

Transplantation cardiaque : état des lieux

Current status of heart transplantation

Philippe Despins

Institut du Thorax. CHU Nantes. CTCV Hôpital Laënnec, Nantes

Mots clés

- ◆ Transplantation cardiaque
- ◆ immunosuppression
- ◆ assistance circulatoire mécanique

Résumé

La transplantation cardiaque, avec plus de 80 000 patients greffés dans le monde, essentiellement aux États-Unis et en Europe, est devenue une activité de routine dans nombre de centres de chirurgie cardiaque et on lui reconnaît d'excellents résultats en termes de survie et de statut fonctionnel. Les étiologies qui conduisent à son indication restent stables dans le temps, avec toujours deux diagnostics principaux : les cardiopathies ischémiques et les myopathies. Différents challenges sont d'actualité dans la prise en charge plus récente de ces patients. Certes, les techniques chirurgicales se sont diversifiées. Surtout de nouveaux moyens et de nouveaux buts sont apparus. Dans ce domaine : les nouvelles modalités d'accès à la transplantation ; le nouveau rôle de l'ECMO avant et après la transplantation ; les problèmes posés par le rejet humoral, son diagnostic, son traitement et sa signification pronostique ; la difficulté de la prise en charge des patients porteurs d'HTAP ; les moyens nouveaux utilisés pour améliorer les résultats à long terme dans les domaines principaux que sont les néoplasies du transplanté, la vasculopathie du greffon et l'insuffisance rénale.

Keywords

- ◆ Heart transplantation
- ◆ immunosuppression
- ◆ mechanical circulatory support

Abstract

Heart transplantation, with more than 80.000 patients around the world, essentially in north America and Europe, has become a routine surgery in numerous cardiac surgery centers and we know that the results are good in terms of survival and quality of life. Etiologies remain stable with always two main diagnosis: ischemic cardiopathy and idiopathic cardiomyopathy. Some different challenges are up to date about the management of such patients. Surgical techniques have been modified. Above all, new means and new goals appeared: new ways to come to transplant; new role for ECMO before and after transplantation; humoral rejection is a new deal (diagnosis, treatment and pronostic); the difficult problème which is PHT; the new means to improve long term results (neoplasia, vasculopathy, renal insufficiency and a special word for Tobacco abuse).

Considérant les chiffres de la société internationale de transplantation, montrant que plus de 80 000 patients ont été greffés dans le monde et principalement en Amérique du Nord et en Europe, on peut considérer que la transplantation cardiaque est devenue une chirurgie de routine dans de nombreux centres. Cette intervention donne de bons résultats en termes de survie et de qualité de vie (1) :

- une survie de 50 % à 10 ans est habituelle et s'améliore si l'on compare une à une les courbes de survie des trois dernières décades ;
- le résultat fonctionnel à 1, 3, 5 et 7 ans de la transplantation est bon, même si à 7 ans on note un certain degré de dégradation se traduisant par un nombre croissant de patients nécessitant une assistance.

Si le diagnostic des étiologies qui conduisent à la transplantation cardiaque reste globalement stable depuis la période pionnière, on est confronté actuellement à de nouveaux défis. De nouveaux moyens sont à notre disposition et de nouveaux buts peuvent être envisagés.

Le diagnostic

Il reste globalement stable. Néanmoins, si l'on compare une récente période (2005-2008) à l'ensemble de la période du registre international (1982-2008), on constate une augmentation de la cardiomyopathie (50 %) et une régression de la cardiopathie ischémique (38 %). Les autres étiologies restent à un taux bas et les retransplantations sont à 2 %.

Les nouveaux défis, enjeux et moyens en transplantation cardiaque

Ils concernent les techniques chirurgicales qui se sont diversifiées, les nouveaux profils des receveurs et des donneurs (avec une note particulière pour les donneurs dit « marginaux »), la diversification des voies d'accès à la transplantation, le nouveau rôle de l'ECMO (*extra corporel men-*

Correspondance :

Email : philippe.despins@chu-nantes.fr

braneous oxygenation), le difficile problème posé par l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), le rejet humoral et la triade malheureuse du long terme représentée par la vasculopathie coronaire, les tumeurs malignes et l'insuffisance rénale.

