aigu symptomatique doit être traité avec de hautes doses de corticoïdes, selon le grade déterminé par la classification ISHLT.(8) En cas d'instabilité hémodynamique, le recours aux anticorps anti-lymphocytaires est une option thérapeutique. Il doit s'en suivre un ajustement de la posologie et du type de traitement immunosuppresseur d'entretien. Une biopsie endomyocardique de suivi doit être réalisée 1-2 semaines après le traitement dans les formes symptomatiques et 2-4 semaines dans les formes asymptomatiques.
- Le **rejet humoral** est médié par des anticorps (anti-HLA, non-HLA associé à une activation du complément). Son incidence varie de 3 à 85% des greffons. Les facteurs de

risque de rejet humoral sont : le sexe féminin, un dosage élevé d'anticorps anti-donneur pré-transplantation, un statut CMV positif, une assistance circulatoire, une allo-sensibilisation HLA, une re-transplantation, entre autres. Le traitement inclut des immunoglobulines intraveineuses, des séances de plasmaphérèse, des anticorps anti-lymphocytaires et des hautes doses de corticoïdes. En seconde ligne, l'utilisation de rituximab, de bortezomib et d'anticorps anti-complément est possible également. Le traitement d'entretien peut aussi comprendre un switch de la ciclosporine au tacrolimus ou une augmentation de la dose de mycophenolate mofetil.(8)

d. Infections (6)

Elles constituent une cause majeure de mortalité notamment durant la première année (31%) puis décroissent continuellement avec le temps (diminution du taux d'incidence de 10% par an).

Les infections post opératoires précoces sont expliquées d'une part par la profonde immunosuppression initiale, mais aussi par le séjour en réanimation initial et son cortège de facteurs favorisants (intubation oro-trachéale, sonde urinaire, voie veineuse, canules d'ECMO ...). Au premier rang figurent les infections respiratoires hautes et basses qui ont un impact net sur la mortalité et représentent une part non négligeable de la mortalité post-transplantation. La plupart du temps, les infections respiratoires surviennent dans les 6 premiers mois, et sont notamment dues à *Aspergillus fumigatus* (surtout dans les 3 premiers mois). Les autres pathogènes fréquemment retrouvés sont le CMV et *Pneumocystis jiroveci* qui peuvent dans certains cas justifier d'un traitement prophylactique.

e. Cancers (6)

Favorisés eux aussi par l'immunodépression induite par les traitements anti-rejet, les cancers touchent presque 30% des patients transplantés cardiaque durant les 10 premières années post-transplantation et représentent la 4^e cause de mortalité à 5 ans post-transplantation.

Au premier rang de ces néoplasies se trouvent les cancers cutanés (18%) et les lymphomes (2%), qui nécessitent un suivi dermatologique annuel et une surveillance clinique et biologique rapprochée au long cours.(7)

L'ensemble des autres cancers restant représentent les dix derniers pourcents et justifient une attention particulière lors du suivi du patient et notamment une participation scrupuleuse aux dépistages massifs organisés dans la population générale.(7)

d. Insuffisance rénale (6)

L'insuffisance rénale est une comorbidité majeure dans les suites d'une transplantation cardiaque.

Les suites post opératoires immédiates, sont souvent marquées d'une part par une nécrose tubulaire aiguë (circulation extra corporelle, état de choc, utilisation de néphrotoxiques) et d'autre part par une altération de l'hémodynamique intra-rénale (utilisation de fortes doses d'anticalcineurines) responsables d'une altération de la fonction rénale. Celle-ci peut nécessiter le recours à la dialyse à court et plus rarement à long terme. Un DFG pré-opératoire < 30 mL/min constitue d'ailleurs une contre-indication à la transplantation cardiaque seule et doit faire envisager une transplantation rénale associée.(9)

Une fois la période post opératoire précoce passée, l'utilisation d'anticalcineurines au long cours constitue la principale cause de dégradation de la fonction rénale. L'atteinte est multiple (tubulaire, glomérulaire et vasculaire), temps et dose dépendante, et irréversible. Elle explique

en grande partie qu'après 10 ans, 68% des patients transplantés soient insuffisants rénaux, 6.2% dialysés, et 3.7% nécessitant une transplantation rénale.

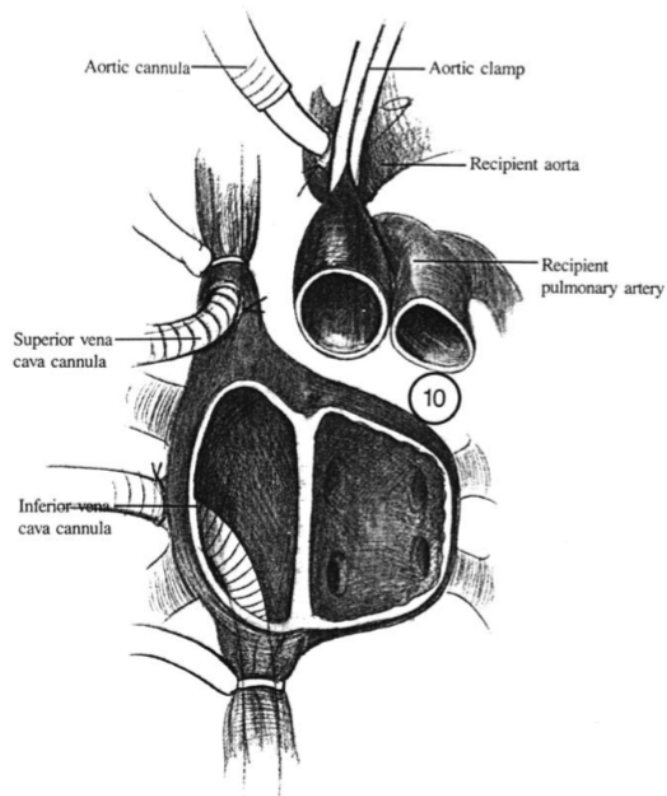
Cette insuffisance rénale chronique, augmente significativement le risque cardiovasculaire et la mortalité des patients transplantés, et constitue un enjeu thérapeutique majeurs (épargne rénale par utilisation d'inhibiteur de mTor, baisse des doses d'anticalcineurines).

C. Principes de la transplantation cardiaque

1. Méthodes chirurgicales

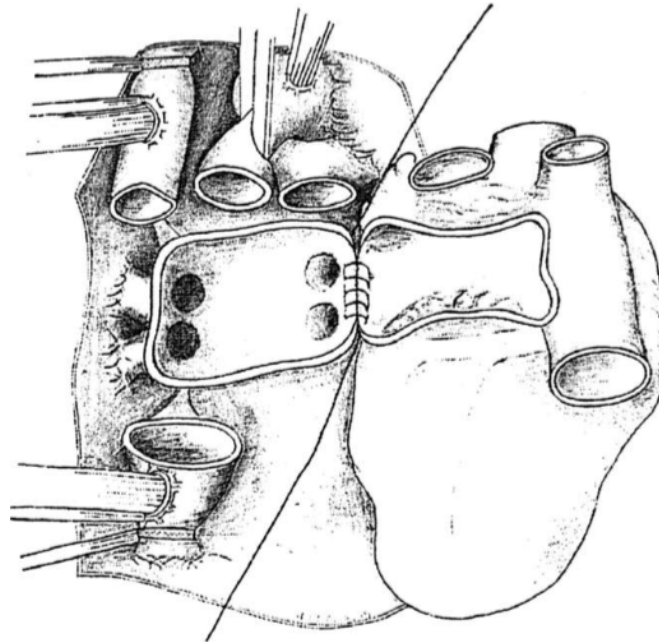
Si la prise en charge en réanimation et les traitements anti-rejets ont beaucoup évolué depuis les débuts de la transplantation, la technique chirurgicale a en elle-même très peu changé. Il existe à ce jour 2 types d'interventions :

- La méthode historique dite de **LOWER et SHUMWAY** qui consiste à conserver le fond des oreillettes droites et gauches du donneur. L'anastomose se fait au niveau des deux oreillettes (aspect de double oreillette), de l'aorte et de l'artère pulmonaire.



Technique de cardiectomie standard du receveur : les reliquats de l'oreillette gauche et droite, l'aorte et l'artère pulmonaire sont représentés ici.(10)

- La méthode plus récente dite **BI-CAVALE** qui consiste à conserver seulement le fond de l'oreillette gauche. L'anastomose se fait au niveau des veines caves inférieures et supérieures, les autres anastomoses sont identiques à la première méthode.



Technique d'anastomose bicavale. La moitié gauche constitue la cardiectomie receveuse avec oreillette droite et septum auriculaire réséqués, un brassard à gauche au niveau de la veine cave inférieure et supérieure. LA moitié droite comportera le cœur du donneur avec une oreillette droite intacte. L'anastomose commence à l'oreillette gauche.(10)

Les deux techniques sont encore utilisées à ce jour même si la seconde semble avoir de meilleurs résultats à court terme. En effet, la mortalité péri-opératoire, le taux d'incidence d'arythmies et d'insuffisance tricuspide post-opératoires sont réduites. Cependant les résultats à long terme sont par contre similaires dans les deux techniques.(10)

2. Cadre légal

En France, l'organisme régulateur des transplantations cardiaque est l'Agence Nationale de la Biomédecine qui a remplacé en 2005 l'Établissement Français des Greffes.

a. Types de donneurs

- Donneur en état de mort encéphalique

Les patients en état de mort encéphalique constituent à ce jour la seule source de cœurs à greffer en France. Elle représenterait 7 à 13% des décès en réanimation.

L'état de mort encéphalique est défini comme la destruction irréversible de l'ensemble des fonctions cérébrales chez un sujet à cœur battant. Il fait suite à un arrêt de la circulation cérébrale.

Définition de l'état de mort encéphalique

Clinique	Paraclinique : l'un des 2 examens suivants
<ul style="list-style-type: none">• Coma Glasgow 3 avec abolition des réflexes du tronc cérébral• Absence de ventilation spontanée confirmée par un test d'hypercapnie• Absence de facteur confondants (sédations, hyperthermie, troubles métaboliques, ...)	<ul style="list-style-type: none">• Absence d'activité cérébrale confirmée par deux électro-encéphalogrammes de 30 minutes, plats, arréactifs, à 4 heures d'intervalle• Arrêt de la circulation cérébrale confirmée par une angio-TDM

- Donneur en arrêt cardio-circulatoire contrôlé

La première transplantation cardiaque en 1967 avait été réalisée avec un cœur provenant d'un patient en arrêt cardio-circulatoire. Ces greffons n'ont rapidement plus été utilisés car le donneur et le receveur devaient être géographiquement très proches en raison des moins bonnes techniques de conservation à l'époque.

Cependant, en raison de la pénurie d'organe dans les années 1990, la transplantation à partir de donneur en arrêt cardio-circulatoire contrôlé (procédure dite de Maastricht 3) s'est alors développée pour les autres organes que le cœur (rein, foie, poumons). Désormais; l'amélioration des techniques de conservation ex vivo rend possible l'utilisation de ce type de donneur dans le cadre de la transplantation cardiaque.

Cette technique pose néanmoins des problèmes éthiques aux équipes de réanimation devant décider d'un arrêt des soins. Le devenir du patient mourant risque de ne plus être l'unique préoccupation de l'équipe soignante, et la décision pourrait alors d'être parasitée par le bénéfice secondaire que constitue le prélèvement chez celui-ci.

Actuellement non utilisée en France, ce type de donneur permettrait d'augmenter le nombre de greffon de 17 %.(11)

Procédure dite « Maastricht III » en France actuellement

- Arrêt cardio-circulatoire dit « contrôlé » : après décision d'arrêt des soins en raison de l'absence de ressource thérapeutique disponible
 - Phase agonique < 3 heures (potentiellement raccourcie pour le prélèvement cardiaque)
 - Durée de « No Touch » de 5 minutes : délai entre la déclaration de décès et la mise en place d'une circulation régionale normothermique (temps durant lequel aucun acte médical doit être effectué).
-

b. Règle de répartition des greffons : Fonctionnement du nouveau score cœur (12)

Les règles de répartition ont régulièrement changé ces dernières décennies. L'objectif étant toujours une meilleure rationalisation à l'échelle nationale de la répartition des greffons afin de limiter la mortalité à la fois sur liste d'attente et après transplantation. Il existe depuis le 2 janvier 2018 un « score cœur » national : il s'agit d'un score global établi en 4 étapes.

- Index de risque cardiaque (ICAR) : score initial allant de 0 à 40, représentant le risque de décès du patient. Ce score est basé sur 3 critères biologiques (NT pro BNP, la créatinine plasmatique, la bilirubine totale) et la présence ou non d'une assistance circulatoire de courte durée (ECMO).

- Score cardiaque composite brut (CCB) :
 - *Mise sur liste standard* : score selon les paramètres ci-dessus.
 - *Demande de composante d'expert* : rajout de points dans certaines situations où le score précédent ne permettrait pas une bonne prédiction du risque de décès. A savoir, les complications d'assistance circulatoire de longue durée (thrombose, infection, hémorragie), les patients implantés d'une assistance bi-ventriculaire ou d'un cœur artificiel total, la survenue d'un orage rythmique non contrôlé ou l'existence d'une contre-indication à une assistance mécanique de longue durée.

Ces deux premières étapes donnent naissance à un score intrinsèque au patient allant de 0 à 1151. Celui-ci sera ensuite pondéré lors des deux étapes suivantes en fonction des caractéristiques du donneur et de la distance séparant donneur et receveur pour avoir un score

global pour chaque couple donneur – receveur : le **Score National d'Attribution des Greffons Cardiaques**.

- Score cardiaque composite pondéré (CCP) :
 - *Pondération selon l'âge* : perte progressive d'un pourcentage des points selon la différence d'âge jusqu'à zéro point en cas d'écart de plus de 40 ans.
 - *Compatibilité selon le groupe sanguin*.
 - *Compatibilité selon le poids* : la surface corporelle du donneur doit être > 80% de celle du receveur.
 - *Filtre d'efficacité* : inéligibilité si la probabilité de survie du receveur est estimée < 50% (survie estimée selon l'âge du receveur, la cardiopathie, la créatinine, la bilirubine totale, l'appariement pour le sexe et l'âge).

- Score national d'attribution des greffons cardiaques : Score final prenant en compte le CCP pondéré à son tour par la distance séparant le donneur et le receveur.

Ce score doit être mis à jour régulièrement : au minimum tous les trois mois pour les patients stables ambulatoires, et deux fois par semaine pour les patients instables sous amines ou sous assistance cardiaque de courte durée.(4,12)

D. Indication et contre-indications à la transplantation cardiaque

1. Indications

En situation stable, la transplantation cardiaque est le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire à un traitement médical optimal associé éventuellement à une resynchronisation ventriculaire quand elle est possible, en cas de retentissement fonctionnel majeur.(9)

En cas de difficulté à estimer cliniquement le retentissement fonctionnel, une épreuve d'effort avec mesure de la VO₂ max peut être réalisée. Le seuil de VO₂ max retenu est de 14 mL/min/m² en l'absence de traitement par bêtabloquant et de 12 mL/min/m² sous bêtabloquant. Chez les patients jeunes, une valeur inférieure à 50 % de celle prédite pour l'âge et le sexe peut être retenue. En dessous de ces valeurs, la survie à 1 an est considérée moins bonne spontanément qu'en cas de transplantation.(13)

Dans la situation d'urgence que représente le choc cardiogénique, celle-ci demeure le traitement à proposer en l'absence de potentiel de récupération.

2. Contre-indications

a. Pour le donneur

Contre-indications générales :

- **Infectieuses** : un bilan microbiologique doit être effectué afin d'éliminer une encéphalite spongiforme bovine, une infection à VIH, une infection à VHC ou une tuberculose active. L'infection à VHB et la Syphilis peuvent faire l'objet de dérogations.
- **Néoplasique** : une imagerie corps entier est aussi recommandée. Toute néoplasie active contre-indique le prélèvement.

D'autres affections doivent être recherchées et prises en compte sans formellement contre-indiquer le prélèvement. Par exemple : les maladies de système ou la présence d'une infection

bactérienne latente, dans ces situations le rapport bénéfice risque de la transplantation doit être évalué au cas par cas.

Contre-indications liées à la fonction cardiaque :

Le bilan avant prélèvement comprend au minimum un électrocardiogramme et une échographie cardiaque. Il sera complété au moindre doute par une coronarographie.

Les contre-indications **absolues** au prélèvement cardiaque chez le donneur sont : l'intoxication au monoxyde de carbone avec un taux de CO > 20%, les arythmies ventriculaires graves, tout états hypoxémique sévère (SpO2 < 80%), un antécédent d'infarctus du myocarde, une hypokinésie myocardique < 30%, une coronaropathie angiographique sévère et enfin l'existence d'une malformation cardiaque non corrigée.(9,14)

b. Pour le receveur

Il n'existe pas à proprement parler de contre-indication absolue à la transplantation cardiaque, elles sont « relatives » et dépendent surtout des habitudes et compétences de chaque centre.

Le bilan pré-opératoire, outre les examens habituels avant une chirurgie cardiaque, comporte une recherche de néoplasie sous jacente à adapter selon le contexte et un cathétérisme cardiaque droit quand il est possible.(13)

Contre-indications chez le receveur : (9)

- Infection active non contrôlée.
- Artériopathie périphérique ou cérébrale sévère.
- Hypertension artérielle pulmonaire sévère (envisager un LVAD en bridge to transplant en cas d'HTP sans dysfonction ventriculaire droite)
- Cancer actif (nécessite une étroite collaboration avec l'oncologue).
- Insuffisance rénale chronique avec DFG < 30 mL/min (nécessité de greffe cœur rein).

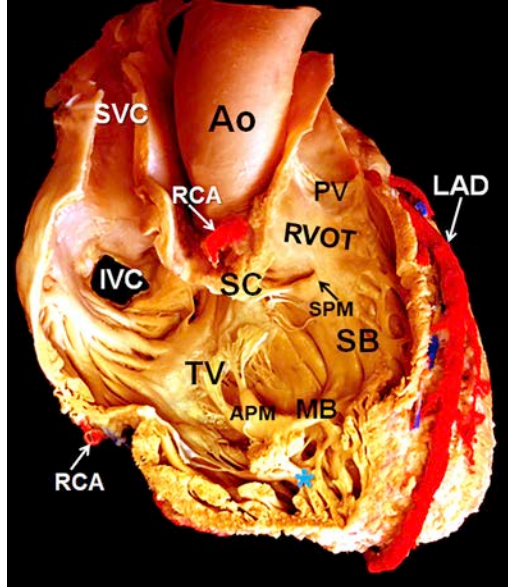
- Maladie systémique avec atteinte d'organe sévère.
- Obésité grade II ou III.
- Mésusage d'alcool ou de drogue.
- Défaut de compliance prévisible.

Concernant l'hypertension pulmonaire, le degré de résistance vasculaire pulmonaire est le facteur prépondérant pour la décision de transplantation. Un test de doit être effectué en cas de PAPs supérieure à 50 mmHg et de résistances pulmonaires élevées (gradient transpulmonaire > 15 mmHg ou résistance pulmonaire > 3 Unités Wood) afin de préciser le caractère réversible ou non de l'hypertension pulmonaire. Ce test peut aller de la simple utilisation de vasodilatateur à courte durée d'action jusqu'à la mise sous LVAD dans les cas les plus extrêmes.

Enfin, les recommandations fixent une limite d'âge à 70 ans (Classe I, Niveau de recommandation C), mais permettent de l'envisager chez les patients de plus de 70 ans en bon état général (Classe IIb, Niveau de recommandation C). Dans tous les cas, l'âge physiologique doit être pris en compte.(13)

II. La fonction ventriculaire droite

A. Anatomie



Fenêtre de dissection d'un cœur après résection de la paroi antérosupérieure du ventricule droit, révélant la chambre d'admission (TV), l'apex trabéculé (), et la chambre d'éjection ventriculaire droite ou infundibulum.*

Ao = aorte; APM = muscle papillaire antérieur; IVC = veine cave inférieure ; LAD = artère interventriculaire antérieure; MB = bandelette modératrice; PA = artère pulmonaire PV = valve pulmonaire; RCA = artère coronaire droite; RV = ventricule droit ; RVOT = chambre d'éjection du ventricule droit; SB = bandelette septomarginale ou septale; SC = crête supraventriculaire; SPM = muscle papillaire septal; SVC = veine cave supérieure; TV = valve tricuspide.(15)

Le ventricule droit est antérieur au ventricule gauche dont il est séparé par le septum interventriculaire. Il est dissocié : en amont, de l'oreillette droite par la valve tricuspide et en aval, de l'artère pulmonaire par la valve pulmonaire.

On peut le diviser en trois parties :

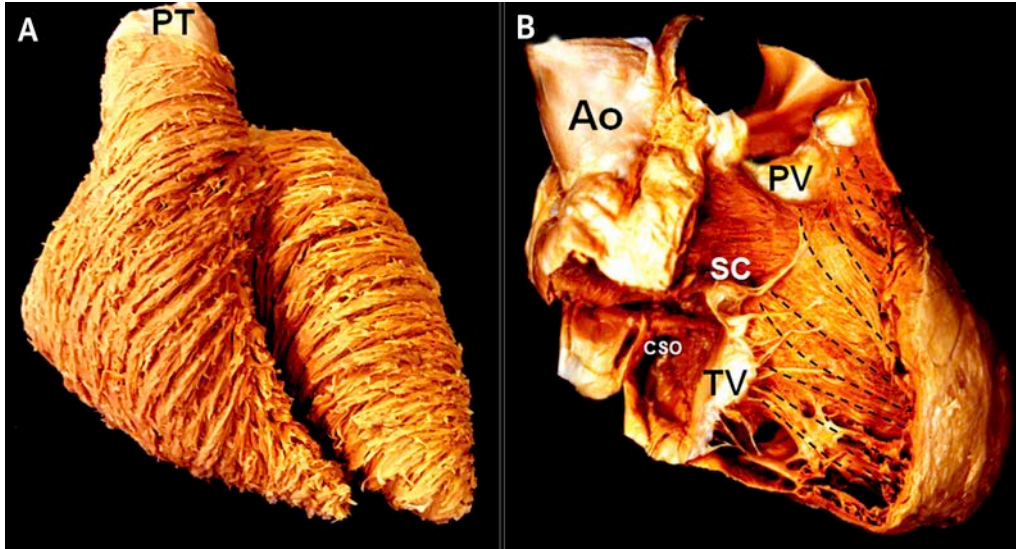
- **La chambre d'admission** : comprenant la valve tricuspide et son appareil sous valvulaire.
- **La portion trabéculée** : allant de la partie basse de l'appareil sous valvulaire tricuspide à l'apex

- **L'infundibulum pulmonaire** : comprenant le toit du ventricule droit et la valve pulmonaire.

Il se distingue du ventricule gauche par :

- Sa forme triangulaire en grand axe, sa forme en croissant en petit axe.
- La minceur de ses parois qui mesurent 3 à 4 mm.
- Son importante densité de trabéculations apicales.
- La présence d'une bandelette modératrice.
- L'insertion d'un pilier sur sa paroi septale.
- La position plus apicale de la valve tricuspide par rapport à la valve mitrale.

B. Fonction et anatomie fonctionnelle



Myo-architecture du ventricule droit.(15)

(A) Cœur vu de face montrant l'arrangement circonférentiel des fibres superficielles du ventricule droit et moyennes du ventricule gauche

(B) Ventricule droit ouvert montrant l'arrangement longitudinal des myocytes sous-endocardiques agrégés (lignes noires) CSO = ostium du sinus coronaire, LV = ventricule gauche, PT = tronc artériel pulmonaire, Ao = aorte.

Le rôle du ventricule droit est l'éjection du sang veineux pauvre en oxygène provenant de la circulation systémique (par l'oreillette droite), vers les poumons via le tronc de l'artère pulmonaire.

Sa contraction diffère elle aussi du ventricule gauche et comporte deux composantes : intrinsèque et extrinsèque.

Pour la composante **intrinsèque** :

- Le raccourcissement par traction de l'anneau tricuspide vers l'apex du ventricule droit, sous l'action de fibres musculaires longitudinales profondes (sous-endocardiques)
- Le mouvement de la paroi libre du ventricule droit vers le septum, sous l'action de fibres circonférentielles superficielles (sous-épicaudiques)

Pour la composante **extrinsèque** :

- Le rebond du septum interventriculaire secondaire à la contraction du ventricule gauche.

En plus de sa contractilité intrinsèque et de son interdépendance avec le ventricule gauche, la fonction ventriculaire droite est très dépendante des conditions de charge.

La post-charge du ventricule droit correspond à l'obstacle à l'éjection au moment de la systole ventriculaire droite. Cette résistance est essentiellement liée à la pression dans l'artère pulmonaire (en l'absence de sténose pulmonaire). De par sa nature moins musculeuse que le ventricule gauche, une élévation de la post charge est mal tolérée et aboutira, surtout si elle survient rapidement, à une insuffisance ventriculaire droite.

La pré-charge du ventricule droit correspond à la pression télédiastolique du ventricule droit et par extension à la pression dans l'oreillette droite. Par sa nature plus compliant, le ventricule droit tolère correctement l'augmentation de sa pré charge jusqu'à un certain point.

Pré charge et post charge peuvent toutes les deux être estimées en échographie cardiaque, mais c'est seulement le cathétérisme cardiaque droit qui pourra préciser les mesures.

C. Évaluation de la fonction ventriculaire droite

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie cardiaque, la fonction ventriculaire droite reste difficile à estimer du fait de la géométrie singulière du ventricule droit et de sa situation en amont du ventricule gauche et de la circulation pulmonaire. Son approche se doit d'être multiparamétrique et prendre en compte les conditions de charge et la fonction ventriculaire gauche.

L'évaluation ventriculaire droite est primordiale avant une transplantation cardiaque pour plusieurs raisons. D'une part, en l'absence de dysfonction ventriculaire droite, le patient peut être candidat à une assistance ventriculaire gauche en cas de contre indication ou d'impossibilité d'attendre un greffon.(18) D'autre part, la recherche et la caractérisation d'une hypertension pulmonaire retentissant sur le ventricule droit peut remettre en cause la faisabilité d'une transplantation cardiaque seule et indiquer une transplantation pulmonaire associée.(13)

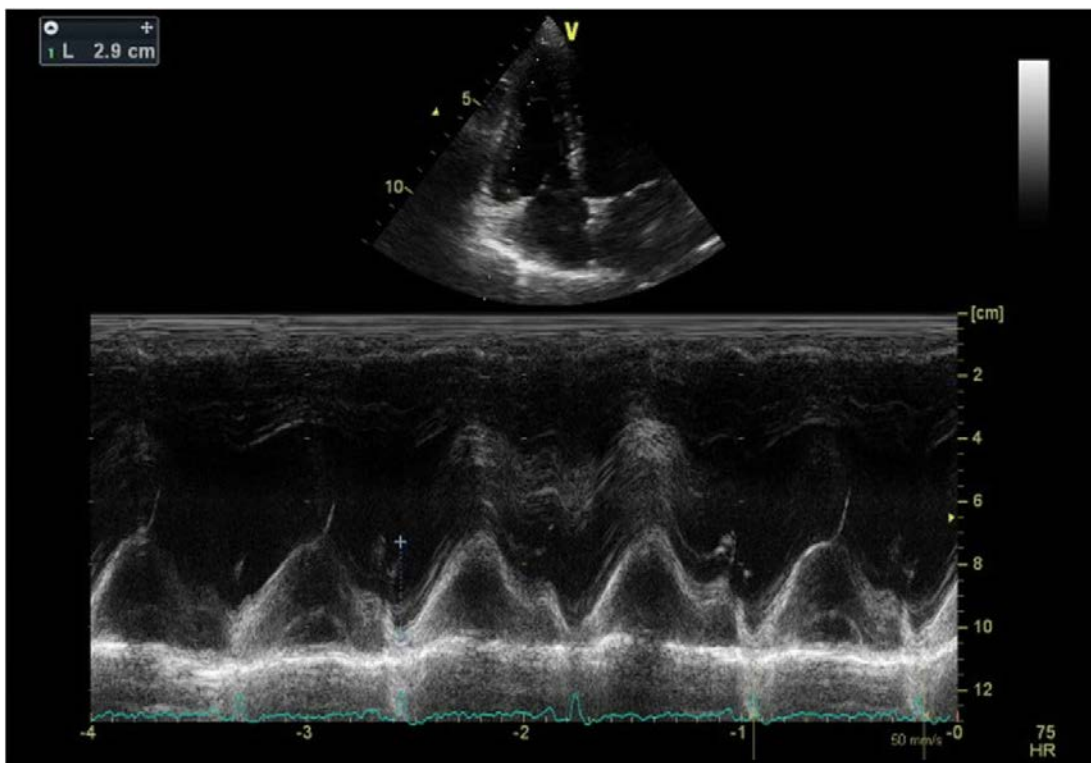
1. Échographie cardiaque

De par sa disponibilité, sa rapidité et l'absence de contre-indication, l'échographie cardiaque reste l'outil de première intention dans l'évaluation morphologique et fonctionnelle du ventricule droit.

Cependant la localisation du ventricule droit rend son analyse plus difficile en échographie et sa géométrie complexe ne permet pas d'estimer une fraction d'éjection aussi simplement que pour le ventricule gauche. Les outils de mesures qui suivent sont basées sur les recommandations européennes et américaines d'évaluation du ventricule droit en échographie cardiaque.(16,17)

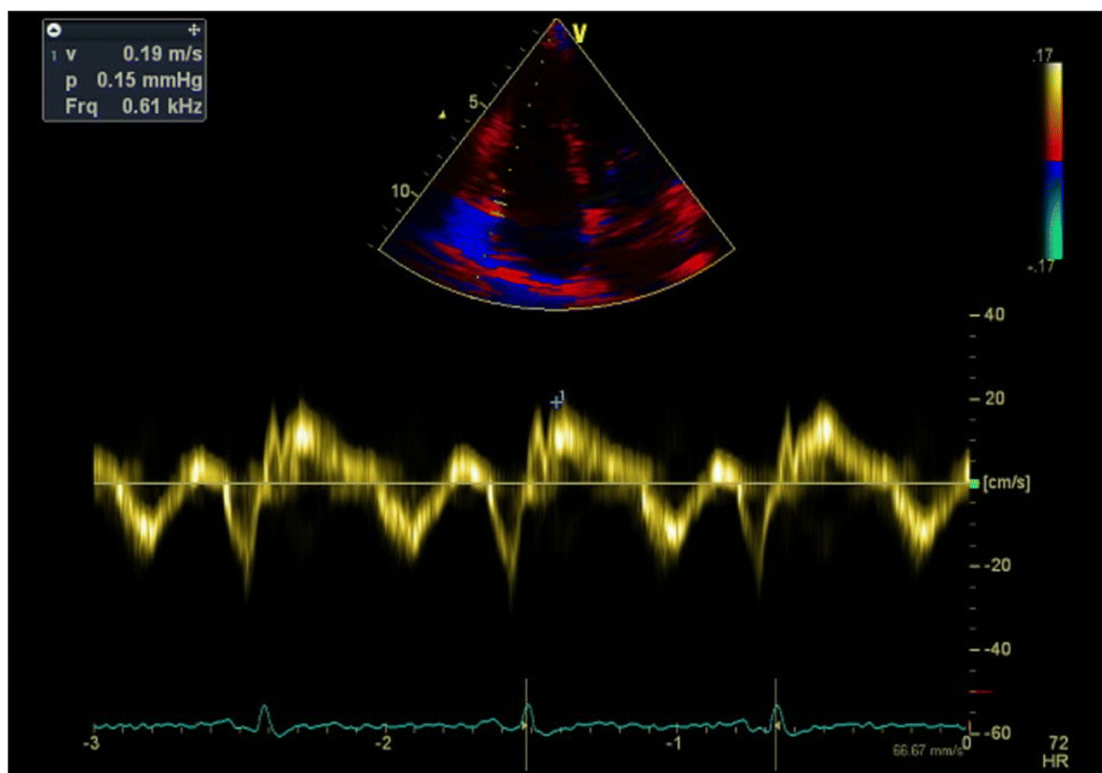
Paramètres de fonction longitudinale :

- **Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE):** c'est la mesure du déplacement de l'anneau tricuspide vers l'apex, elle est réalisée en mode Temps Mouvement et sa normale est supérieure à 17 mm. Ce marqueur est validé comme corrélé à la fraction d'éjection du VD isotopique mais reste dépendant de l'angle de la coupe et n'est que partiellement représentatif de la fonction ventriculaire droite.



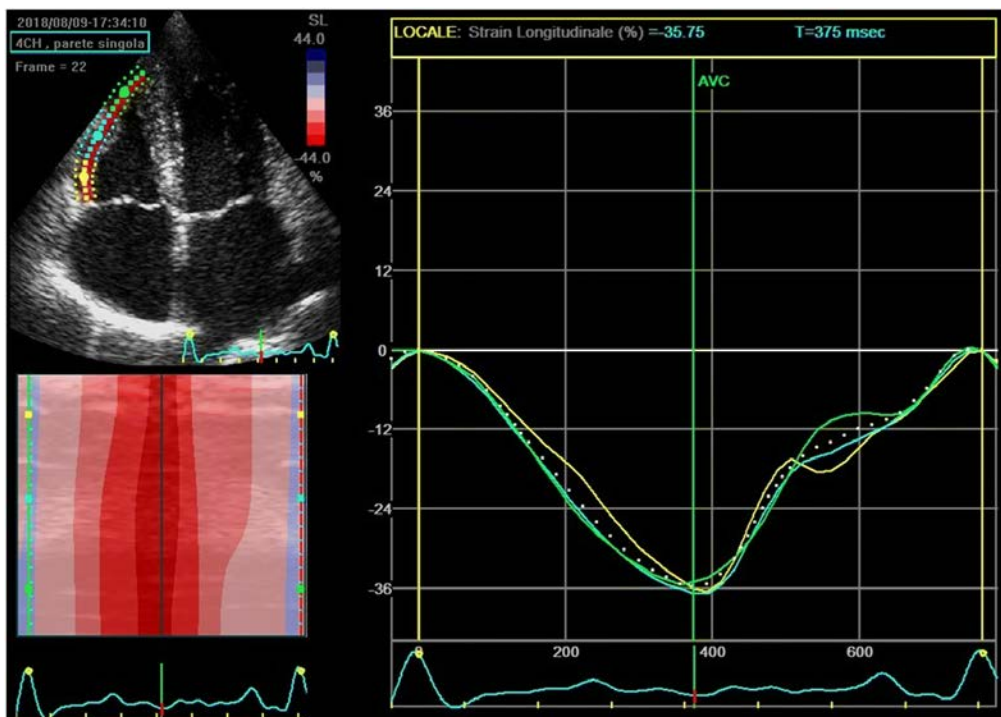
Tricuspid annular plan systolic excursion (TAPSE) : mesuré en mode M en coupe apicale 4 cavités, en plaçant le curseur 2D sur l'anneau tricuspide latéral. On mesure la distance de son excursion sur une ligne longitudinale définissant la fin de la systole (fin de l'onde T sur l'ECG).(19)

- **Onde S à l'anneau latéral** de la valve tricuspide : c'est la mesure de la vitesse de l'anneau latéral tricuspide dans son mouvement vers l'apex, elle est réalisée en doppler tissulaire et sa normale est supérieure à 9,5 cm/s. Cette mesure est rapide, reproductible et corrélée avec la fraction d'éjection isotopique du VD. Néanmoins, elle reste dépendante de l'angle de la coupe et ne reflète que partiellement la fonction VD globale (surtout après thoracotomie ou transplantation cardiaque).