Les techniques

La technique historique et pionnière de Stanford reste la référence mais n'est plus la seule option. Beaucoup de chirurgiens lui préfèrent la technique dite de résection cardiaque complète. Elle comporte un temps de suture plus long (6 lignes de suture) mais offre un beau résultat anatomique et fonctionnel. D'autres lui préfèrent la technique intermédiaire entre les deux précédentes dite « bi-cave » moins exigeante en temps de suture et très efficace.

Les receveurs

Ils apparaissent plus âgés (autour de 60 ans) et plus malades qu'autrefois. Ceci est probablement dû aux nouvelles stratégies médicales utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque réfractaire. Il s'agit des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des bêta-bloqueurs et du pacemaker multi-site, expliquant, par leur efficacité, que les patients voient reculer le temps de leur inscription sur la liste d'attente de transplantation.

L'assistance circulatoire

Quelque en soit son type, son utilisation devient plus fréquente en « pont » vers la transplantation avec une différence significative selon que l'on se place avant ou après 2001.

Les donneurs

Ils sont plus âgés. Le diagnostic de mort cérébrale est surtout posé dans le contexte d'un traumatisme crânien ou d'un accident vasculaire cérébral. En raison de leur rareté actuelle, l'utilisation de donneurs dits « marginaux » devient un problème délicat et concerne essentiellement les donneurs âgés. Quelques publications (2) suggèrent que le risque relatif de décès après transplantation à partir d'un donneur âgé est un risque acceptable car intermédiaire entre celui de rester sur la liste d'attente et celui d'être greffé avec un cœur de donneur de qualité idéale.

Les voies d'accès à la transplantation

Les patients accèdent à la transplantation par 4 voies différentes ; soit en urgence, soit sur un mode standard d'une part et, soit directement, soit après une mise sous assistance circulatoire. Les résultats ne sont pas identiques selon les voies. En fonction des types d'assistance (assistances exclusives gauches, pompes à flux continu et inotropes), on note que les patients en assistance avec des pompes à flux continu ont une meilleure survie que ceux assistés par des pompes à flux pulsé.

L'ECMO est à part

Elle joue un nouveau rôle dans ce domaine. Elle prend son rôle en urgence avant une transplantation et aussi après la transplantation, en cas de défaillance du greffon (greffon marginal ou HTAP). Ses résultats sont à évaluer.

L'HTAP chez le receveur est un problème difficile

Il a été rapporté dans la littérature (3) que la dysfonction ventriculaire droite intervient dans près de 50 % des complications cardiaques et 19 % des décès après transplantation. L'HTAP semble actuellement plus fréquente depuis que les patients arrivent à la transplantation à un stade plus avancé de l'insuffisance cardiaque. Dans ces cas, des tests pharmacologiques sont indiqués pour juger si possible du caractère fixé ou réversible de l'hypertension. Ces tests sont à réaliser en unité de soins intensifs et non au laboratoire d'hémodynamique. Ils peuvent durer 24 heures. Les drogues utilisées sont une association de vasodilatateurs, inotropes, diurétiques et oxyde nitrique (NO).

Le rejet humoral qui conduit à la vasculopathie coronaire est un nouveau défi

Le diagnostic reste difficile, principalement appuyé sur la mise en évidence de dépôts de C4D sur les biopsies myocardiques typiquement dans un contexte clinique de défaillance cardiaque. Le traitement est encore imprécis. Il utilise la plasmaphérèse, les immunoglobulines et le Rituximab (4). Le rejet humoral est grave au plan du pronostic, car son existence est corrélée à l'apparition d'une vasculopathie coronaire. Ce point est l'un des trois points qui affectent le pronostic du long terme avec l'éclosion fréquente d'une tumeur maligne et la survenue d'une insuffisance rénale. En ce qui concerne la vasculopathie coronaire, elle est responsable de 14,1 % des décès. L'échographie doppler endocoronaire est l'examen clé de son diagnostic précoce en comparaison de la coronarographie. Cet examen montre un épaississement intimal en cas de vasculopathie et permet la mesure de son épaisseur. Kobashigawa a rapporté une corrélation positive entre la survie des patients et l'épaisseur intinale (une valeur seuil de 0,5 mm est définie) [5, 6]. Pour prévenir ou réduire celle-ci, de nombreuses études ont été publiées. En ce domaine, il a été établi depuis longtemps que les statines sont obligatoires pour tous les transplantés. De la même manière les nouveaux immunosuppresseurs ont un rôle à jouer. Le mycolate mophétil a remplacé l'azathioprine dans ce but (7-10). Les inhibiteurs de la mTor tel que le sirolimus (11-13) et l'évérolimus (14, 15) semblent avoir un rôle bénéfique par leurs propriétés antiprolifératives.