Onde S à l'anneau tricuspide latéral (s') par Doppler tissulaire. Le curseur de doppler pulsé est placé sur le segment basal de la paroi libre du ventricule droit en coupe apicale 4 cavités.(19)

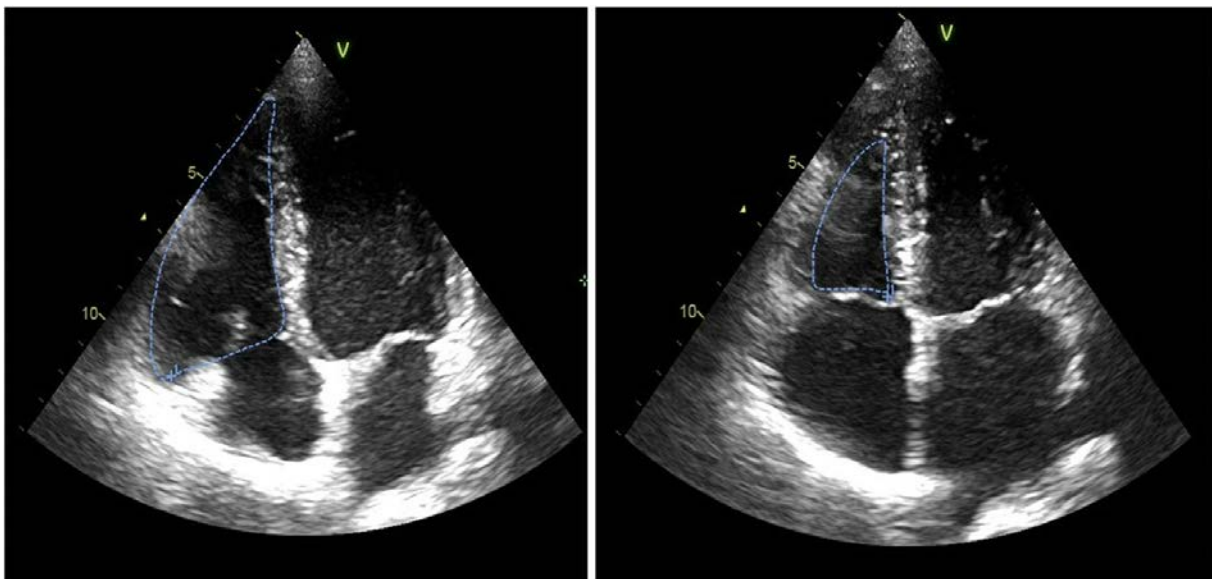
- **Strain de la paroi libre** du ventricule droit : la mesure du strain de la paroi libre du ventricule droit analyse la déformation myocardique de cette paroi qui évalue à la fois la déformation longitudinale et radiaire. Les mesures de la déformation endocardique rapportent le changement de longueur de l'endocarde pendant la systole. L'obtention des images se fait en coupe apicale 4 cavités centrée sur le ventricule droit. Il est nécessaire de réaliser un contourage du bord endocardique (soit le contour interne du myocarde), et le bord épïcardique (soit le contour externe du myocarde). La déformation myocardique de la paroi libre latérale correspond à la moyenne des mesures obtenues sur toute l'épaisseur myocardique pour les segments basal, médial et apical.



Strain de la paroi libre du ventricule droit : pour réaliser l'analyse, une coupe apicale 4 cavités avec inclusion complète de la paroi libre du VD est nécessaire. L'opérateur doit tracer précisément le contour endocardique obtenant un tracking de la région basale, moyenne et apicale de la paroi libre du VD.(19)

Paramètre de fonction globale :

- **Fraction de raccourcissement du ventricule droit :** elle correspond au rapport de la surface télésystolique sur la surface télédiastolique du ventricule droit. Cet indice a l'avance d'être un bon reflet de la fraction d'éjection ventriculaire droite à l'IRM mais néglige la contribution de la contraction de l'infundibulum pulmonaire à la fonction systolique.



***Fraction de raccourcissement du ventricule droit (RVFAC) :** calculé comme la différence entre la surface télé diastolique et la surface télé systolique du ventricule droit en apical 4 cavités, divisé par la surface télé diastolique et multipliée par 100.(19)*

- **Fraction d'éjection du ventricule droit :** réalisée au moyen d'une sonde 3D, elle nécessite un patient échogène et un opérateur expérimenté. Elle n'est que peu réalisée en pratique courante. Cette technique a l'avantage d'inclure la contraction de l'infundibulum dans la mesure de la fonction VD et d'être représentative de la fraction d'éjection VD mesurée à l'IRM. Néanmoins, elle dépend grandement de la qualité de l'image, n'est encore que peu disponible. Elle requiert également un opérateur expérimenté et sa valeur pronostique n'est pas encore établie.

Autres paramètres :

- **Rapport VD/VG :** se mesure en télédiastole sur une coupe apicale 4 cavités, sa normale est inférieure à 0.6. S'agissant d'une mesure relative, il peut sous estimer la dilatation du ventricule droit en cas de dilatation ventriculaire gauche associée.
- **Index de performance myocardique ou Indice de Tei :** paramètre de fonction globale à la fois diastolique et systolique. Il est basé sur le principe qu'en présence d'une dysfonction ventriculaire droite, le temps d'éjection se raccourcit comparativement au temps de relaxation et au temps de contraction isovolumétrique. Il peut être fait de deux façon différentes, en doppler tissulaire sur l'anneau latéral de la valve tricuspide, ou en utilisant le temps d'éjection pulmonaire.
- **Rapport dp/dt :** a l'avantage d'être peu dépendant des conditions de charge, il se mesure sur le flux d'insuffisance tricuspide.

2. Cathétérisme cardiaque droit

Il s'agit d'un examen fonctionnel pur, très informatif mais invasif. Il ne fait pas partie de l'arsenal de routine pour l'évaluation du ventricule droit. Il est cependant recommandé dans le cadre du bilan pré-transplantation et doit être refait régulièrement (tous les 3 à 6 mois) chez les patients sur liste d'attente. Il doit être réalisé idéalement en euvoémie.(13)

Il permet de préciser :

- La **post charge** du ventricule droit : par la mesure de la pression artérielle pulmonaire, et la caractérisation d'une éventuelle hypertension pulmonaire grâce au calcul du gradient trans-pulmonaire ou au mieux des résistances pulmonaires.
- La **pré-charge** du ventricule droit : par la mesure de la pression dans l'oreillette droite.

Il permet ainsi indirectement d'estimer la fonction ventriculaire droite ; en effet un ventricule droit capable de générer une hypertension pulmonaire importante et de maintenir une pression de l'oreillette droite faible peut être considéré comme non ou peu défaillant.

3. Autres outils

- **Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cardiaque :**

Il s'agit du gold standard pour l'évaluation morphologique et fonctionnelle du ventricule droit, que ce soit chez le patient avec un cœur natif ou un greffon cardiaque.(20) En effet, l'IRM cardiaque permet une quantification fiable de la fonction ventriculaire droite via l'évaluation précise de ses volumes, et cela malgré la morphologie particulière de ce dernier. Il s'agit de l'unique technique capable de fournir une évaluation précise et reproductible via la combinaison d'analyses multi-planaires. Par rapport à l'IRM, l'échographie trans-thoracique peut parfois être prise en défaut dans l'évaluation du ventricule droit en raison de la finesse de sa paroi, de sa morphologie atypique et de sa position antérieure dans le thorax.

Un autre avantage de l'IRM par rapport à l'échocardiographie est sa performance dans la détection fiable d'anomalies tissulaires et leur caractérisation. Les différentes séquences d'analyse (T1,T2,LGE) permettent notamment une caractérisation des lésions endo, myo ou péricardiques et un dépistage de pathologies tissulaires diverses (ischémiques notamment).

Pourtant, l'IRM cardiaque reste un examen de seconde intention en raison de sa faible accessibilité notamment chez les patients instables hémodynamiquement et de quelques contre-indications néanmoins relatives (tachycardie, claustrophobie, dispositif intra-cardiaque, etc ...).

- **Scanner cardiaque :**

Il s'agit également d'un examen de seconde intention qui reste utile chez les patients peu échogènes et en cas de contre-indication à l'IRM cardiaque. Sa résolution spatiale en fait

cependant le meilleur examen morphologique. Il présente ainsi un intérêt non négligeable, en particulier pour anticiper un geste chirurgical complexe en cas de transplantation cardiaque chez un patient atteint d'une cardiopathie congénitale.

Le scanner cardiaque peut également renseigner sur la fonction ventriculaire droite. Il a néanmoins tendance à sous-estimer la fraction d'éjection du ventricule droit en raison de sa moins bonne résolution temporelle que l'IRM (en surestimant le volume télé-systolique du ventricule droit). Le scanner cardiaque peut également témoigner de manière indirecte de la présence d'une hypertension pulmonaire via une dilatation du tronc de l'artère pulmonaire.

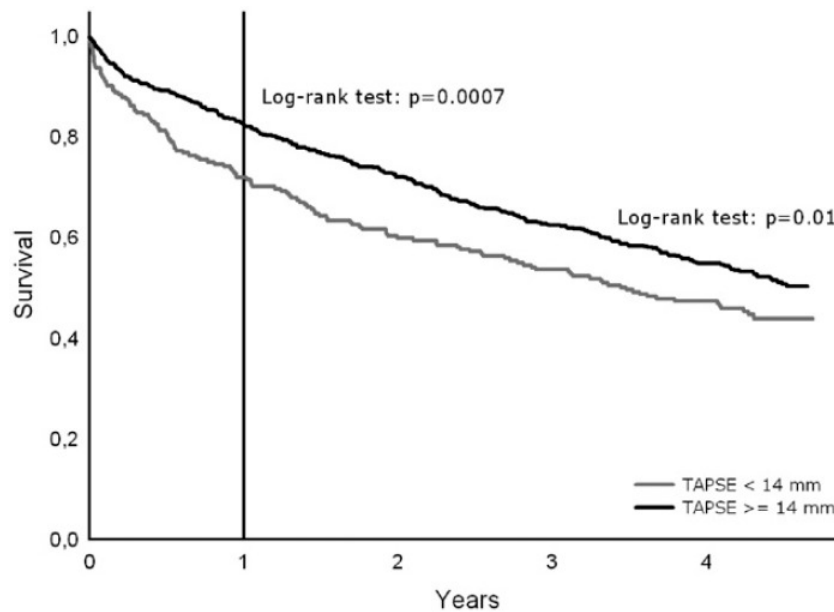
D. Rôle pronostic du ventricule droit : exemples

1. Ventricule droit et insuffisance cardiaque (FEVG altérée, cardiopathie ischémique)

La dysfonction ventriculaire gauche systolique associée à des symptômes d'insuffisance cardiaque constitue l'entité de l'HFrEF (ou insuffisance cardiaque à FEVG altérée). La première cause en est la cardiopathie ischémique chez qui la majorité des études pronostiques ont été menées. Jusqu'ici, le principal marqueur pronostic chez ces patients était la FEVG. Néanmoins, ce marqueur perd sa finesse notamment chez les patients avec une FEVG très altérée.(21) De ce constat est survenu la nécessité d'améliorer la stratification pronostique dans l'HFrEF et depuis plusieurs années, l'intérêt pour l'évaluation de la fonction ventriculaire droite a permis de prouver son apport dans ce domaine.

En effet, chez les patients porteur d'une HFrEF, l'altération du TAPSE a été montrée comme associée avec un mauvais pronostic et un risque de mortalité accru.(22) Le TAPSE diminué chez ces patients apporterait donc un complément d'information par rapport à la stratification du risque utilisant le stade fonctionnel NYHA, la FEVG et l'importance d'une maladie mitrale associée.(23)

En parallèle, chez les patients ayant présenté un syndrome coronaire aigu ou atteint d'une cardiopathie ischémique, la présence d'une dysfonction ventriculaire droite estimée via le TAPSE ou la fraction de raccourcissement du ventricule droit est associée à un plus grand risque de ré-hospitalisation ou de décès.(24,25) Ces résultats persistent même en l'absence d'atteinte de l'artère coronaire droite, dans les infarctus du myocarde antérieurs par exemple.



Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survie selon la valeur du TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) \geq ou $<$ 14 mm.(22)

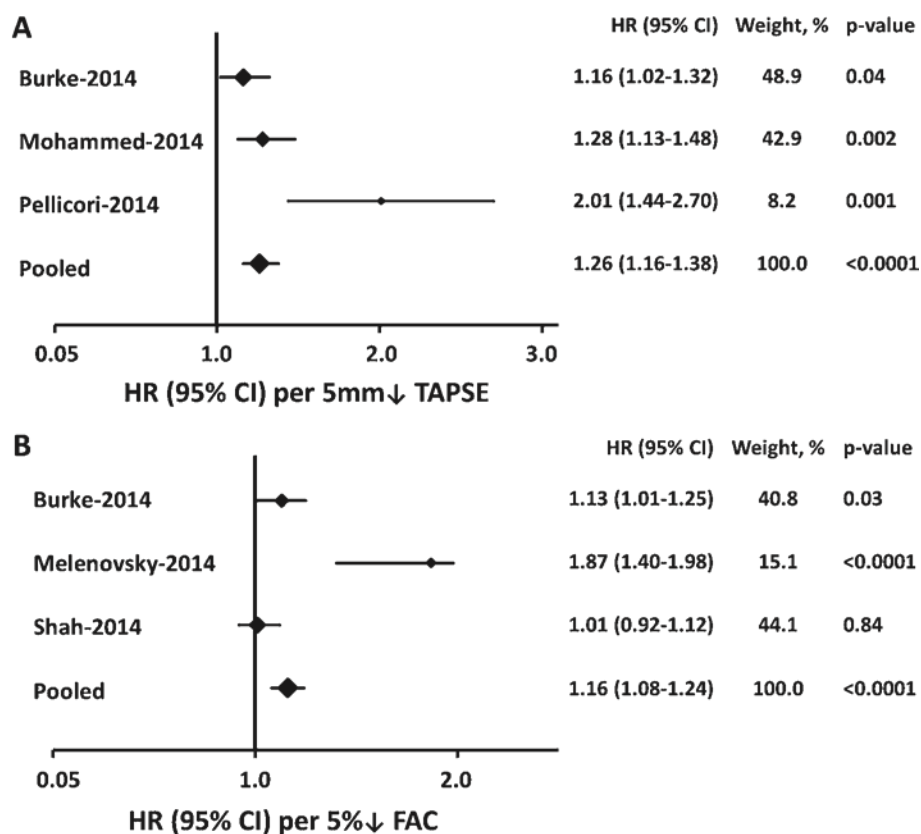
2. Ventricule droit et insuffisance cardiaque à FEVG préservée

L'insuffisance cardiaque à FEVG préservée (HFpEF) est sous-diagnostiquée mais de plus en plus fréquente parmi les patients présentant des symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Elle représente presque la moitié des patients atteint d'insuffisance cardiaque chronique.(26)

L'HFpEF est définie par la présence de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive sans altération de la fonction ventriculaire gauche. Jusqu'alors, la dysfonction diastolique était le principal paramètre avancé pour expliquer la physiopathologie de l'HFpEF.(27)

En parallèle, la dysfonction ventriculaire droite était surtout décrite comme associée à l'hypertension pulmonaire, et non comme ayant un rôle intrinsèque dans l'HFpEF. Elle toucherait pourtant environ un tiers des patients porteurs d'une HFpEF.(28) Il semblerait donc que le remodelage du ventricule droit puisse survenir indépendamment de l'hyperpression pulmonaire et participer à la physiopathologie de l'HFpEF.

Une méta-analyse incluant 38 études a étudié le rôle pronostique de la dysfonction ventriculaire droite chez les patients porteurs d'une HFpEF.(29) La fonction ventriculaire droite était évaluée principalement par échocardiographie via la mesure du TAPSE et de la fraction de raccourcissement du ventricule droit. La valeur de la pression pulmonaire (estimée par la PAPs) était également colligée. Cette méta-analyse retrouvait une association entre la dysfonction ventriculaire droite (via le TAPSE et la fraction de raccourcissement du ventricule droit) et la mortalité en analyse univariée. L'analyse de la déformation du ventricule droit n'a cependant pas été rapportée dans cette méta-analyse.



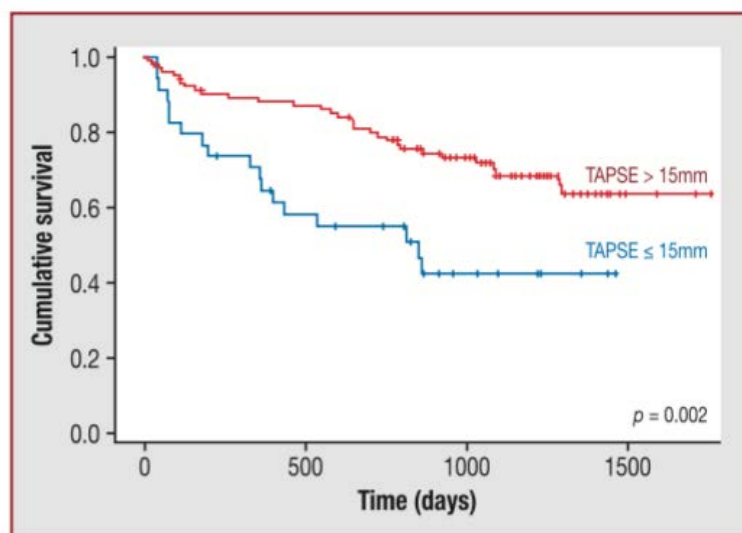
Prédiction de la mortalité selon la dysfonction ventriculaire droite chez les patients porteurs d'une HFpEF en utilisant (A) le TAPSE et (B) la fraction de raccourcissement du ventricule droit. FAC, fractional area change; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.(29)

3. Ventricule droit et cardiomyopathie dilatée

En étudiant la cardiomyopathie dilatée primitive, il a été également démontré une association entre la dysfonction ventriculaire droite et le pronostic des patients.(30,31)

Le gold standard pour l'évaluation de la fonction ventriculaire droite, comme décrit précédemment, est l'IRM cardiaque. En utilisant cet outil et mesurant la fraction d'éjection ventriculaire droite,(30) il a été retrouvé une association significative entre la dysfonction ventriculaire droite et la mortalité de cause cardiaque chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée non ischémique. Cette association existant indépendamment de l'âge, du stade fonctionnel de l'insuffisance cardiaque, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, de la natrémie, de la fonction rénale, de la présence d'une cicatrice myocardique et de la FEVG.

De plus, l'échocardiographie permet de manière tout aussi fiable une stratification du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) chez ces patients porteurs d'une cardiomyopathie dilatée avec dysfonction ventriculaire droite. L'altération de la fonction ventriculaire droite était définie par une altération du TAPSE ≤ 15 mm. La survie sans MACE était significativement réduite chez les patients avec une altération du TAPSE.(31)



Courbes de Kaplan-Meier illustrant la survenue de MACE selon la valeur du TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) \leq ou $>$ 15 mm.(31)

4. Ventricule droit et cardiomyopathie hypertrophique

Chez les patients atteints d'une cardiomyopathie hypertrophique (qu'elle soit sarcomérique ou non), le rôle pronostic de la dysfonction ventriculaire droite est également démontré.

En effet, en utilisant les paramètres de déformation du ventricule droit ou les paramètres de fonction longitudinale, plusieurs études ont retrouvé une corrélation entre une atteinte de la fonction ventriculaire droite et un pronostic péjoratif.(32–34)

Plus particulièrement, une étude a investigué l'impact de la dysfonction ventriculaire droite sur le risque de transplantation cardiaque à long terme chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique.(32) Cette série de 324 patients retrouvait une association en analyse uni et multivariée entre la dysfonction ventriculaire droite et le risque de transplantation cardiaque. L'index de mesure qui était le plus robustement associé avec le pronostic était le TAPSE altéré 16mm.

Univariate determinants of death or heart transplantation during follow-up

Variable	Univariate Analysis	
	HR (95% CI)	p Value
Age (per 10 yrs)	1.22 (0.90–1.62)	0.23
Male gender	0.82 (0.35–1.93)	0.65
TAPSE <1.6 cm	5.44 (2.3–12.88)	<0.001
TAPSE (per 1 mm)	0.84 (0.74–0.95)	0.006
LVEF (per decrease 10%)	1.65 (1.54–1.76)	0.002
LVEF <50%	7.12 (2.67–20.17)	<0.001
LVMPI (per 0.1 U)	1.11 (0.11–10.85)	0.92
LV gradient >30 mm Hg	0.37 (0.12–1.21)	0.08
Moderate to severe MR	1.23 (0.17–9.17)	0.83
RVFAC <35%	3.02 (0.88–10.36)	0.08
RVMPI (per 0.1 U)	0.53 (0.04–7.35)	0.63
E/e' (per 1 U)	1.05 (1.01–1.1)	0.01
LA volume (per 10 cm ³)	1.79 (0.90–1.22)	0.31
RVSP >35 mm Hg	5.12 (1.91–13.73)	0.001

IVS = interventricular septum; LA = left atrial; LVEF = LV ejection fraction; MR = mitral regurgitation; PW = posterior wall; RVSP = RV systolic pressure.

Analyse univariée des déterminants associés à la mortalité ou au risque de transplantation cardiaque chez les patients porteurs d'une cardiomyopathie hypertrophique(32)

5. Ventricule droit en post-opératoire de chirurgie cardiaque

En postopératoire de chirurgie cardiaque, une dysfonction ventriculaire droite a souvent été décrite, même chez les patients avec une évolution non compliquée, et ce quelque soit la pathologie cardiaque initiale.(35,36) Plusieurs facteurs seraient à l'origine de cette dysfonction ventriculaire droite postopératoire, notamment la durée de CEC, la ventilation mécanique postopératoire, la cardioplégie rétrograde et froide, la sternotomie médiane, la taille de l'incision péricardique, les gestes à cœur arrêté et le remplissage vasculaire important pendant le geste.(19)

L'altération de la fonction ventriculaire prédomine sur le TAPSE, en étudiant des marqueurs de déformation ou de fonction 3D du ventricule droit, les anomalies post opératoires sont nettement moins marquées.(37)

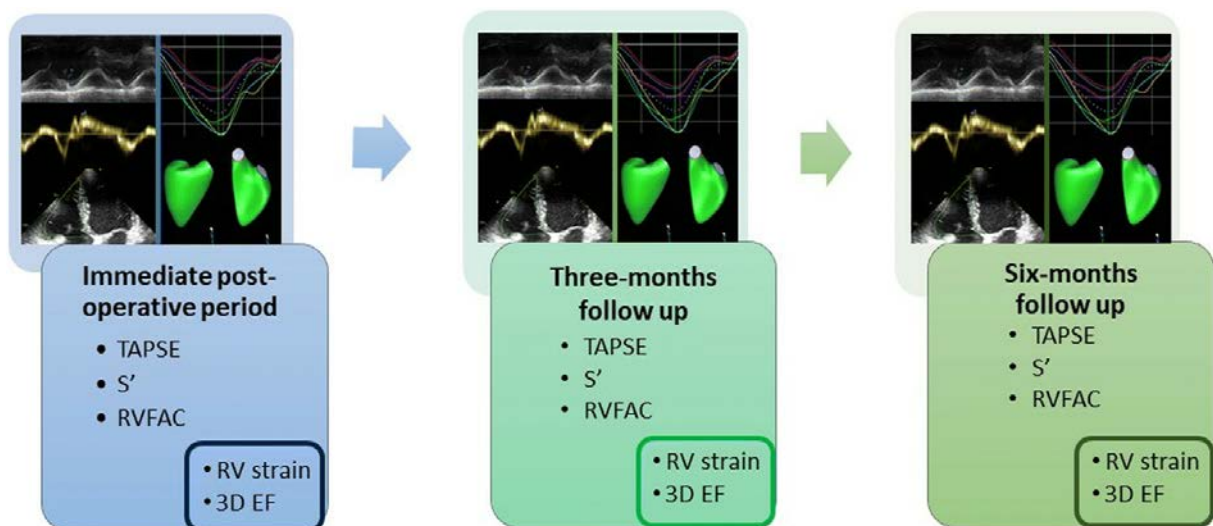
Quoi qu'il en soit, les patients présentant une altération nette de la fonction ventriculaire droite en postopératoire de chirurgie cardiaque ont un taux de mortalité et de réhospitalisations plus élevé que les autres patients.(19,38,39)

Index and cut-off	Number of pts	Population of pts	Results	Ref.
RVFAC < 35%	n = 60	Unstable post-operative Pts	RV dysfunction was associated with high mortality rates during ICU stay	Reichert et al. [72]
RVFAC < 35%	n = 41	Pts with LVEF < 25% undergoing elective CABG	RV dysfunction was associated with poor early and late outcome	Maslow et al. [73]
RVFAC < 32% and RIMP ≥ 0.50	n = 50	Pts undergoing corrective mitral or aortic valve surgery	RV dysfunction was associated with high mortality rate and risk of circulatory failure. RV function correlates with days in ICU and hospital	Haddad et al. [74]
TAPSE < 16 mm	n = 324	Pts with HF undergoing surgical ventricular reconstruction after MI	RV dysfunction predicted long-term mortality, incidence of low-output syndrome, inotropic support, and IABP insertion	Garatti et al. [75]
RVFAC < 35% or RVFAC > 25% and RVLS < 21%	n = 250	Pts referred for mitral and/or aortic valve surgery and CABG	RV clinical or subclinical dysfunction was associated with high post-operative mortality rate	Ternacle et al. [76]

TAPSE tricuspid annular plane systolic excursion, RIMP right index of myocardial performance, RVFAC right ventricular fractional area change, RVLS right ventricular longitudinal strain

Tableau récapitulatif des principales études ayant étudié le rôle pronostic de la dysfonction ventriculaire droite postopératoire de chirurgie cardiaque(19)

Ainsi, en considérant les modifications structurelles et fonctionnelles de la fonction ventriculaire droite postopératoires, une analyse multiparamétrique du ventricule droit par échocardiographie (associée ou non à d'autres techniques d'imagerie cardiaque) est nécessaire. De plus, l'apport pronostic combiné de divers marqueurs à plusieurs temps postopératoires renforce l'intérêt d'une approche intégrative avec une mesure de la fonction longitudinale, radiaire et de la déformation du ventricule droit (TAPSE, fraction de raccourcissement, strain longitudinal).



Evaluation de la fonction ventriculaire droite postopératoire de chirurgie cardiaque : une échographie complète intégrant la mesure du TAPSE, de l'onde S, de la fraction de raccourcissement devrait être réalisée en postopératoire précoce puis à 3 et 6 mois. L'ajout de la mesure du strain longitudinal et de la fraction d'éjection 3D par échographie peut être utile.(19)

E. Rationnel de l'étude

La transplantation cardiaque est à ce jour considérée comme le meilleur traitement de l'insuffisance cardiaque terminale.(18) On note une amélioration constante du pronostic des patients transplantés cardiaques, notamment grâce aux importants progrès réalisés dans le domaine de l'immunosuppression.(6) Néanmoins, le patient ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque est maintenant sujet aux complications tardives de sa greffe, principalement le rejet chronique et la coronaropathie du greffon qui représentent à eux deux 50% des causes de mortalité à 10 ans post -transplantation.(40,41) Un des principaux objectifs du clinicien prenant en charge ces patients est donc d'identifier précocement les patients à risque, si possible avec un examen simple et rapide.

L'échographie cardiaque trans-thoracique est un examen réalisé en routine chez les patients transplantés cardiaques pour évaluer, entre autres, la fonction ventriculaire gauche. Cependant, l'échocardiographie permet également une analyse et une quantification fiable de la fonction ventriculaire droite.(19,42) Jusqu'ici, il a été prouvé que la dysfonction ventriculaire gauche du patient transplanté cardiaque était associée à un mauvais pronostic. En parallèle, la dysfonction ventriculaire droite a, quant à elle, été étudiée dans de nombreuses cardiomyopathies (dilatée, hypertrophie, insuffisance cardiaque à FEVG préservée notamment) et montrée comme associée à une augmentation de la morbi-mortalité.(23,29,33) Pourtant, l'impact pronostic et la méthode d'évaluation de la dysfonction ventriculaire droite chez le patient transplanté cardiaque restent problématiques. Peu de mesures échographiques ont été validées dans cette population. De plus, le timing le plus intéressant pour évaluer la fonction ventriculaire droite après une transplantation reste lui aussi inconnu (à distance de la phase post-opératoire précoce sans être trop tardif et perdre sa fonction pronostique).

En combinant ces interrogations, nous avons souhaité évaluer la méthode de mesure, le timing et l'impact pronostic de la dysfonction ventriculaire droite chez le patient transplanté

cardiaque. Nous avons émis l'hypothèse que la dysfonction ventriculaire droite évaluée à court terme après la transplantation cardiaque en utilisant des index échocardiographiques simples pourrait être associée au pronostic à long terme des patients transplantés. Pour examiner en profondeur cette hypothèse, nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant l'intégralité des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque au CHU de Nancy entre 2005 et 2020.

Nous présentons ci-dessous les résultats de cette étude.

Article scientifique

Repeated and multiparametric assessment of right ventricular function: A long-term prognostic factor after heart transplantation

Benjamin PERIN, MD,^{1,2,3} Oriane WEIZMAN, MD,MPH,¹ Maxime HUBERT,² Arthur HUBER, MD,^{1, 2} Christina SIRBU, MD,^{1,2} Mazen ELFARRA, MD,² Fabrice VANHUYSE, MD, PhD,² Mathieu MATTEI, MD,² Olivier HUTTIN, MD,¹ Pablo MAUREIRA, MD, PhD²

¹ Department of Cardiology, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux –University Hospital of Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

² Department of Cardiac Surgery, Institut lorrain du cœur et des vaisseaux – University Hospital of Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

³ Faculté de Médecine, Université de Lorraine – Vandœuvre-lès-Nancy, France

Abstract

Background:

Right ventricular dysfunction (RVD) is a prognostic marker in many cardiomyopathies; however, the method and timing of its assessment remain challenging after heart transplantation (HTx). We aimed to assess the prognostic value of RVD assessed by echocardiography in HTx recipients.

Methods:

All consecutive patients admitted for HTx from January 1, 2005, to April 1, 2020 in Nancy University Hospital were included. All patients underwent a comprehensive clinical and echocardiographic evaluation at baseline and 1, 3, 5 years after HTx. The primary composite outcome was death from supposed cardiac causes or retransplantation.

Results:

Of the 111 patients included (age 45.0 ± 14.3 years; 75.7% men), 18 (16.2%) met the primary outcome (follow-up period 9.8 [interquartile range 4.7–13.5] years). Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) index at baseline (hazard ratio 0.69 [0.49;0.98] per 2-unit increment; $p = 0.04$) together with right ventricular fractional area change (RV FAC) and TAPSE index at 1 year (0.89 [0.81;0.98]; $p = 0.01$ and 0.70 [0.48;1.01]; $p = 0.06$, per 2-unit increment, respectively) were significantly correlated with the primary outcome. Survival decreased if TAPSE index at baseline was ≤ 10 mm, RV FAC at 1 year was $< 40\%$, and TAPSE index at 1 year was ≤ 14 mm. Right ventricular longitudinal function assessed by free lateral wall strain or tissue Doppler imaging and RV remodeling evaluated by right ventricle-to-left ventricle ratio were not associated with the primary outcome.

Conclusion:

Using echocardiography, it was established that RV FAC and TAPSE index 1 year after HTx correlate with long-term survival after HTx. Repeated and multiparametric RVD evaluation is a potential tool to target patients at increased risk of long-term cardiac death or retransplantation.

Keywords: heart transplantation; echocardiography; right ventricular dysfunction; prognosis; outcomes.

Abbreviations

BMI: Body mass index

BNP: Brain natriuretic peptide

CAV: Cardiac allograft vasculopathy

CGF: Cardiac graft failure

CI: Confidence interval

CMV: Cytomegalovirus

ECLS: Extracorporeal life support

HR: Hazard ratio

HTx: Heart transplantation

ICU: Intensive care unit

IQR: Interquartile range

ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplant

LV: Left ventricle

LVEF: Left ventricular ejection fraction

MVAD: Mechanical ventricular assist device

NT-pro-BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

NYHA: New York Heart Association

RV: Right ventricle

RVD: Right ventricle dysfunction

RV FAC: Right ventricular fractional area change

SD: Standard deviation

sPAP: Systolic pulmonary artery pressure

TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion

VO₂: Oxygen uptake

Introduction

Heart transplantation (HTx) is the best treatment of end-stage heart failure in young patients with few comorbidities.(43,44) When proper selection criteria are applied, HTx significantly improves the survival and quality of life for patients with severe heart failure.(18) In addition, both early and long-term outcomes continue to improve despite older age and increased surgical risk in HTx recipients.(6) The early post-transplantation period carries the highest mortality burden related to several factors such as old age, severity of previous heart failure, and terminal organ dysfunction at the time of transplantation.(7) Long-term survival improves in line with advancements in immunosuppressive therapies;(45,46) however, cardiac causes together contribute significantly to late mortality.(6,40,41) Cardiac graft failure (CGF) and cardiac allograft vasculopathy (CAV) together represent approximately 50% of deaths 10 years after HTx.(6,13)

Thus, early identification of patients at risk for CGF or CAV is needed, preferably with a routinely performed test. Echocardiography is a quick and easily available test performed regularly in HTx patients.(42) A few parameters of echocardiography, such as left ventricular longitudinal strain, have been showed to correlate with survival after HTx.(47,48)

Moreover, right ventricular dysfunction (RVD) has previously been described to be associated with poor outcomes in many cardiomyopathies.(29,31,33) Furthermore, right ventricular performance assessed with echocardiographic indexes reflects subclinical myocardial damage and remains more easily accessible than that with magnetic resonance imaging (MRI).(49,50) Nevertheless, right ventricular evaluation using echocardiography remains challenging in HTx patients because validated measurements in this population remain limited.(51) Among all RV parameters, right ventricular fractional area change (RV FAC) and longitudinal deformation analyses are the most reliable RVD markers.(48,52)

Taken together, these findings led us to hypothesize that echocardiographically assessed RVD is associated with long-term outcomes in HTx patients. To investigate this hypothesis, we conducted a retrospective single-centered study assessing several RVD echocardiographic parameters and their association with long-term survival in HTx recipients.