Les tumeurs malignes

Elles incluent les tumeurs solides, les lymphomes et les cancers cutanés. Elles sont les conséquences procarcinologiques bien établies depuis longtemps des traitements immunosuppresseurs (16). Elles sont responsables de la plupart des décès (18,8 %) après 10 ans d'évolution post-greffe. En transplantation cardiaque, elles sont d'abord de localisation gastro-intestinale et ensuite bronchopulmonaires.

L'insuffisance rénale chronique est le troisième item affectant le long terme

La dysfonction rénale dite « sévère », définie comme un taux de créatinine sérique de plus de 25 mg/L, la dialyse rénale et la greffe rénale deviennent moins fréquentes depuis 2001 grâce à l'utilisation de protocoles à faible dose de cyclosporine et à l'association à de nouveaux immunosuppresseurs. Dans le registre international, ces complications rénales ont un taux de mortalité de 8,4 %.

Le rôle du tabac

Dans une étude rétrospective nantaise (17) le propos était d'étudier les facteurs de risque de mortalité à partir d'une série de 148 transplantés cardiaques à Nantes qui avaient de 15 à 20 ans de recul. L'analyse multivariée a montré que le tabagisme (antécédent pré-greffe), avec un odd ratio de 6,47 était un facteur de moindre survie après transplantation. A 15 ans, les fumeurs avaient un taux de survie de 16,2 % contre 54,1 % pour les non fumeurs.

Conclusion

- La transplantation cardiaque est un traitement efficace de l'insuffisance cardiaque réfractaire.
- Le haut niveau d'immunosuppression du passé doit être abaissé pour éviter tumeurs malignes et insuffisance rénale chronique.
- La vasculopathie doit être mieux contrôlée par les nouveaux immunosuppresseurs.
- L'arrêt du tabac doit être un pré-requis à toute inscription sur la liste d'attente en transplantation cardiaque.

Références

1. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, et al. Scientific Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: introduction to the 2009 Annual Reports. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(10):989-92.
2. Bennett LE, Edwards EB, Hosenpud JD. Transplantation with older donor hearts for presumed "stable" recipients: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(9):901-5.
3. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000;19(10):909-31.
4. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(11):1710-20.
5. Reed EF, Demetris AJ, Hammond E, Itescu S, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(2):153-9.
6. Kobashigawa JA, Tobis JM, Starling RC, et al. Multicenter intravascular ultrasound validation study among heart transplant recipients: outcomes after five years. *J Am Coll Cardiol* 2005 3;45(9):1532-7.
7. Keogh A. Long-term benefits of mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2005; 79:S45-46.
8. Kobashigawa JA. "International camaraderie"--excerpts from the ISHLT 2004. Presidential Address. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(8):931-2.
9. Benza RL, Zoghbi GJ, Tallaj J, et al. Palliation of allograft vasculopathy with transluminal angioplasty: a decade of experience. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(11):1973-81.
10. Kaczmarek I, Ertl B, Schmauss D, et al. Preventing cardiac allograft vasculopathy: long-term beneficial effects of mycophenolate mofetil. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(5):550-6.
11. Keogh A, Richardson M, Ruygrok P, et al. Sirolimus in de novo heart transplant recipients reduces acute rejection and prevents coronary artery disease at 2 years: a randomized clinical trial. *Circulation* 2004;110(17):2694-700.
12. Mancini D, Pinney S, Burkhoff D. Use of rapamycin slows progression of cardiac transplantation vasculopathy. *Circulation* 2003;108(1):48-53.
13. Raichlin E, Bae JH, Khalpey Z, et al. Conversion to sirolimus as primary immunosuppression attenuates the progression of allograft vasculopathy after cardiac transplantation. *Circulation* 2007;116(23):2726-33.
14. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349(9):847-58.
15. Viganò M, Tuzcu M, Benza R, et al; RAD B253 Study Group. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(6):584-92.
16. Cole WH. The increase in immunosuppression and its role in the development of malignant lesions. *J Surg Oncol* 1985;30:139-44.
17. Roussel JC, Baron O, Périgaud C, et al. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity, and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(5):486-93.