Methods

Study design

All consecutive patients admitted to Nancy University Hospital for a heart transplantation from January 1, 2005, to April 1, 2020 were included. Patients who died in intensive care unit (ICU) after HTx were excluded. Emergency HTx was defined as an HTx realized in a patient hospitalized in ICU. Patients who benefited from HTx after either mechanical ventricular assist device (MVAD) support or extracorporeal life support (ECLS) were included. The study was declared to and authorized by the French data protection committee (Commission Nationale Informatique et Liberté) and was conducted in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data.

Data collection

All data were collected by a local investigator using the hospital's medical software (DxCare©) hosted by a secured server pertaining to the hospital. We recorded data from early post-HTx period (last examination before hospital discharge) and at 1, 3, 5, 10, and 15 years after HTx. Patient demographics included age and body mass index (BMI). Data on underlying comorbidities in the patient electronic health records were collected: pre-HTx features (e.g., time on waiting list, causal heart disease, emergency HTx), previous heart surgery, malignancy, chronic kidney failure, and cardiovascular risk factors (smoking, hypertension, diabetes, and dyslipidemia). A glomerular filtration rate <60 ml/min/1.73 m² (MDRD equation) was considered to define chronic kidney disease.⁽⁵³⁾ We also collected the waiting list data: New York Heart Association (NYHA) stage of dyspnea, right heart catheterization measurements (e.g., pulmonary artery pressures, cardiac output, pulmonary vascular resistance, left atrial pressure), maximal oxygen uptake (VO_{2max}), and hemodynamic treatments (e.g., inotropic

support, cardiac assist device). Biological data collected using the biological software of the French Biomedicine Agency included ABO status, cytomegalovirus (CMV) status, presence of donor-specific antibodies, and creatinine and total bilirubin blood levels. Pre-operative and early post-operative data were compiled from patient electronic health records in medical ward or ICU and operative report (including allograft ischemic time, hemodynamic support, complications, acute rejection, length of stay in ICU or in hospital).

Hyper-immunization was defined as presence of donor-specific antibodies justifying pre-operative immunoglobulin therapy or plasma exchange. Severe acute cellular rejection was defined as a rejection leading to an acute treatment (stage 2–3 of International Society for Heart and Lung Transplant [ISHLT] 2005 or stage 2–4 in 1995 edition).(54)

Echocardiography measurements

Transthoracic echocardiographic images (General Electric Vivid I9) were obtained from the standard parasternal and apical views. Furthermore, apical views centered on the RV in four-chamber (4C) and two-chamber views were acquired. All 2D images were recorded at a frame rate of 50 to 70 fps during three consecutive beats for reliable analysis. All the conventional Doppler and tissue Doppler imaging (TDI) parameters of the left ventricle (LV), RV, and valvular function were also recorded. The measurements and analysis of echocardiographic images were performed offline (EchoPac v. 110.1.0 General Electric-Vingmed) in accordance with existing guidelines.

Data were collected concerning early post-HTx period (last examination before hospital discharge) and late period (1, 3, 5, 10, and 15 years after HTx).

Five RV parameters were collected in apical 4C view: tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) index, TDI of the free lateral wall (S' wave), RV fractional area change (RV FAC), RV free lateral wall longitudinal strain, and RV-to-LV ratio. Each

echocardiography was read again by a single investigator, and measurements were made using the best existing image. Other parameters including systolic pulmonary artery pressure (sPAP); left ventricular ejection fraction (LEVF); and grading of mitral, tricuspid, and aortic valvulopathies were also assessed.

Right ventricular fractional area change was calculated as the percent change in RV area between end-diastole and end-systole from the apical 4C view. Tricuspid annular plane systolic excursion index was determined by placing an M-mode cursor through the tricuspid lateral annulus in the 4C view and measuring the amplitude of longitudinal motion of the annulus. The tricuspid annular peak systolic velocity (S velocity) was measured at the lateral corner at the tricuspid annulus using TDI in the apical 4C view.

For RV strain measurements, lateral RV wall was analyzed by 2D speckle imaging from the apical 4C view and divided into three segments (basal, mid-, and apical). Peak longitudinal strain was measured using speckle-tracking offline analysis on a workstation with Q analysis. The endocardial surface of the myocardial wall was manually traced by a point-to-click approach. The software then generated strain curves for each selected myocardial segment. For each patient, measurements of the peak value of strain of all RV segments were repeated and averaged on three consecutive cycles by the same operator. Mean lateral strain was the average of strain values of the three segments (basal, mid-, and apical).

Outcomes

The primary outcome was a composite of death due to supposed cardiac causes or need for a retransplantation. All patients who did not die or undergo another HTx were considered as alive on June 1, 2020. Patients who died from non-cardiac causes (e.g., infectious diseases and malignancy) were considered as not having met the primary outcome and censored after their date of death.

Statistical analysis

This report was prepared in compliance with the STROBE checklist for observational studies.⁽⁵⁵⁾ Categorical data are reported as counts and percentages. Continuous data are reported as mean \pm standard deviation (SD) for normally distributed data and as median (interquartile range; IQR) for non-normally distributed data. Comparisons used the chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's *t* test or Mann-Whitney-Wilcoxon test, as appropriate, for continuous variables. Survival probability was assessed with Kaplan-Meier curves and compared using a log-rank test. The amount of available data for each variable is presented in **Table 1**. Missing data were handled using multiple random forest imputation by chained equations (MICE R package; 3 multiple imputations, 20 iterations), only considering variables with <40% missing data. The amount of missing data for each imputed variable is shown in **Supplementary Table S1**. Cox univariate analysis was used to identify predictors of cardiac death or new HTx. Multivariate analysis could not be performed owing to the small sample of patients. The best cut-off points for continuous echocardiographic variables were the ones that minimized the log-rank p value ('survminer' R package) using the maximally selected rank statistics from the 'maxstat' R package.⁽⁵⁶⁾ Sensitivity analyses were conducted in a complete-cases population (excluding patients with missing data). No statistical tests were made to assess the evolution of echocardiographically assessed RV parameters according to time. A two-tailed $p < 0.05$ was considered statistically significant; a tendency was defined as $p < 0.10$. All data were analyzed using R software, version 3.6.3 (R Project for Statistical Computing).

Results

Study population

From January 1st, 2005 to June 1st, 2020, 111 patients were included (aged 45.0 ± 14.3 years, 75.7% men), median follow-up period 9.8 years (IQR 4.7–13.5 years), without any patient being lost to follow-up (**Figure 1**). All patients underwent a heart transplantation following the Lower and Shumway technique using a cardiac graft preserved in Celsior©. Data about the baseline characteristics of the overall population are presented in **Table 1**. Donor characteristics are presented in **Supplementary Table S2**. Overall, dilated cardiomyopathy and ischemic cardiomyopathy were the two main causes of need for HTx. Most patients ($N = 77$; 69.4%) were known to have at least one coronary artery disease risk factor, mainly smoking. Predictably, all patients who underwent an HTx owing to a congenital heart disease ($N = 3$; 2.70%) had undergone a prior heart surgery. Among patients with a history of previous heart surgery ($N = 23$; 21.1%), valvular heart disease was the most common cause ($N = 4$; 17.4%), apart from congenital heart disease. Non-cardiac comorbidities were rare (3.6% malignancy [$N = 4$], 9.1% chronic kidney failure [$N = 10$]). Emergency HTx was performed in one in three patients ($N = 41$; 36.9%), among which the chief causal heart disease was acute decompensation of dilated cardiomyopathy.

Pre-HTx workup and pre-operative data

Patients were mostly symptomatic with severe dyspnea ($N = 85$; 76.6% were stage IV on the NYHA scale). We recorded 19 patients with a VO_{2max} under 14 mL/min/kg (54.3% of the 35 patients whose results were available). In general, measurements in right heart catheterization showed a satisfactory hemodynamic profile (cardiac output 4.23 ± 1.37 L/min), free from severe pulmonary damage (sPAP 41.5 ± 13.7 mmHg; pulmonary vascular resistance 2.25 ± 1.21 WU). Pulmonary vascular resistance was >3 WU in 24 patients (29.6%). We did not note any patient

with vascular resistances >6 WU. Furthermore, 23 patients (20.7%) needed hemodynamic support: either ECLS (N = 11; 47.8%), intra-aortic balloon pump (N = 4; 17.4%), or MVAD (N = 8; 34.8%); hemodynamic support was combined with inotropic support in 6 of 23 patients (26.1%). Immunological data indicated 58 patients (53.7%) with a positive CMV status and six hyperimmunized patients (5.5%).

HTx was followed by a complication in 71 (63.9%) patients, most common of which were infectious complications (N = 62; 87.3%). Length of ICU stay and hospital stay was significantly higher for patients who experienced complications than for those who did not (41.4 ± 38.9 days vs. 12.9 ± 8.2 days [$p < 0.001$] and 63.4 ± 43.9 days vs. 27.9 ± 8.2 days [$p < 0.001$], respectively). Severe acute cellular rejection was observed in seven patients (6.3%).

Echocardiographic data

The last echocardiography performed during index HTx hospitalization showed a change in both TAPSE index and S' wave (11.7 ± 2.6 mm and 9.2 ± 2.0 cm/s, respectively). Mean free-wall RV strain before hospital discharge after HTx was $-19.2 \pm 5.3\%$. However, radial RV function remained within the standard values (RV FAC $45 \pm 10\%$). Right ventricle was dilated in early post-operative period (RV-to-LV ratio 0.80 ± 1.16). One year after HTx, TAPSE index was 14.1 ± 2.7 mm; S' wave, 9.5 ± 2.0 cm/s; free-wall RV strain, $-21.1 \pm 4.3\%$; and RV FAC, $46.5 \pm 12\%$. Right ventricle remained dilated (RV-to-LV ratio 0.81 ± 0.14).

Outcomes

In total, 18 patients (16.2%) met the primary outcome, of which 16 died from supposed cardiac causes (88.9%), and 2 needed retransplantation (11.1%; **Figure 1**). We report 10 other patients (9.0%) who died from non-cardiac causes (mainly malignancy or infectious diseases). Median

time from HTx until death (any cause) was 4.9 years (IQR 2.2–8.8 years). Median time from HTx until cardiac death or second HTx was 3.5 years (IQR 1.8–6.4 years).

Univariate analysis: non-right-ventricular parameters

The association between clinical, biological, and echocardiographic factors and the primary outcome is presented in **Table 2**. Factors that strictly remained associated with the primary outcome in univariate analysis were previous chronic kidney failure (hazard ratio [HR] 5.79 [1.78;18.8]; $p = 0.003$), hypertension (HR 3.10 [1.19;8.09]; $p = 0.02$), and mitral regurgitation over stage 2 (3.42 [1.22;9.58]; $p = 0.02$). **Supplementary Table S3** shows parameters associated with the primary outcome in univariate analysis with a p -value <0.10 (tendency). We noted a tendency to association between allograft ischemic time (HR 0.99 [0.98;1.00]; $p = 0.07$), length of ICU stay (HR 1.01 [1.00;1.02]; $p = 0.07$), baseline sPAP (HR 1.03 [0.99;1.06]; $p = 0.10$), baseline left ventricular ejection fraction (HR 0.94 [0.88;1.01]; $p = 0.10$), and the primary outcome. At 1 year, hospitalization for heart failure within the first year after HTx (HR 3.76 [1.03;13.7]; $p = 0.04$) was significantly associated with the primary outcome. Dyspnea was minor in most cases (NYHA stage ≤ 1 in $N = 99$; 96.1%).

Univariate analysis: right ventricular parameters

Right ventricular echocardiographic measures according to the primary outcome onset are shown in **Figure 2**. Results showed that TAPSE index at baseline and at 1 year (HR 0.69 [0.49;0.98] per 2-unit increment; $p = 0.04$ and 0.70 [0.48;1.01] per 2-unit increment; $p = 0.06$, respectively) together with RV FAC at 1 year (0.89 [0.81;0.98] per 2-unit increment; $p = 0.01$) correlated significantly with the primary outcome. The best cut-off points were 10 mm for TAPSE index at baseline, 14 mm for TAPSE index at 1 year, and 40% for RV FAC at 1 year. Kaplan-Meier curves with these cut-off values are presented in **Figure 3**. A sensitivity analysis

was performed on a complete-cases data set. The results of sensitivity analysis concerning echocardiographic variables of interest are reported in **Supplementary Table S4**. Results suggested that TAPSE index at baseline and 1 year tended to be associated with the primary outcome onset (HR 0.85 [0.72;1.01]; $p = 0.07$ and HR 0.84 [0.69;1.02]; $p = 0.08$, respectively). Moreover, RV FAC at 1 year almost showed a tendency to correlate with the primary outcome (HR 0.96 [0.92;1.01]; $p = 0.15$). Neither RV longitudinal function assessed by free lateral wall strain or TDI nor RV remodeling estimated by RV-to-LV ratio was associated with the primary outcome. Subsequent RVD evaluation at 3 or 5 years after HTx showed no association with the primary outcome.

Discussion

An analysis of 111 patients who had undergone HTx over 15 years indicated that echocardiographically assessed RVD is associated with a poor long-term prognosis, suggesting that RVD correlates with an increased risk of cardiac death or second HTx. Moreover, TAPSE index at initial hospital discharge and both RV-FAC and TAPSE index 1 year after HTx seemed to be associated with long-term prognosis. Repeated and multiparametric echocardiographic evaluation of RVD could help in risk stratification of HTx recipients.

The patients included in the present study were mostly middle-aged men, which is quite consistent with data from the latest ISHLT Report.⁽³⁾ This registry reported data from Europe, North America, and Asia and showed that the average age of HTx recipients was 55 years (IQR 25–68), and 75% were male patients. Our cohort was slightly younger, but our study included patients since 2005 whereas the above report focuses on the period from 2010 to 2018. This discrepancy could be explained by the increased tendency to reconsider the age threshold in the recent era of HTx, as underlined in this report, which noted that the proportion of HTx recipients >60 years old is rising. Structural heart disease leading to HTx is also consistent with the data reported in the ISHLT registry.⁽¹³⁾ Most patients in the present study underwent HTx for dilated or ischemic cardiomyopathy (46.8% and 36.9%, respectively); similarly, as per the ISHLT report, 50.8% and 32.4% of HTx presented with non-ischemic and ischemic cardiomyopathy, respectively. This report did not display the number of patients who underwent emergency HTx, but 44.5% of patients were hospitalized at the time of transplant, which is similar to the percentage in our cohort (36.9% were hospitalized in the ICU before HTx). Moreover, pulmonary vascular resistance value reported in the ISHLT report was 2.0 WU (IQR 0.0–5.3), which is similar to the value (2.3 ± 1.2 WU) estimated in the present study. Taken together, our findings are similar to those in other patients undergoing HTx worldwide.

In the present study, univariate analysis did not suggest a significant association between certain factors that have classically been described to be prognostic factors after HTx. In the most recent ISHLT report,(3) multivariate analysis for mortality 10 years after HTx showed that variables associated with 1- and 5-year mortality were also predictive of 10-year mortality. They noted that the use of MVAD, intra-aortic balloon pump, inotropic support, or ECLS before HTx and indication for HTx being restrictive cardiomyopathy or retransplantation were associated with higher 1- and 5-year mortality. Allograft ischemic time and average HTx center volume were also significant predictive factors for 1-, 5-, and 10-year mortality. Furthermore, recipient diabetes, mechanical ventilation at transplant, or dialysis prior to HTx correlated with a poor 10-year prognosis. We did not report as many prognostic factors; this disparity may be explained by: i) the selection of patients who were discharged alive from ICU, ii) the small size of our cohort which might have led to an underpowered analysis. We focused on long-term survival and therefore did not include patients who died in ICU after HTx which, together with our small sample size, could have screened the effect of the typical risk factors of death after HTx. Nevertheless, we noted a tendency of association between previous kidney failure and allograft ischemic time, among others, which is consistent with the findings of the ISHL report.

We found an association between TAPSE index at hospital discharge and 1-year after HTx with long-term survival. Although these results were obtained through a single univariate analysis, Nielsen et al. had also reported, in a single-centered study including 249 patients, that all-cause death rate at 1 year was higher if TAPSE index was below 15 mm.(57) Moreover, it has already been described that TAPSE index is correlated with survival in several cardiomyopathies. The significance of TAPSE index in risk stratification has been demonstrated in dilated cardiomyopathy,(23,31) myocardial infarction, or ischemic cardiomyopathy(58,59) and in

pulmonary hypertension.(60) In HTx recipients, RV modifications prove challenging due to both HTx itself and early post-HTx period. HTx recipients have an altered RV longitudinal function, but radial function seemed preserved, meaning TAPSE index may remain useful if used with different diagnosis values, similar to our study, in which a lower cut-off point was defined for baseline TAPSE index.(51,61) Patients who underwent heart surgery then showed a gain in transverse shortening assessed with RV FAC.(62,63) In addition, RV FAC has been described to be significantly correlated with MRI evaluation of RV in HTx recipients with MRI being, to date, the gold standard to assess RVD in overall patients.(52) Together, these findings support the input of TAPSE and RV FAC to ensure a multi-parametric evaluation of both longitudinal and radial RV function in HTx recipients.

However, we did not observe any association between RV longitudinal free lateral wall strain and long-term survival. Few studies have investigated the predictive value of deformation parameters to assess rejection in HTx recipients. Most studies targeted LV function analysis and showed an association between decreased LV global strain and severe rejection established on the myocardial biopsy.(64,65) Clemmensen et al. also reported an association between LV global strain and major cardiac events or all-cause mortality in HTx recipients.(48) Limited data focused on RV strain and its association with rejection showed an association between RVD (assessed by TAPSE, S' wave, RV FAC, or RV strain) and acute cellular rejection or death.(66,67) We might have overlooked the association between RV strain and long-term mortality because our outcome excluded mild, moderate, or severe rejection that did not lead to extreme circumstances (death or retransplantation). Nevertheless, we aimed to evaluate the risk-stratification input of RVD rather than its association with rejection. Furthermore, we measured only free lateral RV strain and thus have no information about global RV strain; global RV strain might have better reflected overall RV myocardial damage.(68) Consequently, we may

lack sufficient events to demonstrate an association between RV strain potentially correlated with sub-clinical rejection and long-term prognosis after HTx.

We initially hypothesized that RVD is associated with long-term cardiac prognosis in HTx recipients because of the close relationship between RVD and rejection. Together with CAV, CGF remains the main cause of long-term cardiac death after HTx.(3) Additionally, CGF results from chronic antibody-mediated cellular infiltration leading to local inflammation and both myocardial and vascular impairment.(69) Currently, CAV and CGF are believed to have an interlinked mechanism leading to a global cardiac allograft dysfunction.(70,71) Thus, early diagnosis of cardiac allograft rejection (expressed as either CAV or CGF) is crucial to enable appropriate treatment and avoid a terminal cardiac allograft failure, leading to disastrous conditions. Today, endomyocardial biopsy is the gold standard to diagnose rejection(69,72) but remains a procedure overstretched with up to 4% complications.(73,74) This explains why several imaging modalities have been developed for early detection of rejection—MRI seems to be the most reliable tool,(75) but echocardiographic assessments remains easier, quicker, and more accessible. Using echocardiography, diastolic dysfunction has been identified as a potential early rejection marker but with conflicting results.(76,77) Echocardiographically assessed RVD may play a role as a preferred marker of subclinical myocardial damage to indicate early-stage chronic rejection before it leads to critical situations.(50,78)

We acknowledge certain limitations of our study. First, our study was single-centered; therefore, the results must be interpreted with caution when applied to other patients. However, description of HTx recipients and background in recent ISHLT report(3) presented similar features. Second, we excluded patients who died in the ICU shortly after their HTx procedure. Consequently, we could not investigate early prognostic factors. Nevertheless, this study aimed

to assess long-term prognosis after HTx, and we did not lose any patients to follow-up. Third, one might argue that retrospective data collection, especially echocardiographic information, would lead to a significant amount of missing data. To avoid this bias, we read each echocardiography again to ensure minimal missing information, and according to usual procedures of the center, all HTx-recipients were closely monitored with medical consultations and echocardiography at least every 3 months. Lastly, our study sample was too small and the number of events too low to allow a multivariate analysis; therefore, we have only performed a univariate analysis. Further studies are needed to assess the prognostic value of RVD when adjusted for other confounders.

In conclusion, our results suggest that echocardiographically assessed RVD is associated with poor long-term outcomes in HTx recipients. The findings also indicate that TAPSE index at hospital discharge and both RV FAC and TAPSE index at 1 year after HTx are correlated with long-term survival. These measurements are quickly and easily feasible in HTx recipients and could be simple tools to target patients at increased risk of long-term cardiac death or retransplantation.

Acknowledgments

We would like to thank the entire Cardiac Surgery team who have been managing heart recipients and performing heart transplants for over 15 years. We would also like to thank all the Cardiac Imaging staff for allowing us the off-line interpretation of transthoracic echocardiographic images.

Funding

None.

Disclosures

None to declare.

Figures

Figure 1: Flow chart depicting the study sample

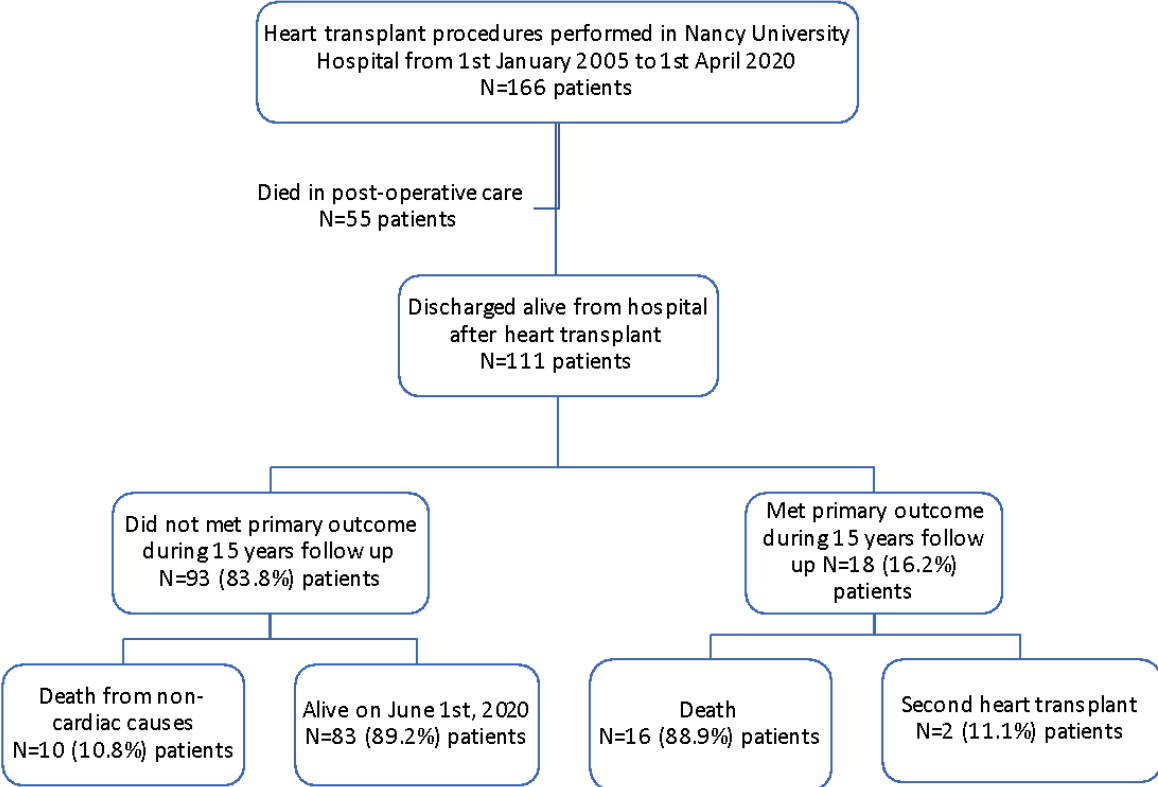
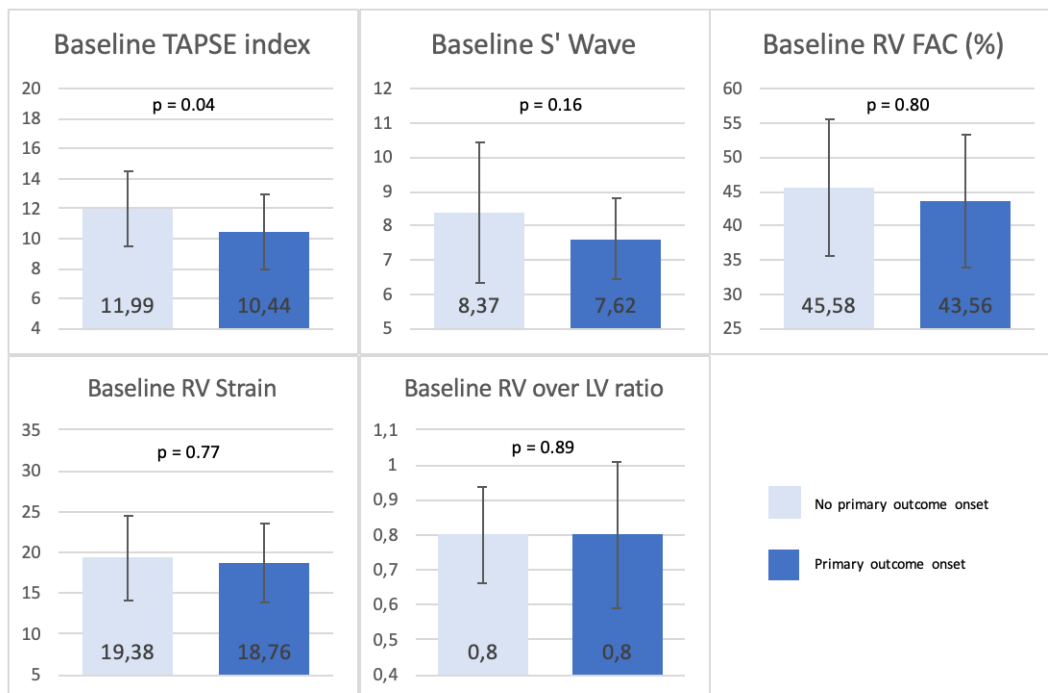


Figure 2: Right ventricular dysfunction (RVD) parameters assessed by echocardiography

This figure shows the association of echocardiographically assessed RVD parameters with the primary outcome at baseline (hospital discharge) after HTx (A) and at 1 year after HTx (B). P value is obtained from univariate Cox regression analysis. Right ventricular (RV) strain is expressed in terms of absolute value.

(A)



(B)

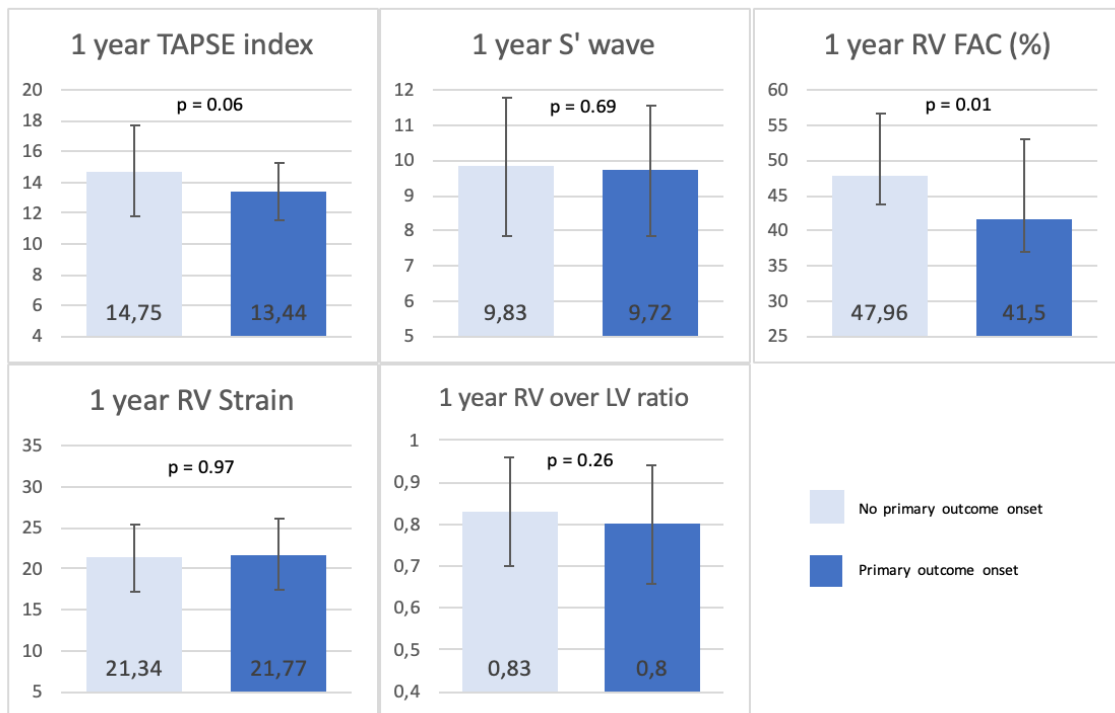
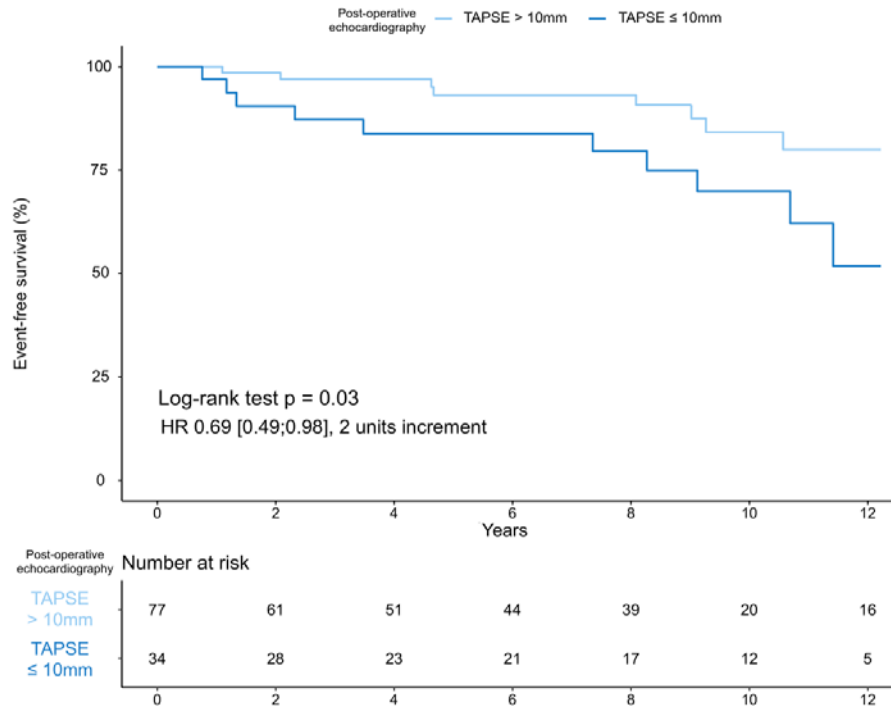


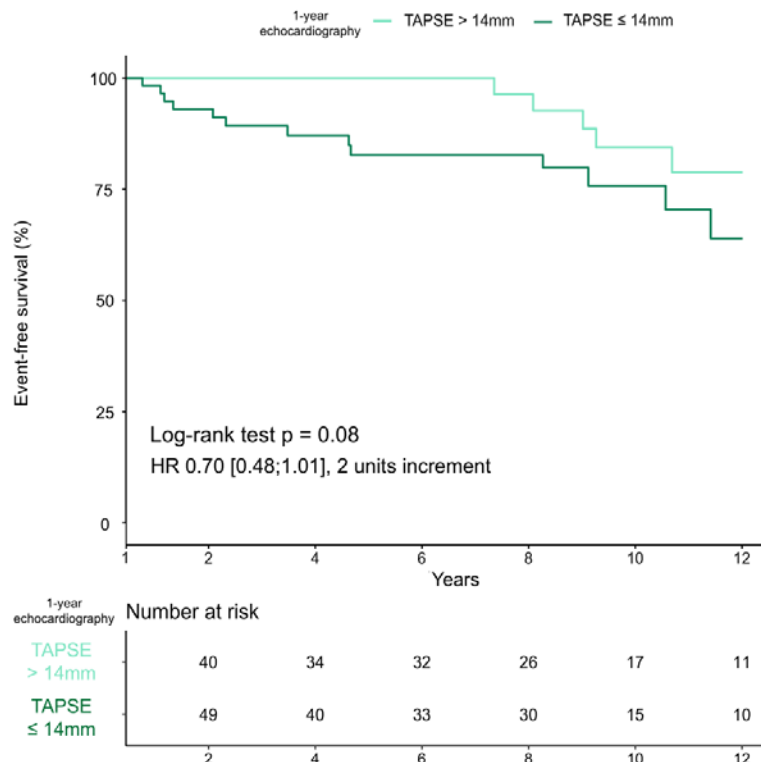
Figure 3: Kaplan-Meier curves according to right ventricular dysfunction (RVD) echocardiography markers

This figure shows Kaplan-Meier curves when RVD is assessed with TAPSE index at baseline (A), TAPSE index at 1 year after heart transplantation (B), and RV FAC at 1 year after heart transplantation (C).

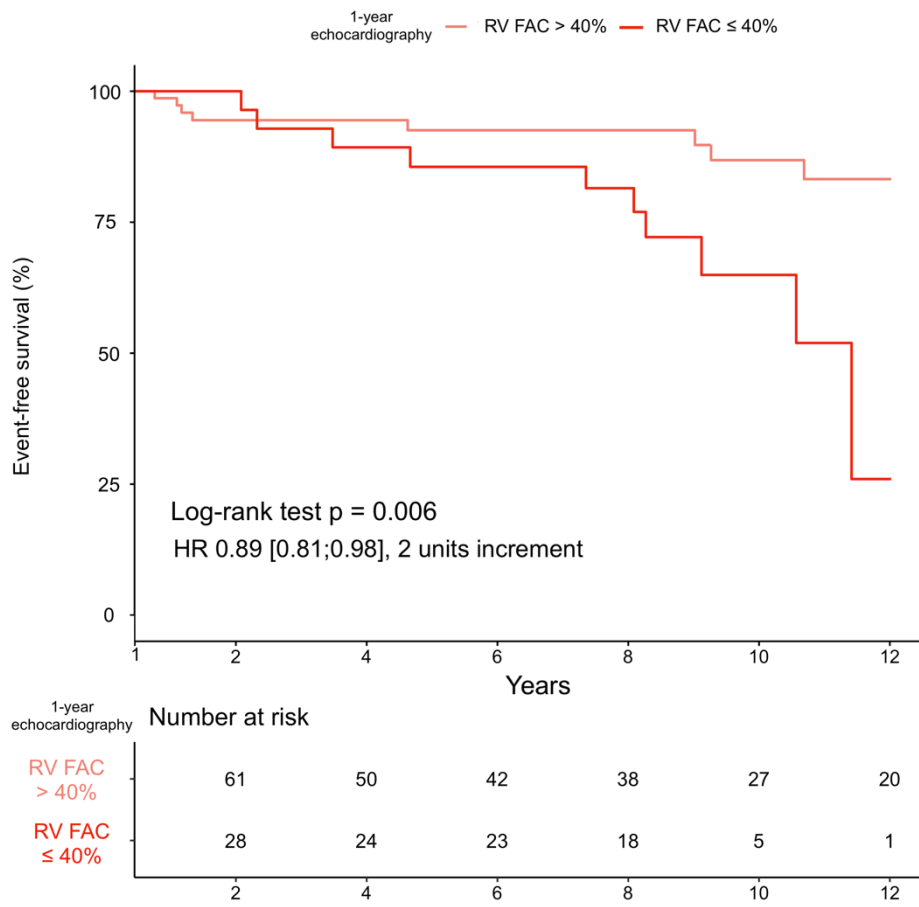
(A)



(B)



(C)



Tables

Table 1: Baseline characteristics of the overall population

This table shows main features of the overall population, namely all patients who underwent heart transplantation at Nancy University Hospital from January 1, 2005, to June 1, 2020.

Variables	Overall population N = 111 patients	N value
Demographics, N (%) or mean \pm SD		
Male sex	84 (75.7)	111
BMI (kg/m ²)	24.1 \pm 4.3	111
Age on transplantation day (y)	45.3 \pm 14.3	111
Pre-HTx features, N (%) or mean \pm SD		
Time on waiting list (months)	5.2 \pm 10.3	106
Causal heart disease		111
Dilated cardiomyopathy	52 (46.8)	
Ischemic cardiopathy	41 (36.9)	
Valvular heart disease	6 (5.4)	
Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia	5 (4.5)	
Hypertrophic cardiomyopathy	4 (3.6)	
Congenital heart disease	3 (2.7)	
Emergency HTx	41 (36.9)	111
Comorbidities, N (%)		
Previous heart surgery	23 (21.1)	109
Smoking	58 (52.7)	110
Hypertension	24 (21.8)	110
Diabetes	12 (10.9)	110
Dyslipidemia	45 (42.1)	107
Malignancy	4 (3.6)	110
Chronic kidney failure	10 (9.1)	110
Transplant waiting list data, N (%) or mean \pm SD		
NYHA stage dyspnea		111
1	3 (2.70)	
2	1 (0.9)	
3	22 (19.8)	
4	85 (76.6)	
Right heart catheterization		
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg)	41.5 \pm 13.7	85
Diastolic pulmonary artery pressure (mmHg)	20.7 \pm 7.8	68
Mean pulmonary artery pressure (mmHg)	29.4 \pm 12.6	69
Cardiac output (L/min)	4.2 \pm 1.4	71
Pulmonary vascular resistance (WU)	2.3 \pm 1.2	81
Pulmonary capillary wedge pressure (mmHg)	20.0 \pm 8.0	64
Left ventricular ejection fraction (%)	20.5 \pm 11.1	110
VO _{2max} (mL/min/kg)	14.8 \pm 6.40	35

Inotropic support	39 (35.1)	111
Cardiac assist device		111
None	88 (79.3)	
ECLS	11 (9.9)	
Intra-aortic balloon pump	4 (3.6)	
Impella©	2 (1.8)	
Others	6 (5.4)	
Positive CMV status	58 (53.7)	108
Hyperimmunization	6 (5.5)	110
Peri-HTx data, N (%) or mean \pm SD		
Acute cellular rejection		111
None	95 (85.6)	
Mild	9 (8.11)	
Severe	7 (6.31)	
Allograft ischemic time length (min)	180 \pm 53	107
Need for ECLS	6 (5.4)	111
Hemodynamic complications	31 (27.9)	111
Infectious complications	62 (55.9)	111
Respiratory complications	29 (26.1)	111
Cardiac stimulator implantation	5 (4.5)	111
Length of ICU stay (days; median [IQR])	17.0 [9.8–39.3]	104
Full duration of hospitalization (days; median [IQR])	35.0 [25.0–66.8]	110

Abbreviations: BMI: Body mass index, BNP: Brain natriuretic peptide, ECLS: Extracorporeal life support, HTx: Heart transplantation, IQR: Interquartile range, NYHA: New York Heart Association, NT-pro-BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Table 2. Univariate analysis: baseline characteristics.

This table shows the association of clinical, biological, and echocardiographic prior to HTx, with the primary outcome in univariate Cox regression analysis. No outcomes were missing (N = 111). When there were no patients in the subgroups, hazard ratios and p value could not be assessed (“.” in the table). Variables are N(%) unless otherwise specified.

Variables	Presence of primary outcome		HR [CI 95%]	P value
	No N = 93	Yes N = 18		
Demographics				
Male sex	69 (74.2)	15 (83.3)	1.59 [0.46–5.51]	0.46
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)	23.9 ± 4.24	24.7 ± 4.53	1.03 [0.93–1.14]	0.62
Age on transplantation day (years) (mean ± SD)	45.2 ± 14.5	45.8 ± 13.9	1.01 [0.97–1.04]	0.73
Time on waiting list (months) (mean ± SD)	4.6 ± 9.1	7.9 ± 15.3	1.01 [0.98–1.05]	0.37
Causal heart disease				0.98
Ischemic cardiopathy	35 (37.6)	6 (33.3)	Ref.	
Dilated cardiomyopathy	42 (45.2)	10 (55.6)	1.24 [0.45–3.41]	
Hypertrophic cardiomyopathy	3 (3.23)	1 (5.56)	1.56 [0.19–13.0]	
Arrhythmogenic right ventricular dysplasia	5 (5.38)	0 (0.00)	.	
Congenital heart disease	3 (3.23)	0 (0.00)	.	
Valvular heart disease	5 (5.38)	1 (5.56)	1.33 [0.16–11.1]	
Emergency HTx	36 (38.7)	5 (27.8)	0.63 [0.22–1.76]	0.38
Comorbidities—cardiovascular risk factors, N (%)				
Previous heart surgery	19 (20.9)	4 (22.2)	1.17 [0.38–3.55]	0.70
Smoking	48 (52.2)	10 (55.6)	1.07 [0.42–2.72]	0.88
Hypertension	17 (18.5)	7 (38.9)	3.10 [1.19–8.09]	0.02
Diabetes	11 (12.0)	1 (5.56)	0.49 [0.06–3.68]	0.49
Dyslipidemia	36 (40.4)	9 (50.0)	1.67 [0.66–4.22]	0.28
Malignancy	3 (3.26)	1 (5.56)	1.42 [0.19–10.7]	0.74
Chronic kidney failure	6 (6.52)	4 (22.2)	5.79 [1.78–18.8]	0.003
Transplant waiting list data				
Right heart catheterization				
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg) (mean ± SD)	40.8 ± 14.0	45.1 ± 12.1	1.03 [0.99–1.06]	0.19
Diastolic pulmonary artery pressure (mmHg) (mean ± SD)	20.8 ± 8.1	20.2 ± 6.6	0.99 [0.92–1.07]	0.84
Mean pulmonary artery pressure (mmHg) (mean ± SD)	29.6 ± 13.4	28.2 ± 8.3	1.00 [0.95–1.05]	0.92
Cardiac output (L/min) (mean ± SD)	4.1 ± 1.3	4.7 ± 1.7	1.06 [0.73–1.54]	0.76
Pulmonary vascular resistance (WU) (mean ± SD)	2.3 ± 1.2	2.2 ± 1.1	1.05 [0.67–1.64]	0.84
Left atrial pressure (mmHg) (mean ± SD)	19.6 ± 7.9	22.4 ± 8.3	1.05 [0.97–1.13]	0.22
Left ventricular ejection fraction (%) (mean ± SD)	20.8 ± 11.8	19.1 ± 5.4	1.00 [0.96–1.05]	0.84
VO _{2max} (mL/min/kg) (mean ± SD)	14.8 ± 5.8	14.4 ± 8.9	1.00 [0.88–1.12]	0.94
Inotropic support	33 (35.5)	6 (33.3)	0.92 [0.35–2.47]	0.88

Any cardiac assist device	21 (22.6)	2 (11.1)	0.41 [0.09–1.79]	0.24
Positive CMV status	2 (2.27)	0 (0.00)	.	1.00
Hyperimmunization	5 (5.43)	1 (5.56)	1.12 [0.15–8.45]	0.91

Abbreviations: BMI: body mass index, BNP: Brain natriuretic peptide, CI: 95% Confidence interval, HTx: Heart transplantation, IQR: Interquartile range, NT-pro-BNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide, LV: Left ventricle, LVEF: Left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association, HR: Hazard ratio. 95%. RV: Right ventricle, sPAP: Systolic pulmonary artery pressure

Table 3. Univariate analysis: per and postoperative characteristics.

This table shows the association of per- early and late post-operative factors with the primary outcome in univariate Cox regression analysis. No outcomes were missing (N = 111). When there were no patients in the subgroups, hazard ratios and p value could not be assessed (“.” in the table). Variables are N (%) unless otherwise specified.

Variables	Presence of primary outcome		HR [CI 95%]	P value
	No N = 93	Yes N = 18		
Peri-HTx data				
Acute cellular rejection stage				0.51
None	81 (87.1)	14 (77.8)	Ref.	
Mild	7 (7.53)	2 (11.1)	2.14 [0.48–9.65]	
Severe	5 (5.38)	2 (11.1)	1.67 [0.38–7.38]	
Allograft ischemic time length (min) (mean ± SD)	184 ± 50	159 ± 65	0.67 [0.44–1.03] ^b	0.07
Need for ECLS	6 (6.45)	0 (0.00)	.	.
Hemodynamic complications	27 (29.0)	4 (22.2)	1.29 [0.42–3.98]	0.66
Infectious complications	50 (53.8)	12 (66.7)	2.03 [0.76–5.43]	0.16
Respiratory complications	23 (24.7)	6 (33.3)	1.86 [0.70–4.98]	0.22
Length of ICU stay (days, median [IQR])	21.5 [14.3–67.5]	16.0 [9.0–31.2]	1.02 [1.00–1.04] ^c	0.07
Full duration of hospitalization (days, median [IQR])	35.5 [26.0–86.0]	35.0 [24.8–60.8]	1.00 [1.00–1.01]	0.31
Hospital discharge echocardiographic data				
Mitral regurgitation stage ≥2	15 (18.3)	6 (35.3)	3.42 [1.22–9.58]	0.02
Tricuspid regurgitation stage ≥2	29 (35.4)	7 (41.2)	2.62 [0.95–7.21]	0.06
sPAP (mmHg) (mean ± SD) ^a	47 ± 12	41 ± 14	1.03 [0.99–1.06]	0.10
LVEF (%) (mean ± SD) ^a	62.0 ± 6.2	60.3 ± 4.6	0.94 [0.88–1.01]	0.10
1-year data				
Hospitalization for heart failure	4 (4.6)	3 (18.8)	3.76 [1.03–13.7]	0.04
Atrial fibrillation onset	4 (4.6)	0 (0.0)	.	.
Cellular rejection stage				0.24
None	58 (65.9)	7 (43.8)	Ref.	
Mild	15 (17.0)	3 (18.8)	1.01 [0.26–3.91]	
Severe	15 (17.0)	6 (37.5)	2.34 [0.78–7.00]	
Humoral rejection	1 (1.14)	0 (0.0)	.	.
Mitral regurgitation stage ≥2	11 (13.6)	1 (7.1)	0.67 [0.09–5.13]	0.70
Tricuspid regurgitation stage ≥2	18 (22.2)	1 (7.1)	0.32 [0.04–2.48]	0.28
Systolic pulmonary artery pressure (mmHg) (mean ± SD) ^a	33.2 ± 7.6	33.2 ± 9.2	1.00 [0.94–1.06]	0.94
LVEF (%) (mean ± SD) ^a	61.2 ± 5.0	61.1 ± 7.2	1.00 [0.92–1.09]	0.98

^a Imputed data.

^b 1 standard deviation increment

^c 2-unit increment

Abbreviations: CI: 95% Confidence interval, ECLS: Extra-Corporeal Life Support, HTx: Heart transplantation, IQR: Interquartile range, LVEF: Left ventricular ejection fraction, NYHA: New York Heart Association, HR: Hazard ratio. 95%. sPAP: Systolic pulmonary artery pressure

Supplementary Appendix

Supplementary Table S1: Variables included in the imputed data set

This table shows the amount of missing data in the data set before imputation.

Parameters	Missing data (%)
Cardiac output	36.03
Post-operative free-wall RV strain	35.14
1-year RV FAC	29.73
Post-operative sPAP	23.42
1-year S' wave	19.82
1-year sPAP	18.92
1-year TAPSE index	18.02
1-year RV-to-LV ratio	17.12
Post-operative RF FAC	16.22
Post-operative S' wave	14.41
Post-operative RV-to-LV ratio	11.71
Post-operative TAPSE index	10.81
1-year sPAP	9.01
1-year LVEF	6.31
Post-operative LVEF	2.70
Type of causal heart disease	0.00
Primary outcome	0.00
Age	0.00
Sex	0.00

Abbreviations: RV: Right ventricle, LV: Left ventricle, RV FAC: Right ventricular fractional area change, LVEF: Left ventricular ejection fraction. sPAP: Systolic pulmonary artery pressure

Supplementary Table S2: Donor characteristics

This table shows the main features of heart donors in our cohort.

Variables expressed as N (%) or mean \pm SD	Heart donors N = 111 patients	N value
Male sex (%)	83 (75.5)	111
Age (years)	40.4 \pm 13.4	110
BMI (kg/m ²)	25.8 \pm 5.0	110
Death cause (%)		109
Vascular	48 (44.0)	
Road accident	26 (23.9)	
Non-road-accident trauma	20 (18.3)	
Anoxic	15 (13.8)	
Positive CMV status	43 (42.2)	103

Abbreviations: BMI: Body mass index, CMV: Cytomegalovirus

Supplementary Table S3: Significant parameters in univariate analysis

This table shows the association of clinical, biological, and echocardiographic factors at baseline and at 1-year post heart transplantation, with the primary outcome in univariate Cox regression analysis. Variables were considered as interesting if p value were <0.10 due to the small sample size.

Variables	Presence of primary outcome		HR [CI 95%]	P value
	No N = 93	Yes N = 18		
Baseline data				
Chronic kidney failure	6 (6.52)	4 (22.2)	5.79 [1.78–18.8]	0.003
Hypertension	17 (18.5)	7 (38.9)	3.10 [1.19–8.09]	0.02
Allograft ischemic time (min)	159 ± 65	184 ± 50	0.67 [0.44–1.03] ^b	0.07
Length of ICU stay (days, median [IQR])	21.5 [14.3–67.5]	16.0 [9.0–31.2]	1.02 [1.00–1.04] ^c	0.07
TAPSE index ^a	10.4 ± 2.5	12.0 ± 3.5	0.69 [0.49–0.98] ^c	0.04
Mitral regurgitation stage ≥2	15 (18.3)	6 (35.3)	3.42 [1.22–9.58]	0.02
Tricuspid regurgitation stage ≥2	29 (35.4)	7 (41.2%)	2.62 [0.95–7.21]	0.06
sPAP (mmHg) ^a	41 ± 14	47 ± 12	1.03 [0.99–1.06]	0.10
LVEF (%) ^a	62.0 ± 6.2	60.3 ± 4.6	0.94 [0.88–1.01]	0.10
1-year data				
Hospitalization for heart failure	4 (4.60%)	3 (18.8%)	3.76 [1.03–13.7]	0.04
TAPSE index ^a	14.8 ± 3.0	13.4 ± 1.9	0.70 [0.48–1.01] ^c	0.06
RV FAC (%) ^a	48.0 ± 8.8	41.5 ± 11.5	0.89 [0.81–0.98] ^c	0.01

^a Imputed variables

^b 1 standard deviation increment

^c 2-unit increment

Abbreviations: CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, RV FAC: Right ventricular fractional area change, sPAP: Systolic pulmonary artery pressure

Supplementary Table S4: Sensitivity analysis

This table shows the association of non-imputed echocardiographic factors at baseline and at 1-year post HTx, with the primary outcome in univariate cox regression analysis. Variables were considered as interesting if p value were estimated < 0.10 (due to the small sample size).

Variables, mean \pm SD	Presence of primary outcome		HR [CI 95%]	P value	N value
	No N = 93	Yes N = 18			
Hospital discharge data					
Pre-HTx sPAP (mmHg) *	40.8 \pm 14.0	45.1 \pm 12.1	1.03 [0.99–1.06]	0.19	85
TAPSE index *	11.9 \pm 2.6	10.4 \pm 2.6	0.85 [0.72–1.01]	0.07	99
LVEF (%) *	62.1 \pm 6.3	60.3 \pm 4.63	0.94 [0.88–1.01]	0.09	108
1-year data					
TAPSE index *	14.6 \pm 3.0	13.1 \pm 1.8	0.84 [0.69–1.02]	0.08	91
RV FAC (%) *	47.8 \pm 9.4	42.6 \pm 12.3	0.96 [0.92–1.01]	0.15	78

* Variables imputed in the main analysis.

Abbreviations: CI: Confidence interval, HR: Hazard ratio, HTx: Heart transplantation, RV FAC: Right ventricular fractional area change, sPAP: Systolic pulmonary artery pressure.

Conclusion

A travers une cohorte de 111 patients transplantés cardiaques reflétant 15 années de pratique au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, nous avons souhaité : i) étudier le rôle pronostic de la dysfonction ventriculaire droite sur la mortalité cardiovasculaire et la re-transplantation à long terme, ii) le moment le plus adapté pour évaluer par échocardiographie la fonction ventriculaire droite, iii) le ou les marqueur(s) échographique(s) montrant la meilleure association avec le pronostic chez les patients transplantés cardiaques.

La dysfonction ventriculaire droite a donc été évaluée par cinq index échographiques. Parmi ceux-ci, seuls deux index : le TAPSE et la fraction de raccourcissement ventriculaire droite, ont montré une association avec la survie à long terme après une transplantation cardiaque. De plus, l'interprétation de ces paramètres doit être effectuée avec des seuils différents selon le moment de la mesure. En effet, en post-transplantation précoce, il existe une dysfonction ventriculaire droite notamment longitudinale, qui nécessite d'abaisser le seuil pathologique des marqueurs pour en garder la valeur pronostique. A 1 an, ils peuvent être interprétés avec des seuils proches du patient non transplanté.

Ainsi, l'évaluation de la fonction ventriculaire droite par échographie trans-thoracique chez le patient transplanté cardiaque à visée pronostique devrait être différée (à 1 an post transplantation cardiaque) et multiparamétrique. Le TAPSE et la fraction de raccourcissement ventriculaire droite sont deux marqueurs simples qui semblent robustes chez ces patients. Ils pourraient permettre un premier dépistage des patients les plus à risque de décès d'origine cardiovasculaire.

Cette première évaluation pourrait être appuyée par d'autres examens d'imagerie comme l'IRM ou le scanner pour une approche multimodale. Ces examens qui occupent une place déjà croissante en cardiologie, devraient à l'avenir être prépondérants aussi chez les patients transplantés.

Références

1. Hunt SA. Taking Heart — Cardiac Transplantation Past, Present, and Future. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):231–5.
2. Lescroart M, Hébert J-L, Vincent F, Nguyen LS. Pulsatility in ventricular assistance devices: A translational review focused on applied haemodynamics. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2020 Jun;113(6–7):461–72.
3. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, Hsich E, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Oct;38(10):1056–66.
4. Agence de la biomédecine - rapport 2019 sur la transplantation cardiaque [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-cardiaque-0>
5. Segovia J, Cosío MDG, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011 Jun;30(6):644–51.
6. McCartney SL, Patel C, Del Rio JM. Long-term outcomes and management of the heart transplant recipient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Jun;31(2):237–48.
7. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Aurora P, Christie JD, Kirk R, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report—2010. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010 Oct;29(10):1089–103.
8. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Aug;29(8):914–56.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
10. Liao KK, Bolman RM. Operative techniques in orthotopic heart transplantation. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2004 Dec;16(4):370–7.
11. Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2017 Jun;22(3):189–97.
12. Guide du Score Cœur - Agence de Biomédecine [Internet]. Available from: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_coeur_v1-3.pdf
13. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(10):1158–69.
14. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1977–2016.
15. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function,

- and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 02;73(12):1463–82.
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14.
 17. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 01;19(6):591–600.
 18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
 19. On behalf of the Working Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology, Mandoli GE, Cameli M, Novo G, Agricola E, Righini FM, et al. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2019 Sep;24(5):625–35.
 20. Galea N, Carbone I, Cannata D, Cannavale G, Conti B, Galea R, et al. Right ventricular cardiovascular magnetic resonance imaging: normal anatomy and spectrum of pathological findings. *Insights Imaging*. 2013 Apr;4(2):213–23.
 21. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, Caplan A, Mancini D, Levine TB, et al. Task force 3: Recipient guidelines/prioritization. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993 Jul;22(1):21–31.
 22. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2007 Jun 7;9(6–7):610–6.
 23. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000 Apr 1;85(7):837–42.
 24. Keskin M, Uzun AO, Hayıroğlu Mİ, Kaya A, Çınar T, Kozan Ö. The association of right ventricular dysfunction with in-hospital and 1-year outcomes in anterior myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jan;35(1):77–85.
 25. Di Bella G, Siciliano V, Aquaro GD, De Marchi D, Rovai D, Carerj S, et al. Right ventricular dysfunction: an independent and incremental predictor of cardiac deaths late after acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;31(2):379–87.
 26. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jan;13(1):18–28.
 27. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jul 28;54(5):410–8.
 28. Zakeri R, Mohammed SF. Epidemiology of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Oct;12(5):295–301.
 29. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CSP, Geelhoed B, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(12):1472–87.
 30. Poeschner A, Chattranukulchai P, Heitner JF, Shah DJ, Hayes B, Rehwald W, et al.

The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017 Oct;10(10):1225–36.

31. Venner C, Selton-Suty C, Huttin O, Erpelding M-L, Aliot E, Juillièrè Y. Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016 Apr;109(4):231–41.
32. Finocchiaro G, Knowles JW, Pavlovic A, Perez M, Magavern E, Sinagra G, et al. Prevalence and clinical correlates of right ventricular dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014 Jan 15;113(2):361–7.
33. Hiemstra YL, Debonnaire P, Bootsma M, Schalijs MJ, Bax JJ, Delgado V, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2019 15;124(4):604–12.
34. Shah JP, Yang Y, Chen S, Hagar A, Pu XB, Xia T, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2018 01;122(11):1932–8.
35. Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J*. 2003 Sep;146(3):520–6.
36. Hanséus KC, Björkhem GE, Brodin LA, Pesonen E. Analysis of atrioventricular plane movements by Doppler tissue imaging and M-mode in children with atrial septal defects before and after surgical and device closure. *Pediatr Cardiol*. 2002 Apr;23(2):152–9.
37. Tamborini G, Muratori M, Brusoni D, Celeste F, Maffessanti F, Caiani EG, et al. Is right ventricular systolic function reduced after cardiac surgery? A two- and three-dimensional echocardiographic study. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jul;10(5):630–4.
38. Bootsma IT, de Lange F, Koopmans M, Haenen J, Boonstra PW, Symersky T, et al. Right Ventricular Function After Cardiac Surgery Is a Strong Independent Predictor for Long-Term Mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Oct;31(5):1656–62.
39. Lella LK, Sales VL, Goldsmith Y, Chan J, Iskandir M, Gulkarov I, et al. Reduced Right Ventricular Function Predicts Long-Term Cardiac Re-Hospitalization after Cardiac Surgery. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132808.
40. Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martín MJ, Muñiz J, Marzoa R, Piñón P, Rodríguez JA, et al. Long-term results of heart transplant in recipients older and younger than 65 years: a comparative study of mortality, rejections, and neoplasia in a cohort of 445 patients. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):4031–2.
41. Jung S-H, Kim JJ, Choo SJ, Yun T-J, Chung CH, Lee JW. Long-term mortality in adult orthotopic heart transplant recipients. *J Korean Med Sci*. 2011 May;26(5):599–603.
42. Dandel M, Hetzer R. The use of echocardiography post heart transplantation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016 Oct;14(10):1161–75.
43. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Sep;25(9):1024–42.
44. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, et al. UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*. 2011 Sep;97(18):1520–7.
45. Kofler S, Bigdeli AK, Kaczmarek I, Kellerer D, Müller T, Schmoeckel M, et al. Long-term outcomes after 1000 heart transplantations in six different eras of innovation in a single center. *Transpl Int*. 2009 Dec;22(12):1140–50.
46. John R, Rajasinghe HA, Chen JM, Weinberg AD, Sinha P, Mancini DM, et al. Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of

- immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg*. 2001 Aug;72(2):440–9.
47. Sarvari SI, Gjesdal O, Gude E, Arora S, Andreassen AK, Gullestad L, et al. Early postoperative left ventricular function by echocardiographic strain is a predictor of 1-year mortality in heart transplant recipients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012 Sep;25(9):1007–14.
 48. Clemmensen TS, Eiskjær H, Løgstrup BB, Ilkjær LB, Poulsen SH. Left ventricular global longitudinal strain predicts major adverse cardiac events and all-cause mortality in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2017 May;36(5):567–76.
 49. Song F-Y, Shi J, Guo Y, Zhang C-J, Xu Y-C, Zhang Q-L, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Jun;33(6):857–68.
 50. Smolarek D, Gruchała M, Sobiczewski W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. *Cardiol J*. 2017;24(5):563–72.
 51. D’Andrea A, Riegler L, Nunziata L, Scarafile R, Gravino R, Salerno G, et al. Right heart morphology and function in heart transplantation recipients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Sep;14(9):648–58.
 52. Simsek E, Nalbantgil S, Ceylan N, Zoghi M, Kemal HS, Engin C, et al. Assessment of right ventricular systolic function in heart transplant patients: Correlation between echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. Investigation of the accuracy and reliability of echocardiography. *Echocardiography*. 2017 Oct;34(10):1432–8.
 53. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19–62.
 54. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005 Nov;24(11):1710–20.
 55. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007 Oct 20;335(7624):806–8.
 56. Hothorn T, Lausen B. On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2003 Jun;43(2):121–37.
 57. Vishram-Nielsen JK, Foroutan F, Ross HJ, Gustafsson F, Buchan TA, Alba A. Association between Serial Measurements of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Mortality Post Heart Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Apr;38(4):S209.
 58. Witt N, Alam M, Svensson L, Samad BA. Tricuspid annular velocity assessed by doppler tissue imaging as a marker of right ventricular involvement in the acute and late phase after a first ST elevation myocardial infarction. *Echocardiography*. 2010 Feb;27(2):139–45.
 59. Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002 Oct 1;90(7):778–81.
 60. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov;174(9):1034–41.
 61. White BR, Katcoff H, Faerber JA, Lin KY, Rossano JW, Mercer-Rosa L, et al. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Function in Clinically Well Pediatric Heart Transplantation Patients and Comparison With Normal Control Subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(4):537-544.e3.
 62. Garcia Gigorro R, Renes Carreño E, Mayordomo S, Marín H, Perez Vela JL, Corres

- Peiretti MA, et al. Evaluation of right ventricular function after cardiac surgery: The importance of tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016 Aug;152(2):613–20.
63. Raina A, Vaidya A, Gertz ZM, Susan Chambers, Forfia PR. Marked changes in right ventricular contractile pattern after cardiothoracic surgery: Implications for post-surgical assessment of right ventricular function. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2013 Aug;32(8):777–83.
64. Gursu HA, Varan B, Sade E, Erdogan I, Sezgin A, Aslamaci S. Evaluation of Acute Rejection by Measuring Strain and Strain Rate in Children With Heart Transplant: A Preliminary Report. *Exp Clin Transplant*. 2017 Oct;15(5):561–6.
65. Tseng AS, Gorski US, Barros-Gomes S, Miller FA, Pellikka PA, Clavell AL, et al. Use of speckle-tracking echocardiography-derived strain and systolic strain rate measurements to predict rejection in transplant hearts with preserved ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 22;18(1):241.
66. Barakat AF, Sperry BW, Starling RC, Mentias A, Popovic ZB, Griffin BP, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Free Wall Strain in Low Risk Patients After Orthotopic Heart Transplantation. *The American Journal of Cardiology*. 2017 Jun;119(11):1890–6.
67. Carrion LJB, Sperotto A, Nazario R, Goldraich LA, Clausell N, Rohde LE, et al. Impaired Right Ventricular Function in Heart Transplant Rejection. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):638–44.
68. Lee J-H, Park J-H. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018 Sep;26(3):111–24.
69. Colvin MM, Cook JL, Chang P, Francis G, Hsu DT, Kiernan MS, et al. Antibody-Mediated Rejection in Cardiac Transplantation: Emerging Knowledge in Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 May 5;131(18):1608–39.
70. Suzuki J, Isobe M, Morishita R, Nagai R. Characteristics of chronic rejection in heart transplantation: important elements of pathogenesis and future treatments. *Circ J*. 2010 Feb;74(2):233–9.
71. Mehra MR, Ventura HO, Chambers RB, Ramireddy K, Smart FW, Stapleton DD. The prognostic impact of immunosuppression and cellular rejection on cardiac allograft vasculopathy: time for a reappraisal. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jul;16(7):743–51.
72. Kobashigawa J, Crespo-Leiro MG, Ensminger SM, Reichenspurner H, Angelini A, Berry G, et al. Report from a consensus conference on antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Mar;30(3):252–69.
73. Laser JA, Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Cardiovasc Clin*. 1985;15(1):141–63.
74. Mills AS, Hastillo A, Thompson JA, Hess ML. Expectations and limitations of endomyocardial biopsy. *Can J Cardiol*. 1985 Dec;1(6):358–62.
75. Butler CR, Thompson R, Haykowsky M, Toma M, Paterson I. Cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of acute heart transplant rejection: a review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Mar 12;11:7.
76. Palka P, Lange A, Galbraith A, Duhig E, Clarke BE, Parsonage W, et al. The role of left and right ventricular early diastolic Doppler tissue echocardiographic indices in the evaluation of acute rejection in orthotopic heart transplant. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005 Feb;18(2):107–15.
77. Sachdeva R, Malik S, Seib PM, Frazier EA, Cleves MA. Doppler tissue imaging and catheter-derived measures are not independent predictors of rejection in pediatric heart transplant recipients. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2011 Oct;27(7):947–54.

78. Haddad F, Fisher P, Pham M, Berry G, Weisshaar D, Kuppahally S, et al. Right ventricular dysfunction predicts poor outcome following hemodynamically compromising rejection. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Apr;28(4):312–9.

VU

NANCY, le 21 septembre 2020

Le Président de Thèse

NANCY, le 25 septembre 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.P. MAUREIRA

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 11426C

NANCY, le 29 septembre 2020

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Résumé de thèse

Contexte : La dysfonction ventriculaire droite (RVD) est un marqueur pronostique dans de nombreuses cardiomyopathies ; cependant, après une transplantation cardiaque (HTx), la méthode et le moment d'évaluation de la RVD restent incertains. Nous avons cherché à évaluer la valeur pronostique de la RVD évaluée par échocardiographie après une HTx.

Méthodes : Les patients admis pour une HTx entre le 1er janvier 2005 et le 1er avril 2020 au CHU de Nancy ont été inclus. Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique et échocardiographique complète post-opératoire et à 1, 3 et 5 ans après l'HTx. Le critère de jugement principal était composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire ou la retransplantation.

Résultats : Sur les 111 patients inclus (âge 45.0 ± 14.3 ans ; 75.7% d'hommes), 18 (16.2%) ont présenté le critère primaire (période de suivi 9.8 [intervalle interquartile 4.7-13.5] ans). L'indice d'excursion systolique de l'anneau tricuspide (TAPSE) postopératoire (rapport de risque de 0,69 [0,49-0,98] par incrément de 2 unités ; $p = 0,04$) ainsi que la fraction de raccourcissement du ventricule droit (RV FAC) et l'indice TAPSE à 1 an (0.89 [0.81-0.98] ; $p = 0,01$ et 0.70 [0.48-1,01] ; $p = 0,06$, par incrément de 2 unités, respectivement) étaient significativement associés à la survenue du critère primaire. La survie sans évènement était réduite si le TAPSE post-opératoire était ≤ 10 mm, la RV FAC à 1 an était $< 40\%$, et le TAPSE à 1 an était ≤ 14 mm. Ni la fonction longitudinale du ventricule droit évaluée par la déformation de la paroi libre ou le Doppler tissulaire, ni le remodelage évalué par le rapport ventricule droit/ventricule gauche n'étaient associés à la survenue du critère primaire.

Conclusion : L'échocardiographie a permis d'établir une corrélation entre la RV FAC, le TAPSE 1 an après l'HTx et la survie à long terme. L'évaluation répétée et multiparamétrique de la RVD pourrait être un outil pour cibler les patients présentant un risque accru de décès cardiovasculaire à long terme ou de re-transplantation.

TITRE EN ANGLAIS:

Repeated and multiparametric assessment of right ventricular function: A long-term prognostic factor after heart transplantation

THESE :

MEDECINE CARDIOVASCULAIRE ANNEE 2020

MOTS CLES :

Transplantation cardiaque ; échocardiographie ; dysfonction ventriculaire droit ; pronostic ; survie.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex