



HAL
open science

Étude descriptive et analytique de la cohorte de patients greffés cardiaques au C.H.U. de Bordeaux

Sabine Urdampilleta-Inda

► **To cite this version:**

Sabine Urdampilleta-Inda. Étude descriptive et analytique de la cohorte de patients greffés cardiaques au C.H.U. de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01231434

HAL Id: dumas-01231434

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01231434>

Submitted on 20 Nov 2015

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.

Université de Bordeaux
U. F. R. SCIENCES MEDICALES

Année 2015

N°3109

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2015 par

Sabine URDAMPILLETA-INDA

Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Spécialité Cardiologie et Maladies vasculaires
Née le 30 décembre 1987 à Saint-Jean de Luz (64)

**Etude descriptive et analytique de la cohorte de patients greffés cardiaques
au C.H.U. de Bordeaux**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Vincent VENIARD

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur Pierre DOS SANTOS	Président
Monsieur le Professeur Laurent BARANDON	Juge
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Juge
Madame le Docteur Karine NUBRET LE-CONIAT	Juge
Monsieur le Docteur François PICARD	Juge

AU PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Pierre DOS SANTOS

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider cette thèse. Vous avez suscité en moi un véritable intérêt pour la prise en charge des patients insuffisants cardiaques dès le début de mon internat. Votre expérience dans ce domaine et la relation de confiance entretenue avec les patients demeurent un exemple. Votre charisme distingué est l'objet d'une admiration reconnaissante. J'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Soyez assuré de mon plus grand respect.

AUX JUGES

Monsieur le Professeur Laurent BARANDON

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Votre investissement et vos compétences reconnus dans le domaine de l'insuffisance cardiaque sont essentiels à mes yeux. J'ai eu le plaisir au cours de mon internat de bénéficier de votre expérience qui m'a aidée à élargir mon champ de vision professionnel. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté d'être le rapporteur et de participer à ce jury. Vos conseils en terme de méthodologie ont été précieux pour la rédaction de ce travail. Il est important que cette thèse soit soumise à votre expertise. Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Karine NUBRET LE-COGNIAT

Praticien Hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Quel est ton secret pour concilier rigueur, enthousiasme et passion dans le quotidien de ton exercice ? J'espère le découvrir prochainement. Sois assurée de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur François PICARD

Praticien Hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Tu m'as accompagnée depuis le début de mon internat. Ton implication auprès des malades, ton sens de la pédagogie, ta rigueur et ta gentillesse sont un modèle pour moi. Je suis très honorée de la confiance que tu me témoignes.

Monsieur le Docteur Vincent VENIARD

Praticien Hospitalier

Je te remercie vivement pour ton implication dans l'élaboration de ce travail. Ton expérience dans le domaine de la transplantation cardiaque et tes conseils méthodologiques m'ont été indispensables. Je te suis très reconnaissante de la patience dont tu as fait preuve lors de la rédaction de cette thèse.

A Monsieur le **Docteur Marc Alain BILLES**, à qui nous devons les résultats de cette cohorte.

REMERCIEMENTS

Je remercie mes parents pour leur soutien infailible, l'exemple qu'ils m'ont donné, les valeurs essentielles qu'ils m'ont transmises et leur amour inconditionnel. Milesker bihotz bihotzetik.

Je vous en serai à jamais reconnaissante. Hitza hitz.

Au goût des bonnes choses et à l'art de vivre que vous nous avez inculqués.

Milesker nere anaiari François-Xavier ta Iraitzi.

Muxu « hanbiak » Inaxiori. Maite zaituztet !

A la mémoire d'Aitatxi et Amatxi Inaxio.

Je dédie cette thèse à Aitatxi et Amatxi Pierre ainsi qu'à ttontton Xan.

Leur force de caractère est un modèle pour moi.

Merci à toute ma famille qui a cru en moi depuis le début.

Milesker bero bat deneri. Merci à ma marraine Christine ainsi qu'à Battitt, Marie-Anne, Pierre-Jean.

Je remercie Ddomi, Marine, Anddoni, Anne-Laure, Marina, Xixi qui ont toujours été présents, à chaque moment clé, chacun à leur manière.

Merci à Izarne, la plus belle. A cette complicité qui s'est forgée au fil des années, des études, des voyages, des sushis et des mojitos à la framboise.

Aux fruits de la « pasión ».

Merci à Carlito, mon xupinu. A nos vies rêvées et aux haricots verts.

Merci à Camil et Natasha, mes drôles de dames, qui donnent à ma vie une dimension unique. A Bourvil.

Merci à Sarah Paul ! A ce semestre qui perdure.

Au rock'n'roll.

Je pense à mes coinernes et en particulier à Claire la Loiz', Carole Ptit Suisse, Josselin le prochain prix Nobel, Elodie, Thomas Pospay, Imène, Prune, Mumu, Titine, Mathieu ma courte, Risauredan, Salmanito, Paupaul, Aurore la Flash, Romain ma Chouboule, Thomas l'Ecossais.

Travailler avec eux (et aller à la Suite) est un réel plaisir. L'enthousiasme, la solidarité dont ils ont fait preuve et les nombreuses rigolades ont marqué ces années d'internat. Merci à vous tous du fond du coeur !

Je remercie également Antoine Romen, ma boussole, qui me donne de précieux conseils depuis l'externat.

A mes colocs Carole et Aurélie, merci pour ces 6 mois réglisse, NO & GOT !

Merci à toute l'équipe du 6ème Est, en particulier à Emmanuel Harcaut qui m'a guidé avec patience dans mes premiers pas, pour son accompagnement (parfois aromatisé à la Poire), pour l'acuité de son sens clinique et la maîtrise d'une discipline presque aussi exigeante... le mus.

A ce service où l'humanité est reine ! Aux neiges annuelles de Larrun.

Merci à l'équipe de cardiologie de l'hôpital Saint-André. A Ilda.

Au fils du forgeron.

Merci à l'équipe de cardiopédiatrie de l'hôpital Haut-Lévêque. Merci à Jean-Baptiste Mouton pour les connaissances qu'il m'a transmises.

Au champ de bataille hebdomadaire.

Merci à l'équipe de rythmologie de l'hôpital Haut-Lévêque. Merci à Adlane Zemmoura pour sa pédagogie, sa rigueur et ses brillantes compétences cliniques. Merci à Batman (Sylvain Ploux) et à la princesse Sana Amraoui.

Je remercie Pierre Bordachar, Philippe Ritter, Nicolas Derval et Frédéric Sacher pour l'apprentissage de la rythmologie aux internes. Leur implication est unique.

Merci à l'équipe de Réanimation polyvalente de l'hôpital de Bayonne. Je remercie William Marie en particulier, pour son raisonnement clinique, sa réflexion éthique et ses larges connaissances en matière de physique, musique et philosophie. A l'art rédactionnel d'une observation médicale de Pascal Mathieu.

La Kurde dit merci à l'équipe des Soins Intensifs Cardiologiques de l'hôpital Haut Lévêque. Merci à Lionnel Leroux, Frédéric Casassus. Evidemment au duo irrrremplaçable : Warren Chasseriaud et Benjamin Fialon, pour leur enseignement accompagné d'une bonne humeur à toute épreuve.

Merci à l'équipe de cardiologie de l'hôpital de Pau. A Nicolas Delarche pour sa confiance ainsi que pour ses remarquables qualités à organiser et à dynamiser le service. ¡ Feliz Navidad !

Merci à l'équipe de médecine vasculaire de l'hôpital Saint-André.
A Caroline et Carolina !

Merci à Marco d'être mythique.

Merci à Jean-Paul et Pierre-Adrien, les statisticiens.

A toutes les rencontres et expériences que ce métier nous procure, aussi diverses soient-elles.

A tous ces moments nourris d'humanité partagés entre patients & familles, internes, médecins, externes, infirmiers, aide-soignants, ASH, cadres, brancardiers, secrétaires, kiné...

L'herbe collée à mes coudes respire le soleil.

RÉSUMÉ

Introduction. La transplantation cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale. L'enjeu actuel est de cibler les patients ayant un mauvais pronostic sur liste d'attente avec une bonne survie en post-greffe.

L'étude a pour but de rapporter l'expérience de notre centre en transplantation cardiaque et d'étudier la reproductibilité de la classification INTERMACS et du score IMPACT.

Méthodes. Etude rétrospective monocentrique incluant les patients transplantés cardiaques adultes mono-organe. Description des caractéristiques des receveurs. Analyse des données de survie, des complications au cours du suivi. Recherche des facteurs prédictifs de mortalité. Analyse de la corrélation entre la classification INTERMACS et le score IMPACT et avec la mortalité.

Résultats. 114 patients ont été greffés de 2004 à 2014. Les 21 patients inscrits en super-urgence niveau 1 étaient tous hospitalisés avec 38% de patients sous ventilation mécanique, 42% sous hémofiltration. La survie globale à 1 mois était de 90%, à 1 an de 72% avec une surmortalité pour les patients inscrits sur liste de super-urgence (survie à un an de 57%). A 1 mois, les facteurs associés à la mortalité sont liés aux caractéristiques du receveur (poids, origine congénitale de la cardiopathie, taux de bilirubine), au contexte de la greffe (présence d'amines, d'une ventilation mécanique, d'une hospitalisation en réanimation avant la greffe) et aux complications post greffe. La classification INTERMACS et le score IMPACT sont corrélés à la mortalité avec respectivement un odds-ratio à 0,67 (0,48-0,92) $p=0,02$ et à 1,13 (1,03-1,25) $p=0,01$.

Conclusion. La cohorte bordelaise de greffés cardiaques a un taux de survie global comparable avec la moyenne nationale, avec une surmortalité nette pour les patients inscrits sur liste de super-urgence. Ces derniers sont dans un état plus critique. La classification INTERMACS et le score IMPACT peuvent être une aide à la réflexion de l'équipe médicale.

SUMMARY

Introduction. Heart transplantation is the reference treatment for end-stage heart failure. Current goal is to select patients with a high risk of death during expectation of graft but who are the more likely to survive after transplantation. Thus, we performed a study to describe ways and results of heart transplantation programme in our center, assess mortality and its risk factors and validate INTERMACS classification and INTERMACS score in our patients.

Method. We performed a retrospective monocentric cohort study. All patients undergoing a single organ heart transplantation were included. We recorded features in recipients at time of transplantation and their outcomes (death, complications). We compute INTERMACS classification and INTERMACS score performance in our cohort.

Results. From 2004 to 2014, 114 patients underwent a single heart transplant in our hospital. Twenty-one patients were transplanted on level 1 emergency priority list. All of them were hospitalized before transplantation (38% underwent mechanical ventilation and 42% underwent hemofiltration). Global survival at month one was 90% and it was 72% at one year. Patients who underwent an emergency transplantation had higher mortality (one year survival 57%). Factors associated with one month mortality were recipients features (weight, congenital heart failure etiology, bilirubin), transplantation context (use of vaso active drugs, mechanical ventilation, intensive care unit before transplant), post-transplantation complications. INTERMACS classification and IMPACT score were correlated with mortality in our cohort with OR = 0,67 (IC95 (0,48-0,92) p = 0,02) and OR = 1,13 (IC95 (1,03-1,25) p = 0,01), respectively.

Conclusion. Survival after heart transplantation is close to national results, and INTERMACS classification and IMPACT score seem to have consistent results in our cohort. Pre-transplantation critical status is a major risk factor for transplantation success.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1. INTRODUCTION.....	15
2. TRANSPLANTATION CARDIAQUE : PRÉ-REQUIS.....	17
2.1. HISTORIQUE.....	17
2.2. EPIDÉMIOLOGIE.....	17
2.3. BÉNÉFICES DE LA TRANSPLANTATION.....	21
2.4. INDICATION ET CONTRE-INDICATION POUR LES RECEVEURS.....	22
2.5. SÉLECTION DES GREFFONS CARDIAQUES.....	24
2.6. MODE D'ATTRIBUTION DES GREFFONS.....	26
2.7. SCORES PRONOSTIQUES.....	32
2.7.1. <i>Mortalité sur liste d'attente.....</i>	<i>32</i>
2.7.2. <i>Mortalité post greffe.....</i>	<i>33</i>
2.7.3. <i>Vers un score d'allocation du greffon.....</i>	<i>41</i>
2.8. LE TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX.....	42
2.8.1. <i>Le traitement immunosuppresseur.....</i>	<i>42</i>
2.8.2. <i>Le traitement de fond.....</i>	<i>46</i>
2.9. PRINCIPALES COMPLICATIONS POST-GREFFE.....	47
2.9.1. <i>Complications précoces en réanimation.....</i>	<i>47</i>
2.9.2. <i>Le rejet.....</i>	<i>53</i>
2.9.3. <i>Les infections.....</i>	<i>63</i>
2.9.4. <i>Les néoplasies.....</i>	<i>64</i>
2.9.5. <i>L'insuffisance rénale.....</i>	<i>65</i>
2.9.6. <i>Les facteurs de risque cardio-vasculaire.....</i>	<i>65</i>
2.9.7. <i>L'ostéoporose.....</i>	<i>66</i>
2.10. PLACE DE L'ASSISTANCE DANS LA GREFFE.....	67
3. ETUDE.....	71

4. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	72
4.1. POPULATION.....	72
4.1.1. <i>Critères d'inclusion</i>	72
4.1.2. <i>Critères d'exclusion</i>	72
4.2. PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS TRANSPLANTÉS AU C.H.U. DE BORDEAUX.....	73
4.2.1. <i>Le parcours de soin</i>	73
4.2.2. <i>Le traitement médicamenteux</i>	74
4.2.3. <i>Le suivi</i>	74
4.3. LES PARAMÈTRES ÉTUDIÉS.....	75
4.3.1. <i>En pré-greffe</i>	75
4.3.2. <i>En post-greffe précoce</i>	77
4.3.3. <i>Sur le long terme</i>	77
4.3.4. <i>Définition des évènements étudiés</i>	78
4.4. ANALYSE STATISTIQUE.....	80
5. RÉSULTATS.....	81
5.1. DESCRIPTION DE LA COHORTE.....	81
5.1.1. <i>Activité de greffe en Aquitaine</i>	81
5.1.2. <i>Caractéristiques des receveurs</i>	82
5.1.3. <i>Caractéristiques des greffons</i>	90
5.1.4. <i>Mode d'attribution des greffons</i>	93
5.1.5. <i>Durée d'attente</i>	94
5.1.6. <i>Survie et causes de décès</i>	100
5.1.7. <i>Complications</i>	105
5.2. FACTEURS ASSOCIÉS À LA MORTALITÉ.....	108
5.3. CORRÉLATION ENTRE LA CLASSIFICATION INTERMACS, LE SCORE IMPACT ET LA MORTALITÉ.....	112
5.3.1. <i>Classification INTERMACS</i>	112
5.3.2. <i>Score IMPACT</i>	115

6. DISCUSSION.....	118
7. CONCLUSION.....	126
BIBLIOGRAPHIE.....	127
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	135

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire
AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AMR : Antibody-Mediated Rejection (rejet à médiation humorale)
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
ARA2 : Antagoniste du Récepteur de l'Angiotensine 2
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BCPIA : Ballon de Contre-Pulsion Intra-Aortique
biVAD : bi Ventricular Assist Device (Assistance biventriculaire)
CEC : Circulation Extra-Corporelle
CMV : Cytomégalovirus
DC : Débit Cardiaque
DSA : Donor Specific Antibody (anticorps anti-donneur spécifique)
EBV : Epstein Barr Virus
ECG : Electrocardiogramme
ECLS : Extra Corporeal Life Support
ETT : Echocardiographie trans-thoracique
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FFR : Fractional Flow Reserve
GTP : Gradient Trans-Pulmonaire
HFSS : Heart Failure Survival Score
HHV8 : Human Herpesvirus 8
HLA : Human Leucocyte Antigen (Antigène Leucocyte Humain)
HM2 : Heart Mate 2
HPV : Human Papilloma Virus
HSV : Herpes Simplex Virus
HTA : HyperTension Artérielle
HVG : Hypertrophie Ventriculaire Gauche
IC : Index Cardiaque
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
INTERMACS : Interagency Registry for Mechanically Assisted
ISHLT : International Society for Heart & Lung Transplantation
IV : IntraVeineux
IVSE : IntraVeineux à la Seringue Electrique
LCMV : Lymphocytic Choriomeningitis Virus
LVAD : Left Ventricular Assist Device (Assistance mono-ventriculaire gauche)
MCG : Maladie Coronaire du Greffon
MFI : Median Fluorescence Intensity
NO : Monoxyde d'Azote
NYHA : New York Heart Association
PAPD : Pression de l'Artère Pulmonaire Diastolique
PAPM : Pression de l'Artère Pulmonaire Moyenne

PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion
PAPS : Pression de l'Artère Pulmonaire Systolique
POD : Pression de l'Oreillette Droite
RVP : Résistances Vasculaires Pulmonaires
RVPI : Résistances Vasculaires Pulmonaire indexées
SHFM : Seattle Heart Failure Model
SU : Super-Urgence
SU1 : Super-Urgence de niveau 1
SU2 : Super-Urgence de niveau 2
SU3 : Super-Urgence de niveau 3
UNOS : United Network for Organ Sharing
USIC : Unité de Soins Intensifs Cardiologiques
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. INTRODUCTION

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

La prise en charge actuelle de l'insuffisance cardiaque repose sur des médicaments contrecarrant la stimulation neuro-hormonale néfaste (bêta-bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 (ARA2), anti-aldostérone), la resynchronisation bi-ventriculaire quand elle est possible, la mise en place d'un défibrillateur automatique implantable et la réadaptation cardio-vasculaire. Cependant, de nombreux patients ne sont pas stabilisés malgré cet arsenal thérapeutique [5].

Bien qu'aucun essai contrôlé n'ait été conduit, la greffe cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque réfractaire permettant une augmentation significative de la survie, de la capacité à l'exercice, de la qualité de vie et de la reprise d'une activité professionnelle par rapport à un traitement conventionnel [6].

Grâce aux registres internationaux et national de l'agence de la Biomédecine, la mortalité ainsi que l'incidence des différentes complications liées à la transplantation sont bien connues.

Sur la région Aquitaine, il nous a semblé important d'analyser notre propre cohorte de greffés cardiaques depuis les onze dernières années afin que l'équipe médicale puisse évaluer ses pratiques et ainsi optimiser la prise en

charge de ces patients relativement jeunes atteints d'une insuffisance cardiaque réfractaire.

Ce travail a trois objectifs :

- décrire la cohorte des patients greffés notamment les caractéristiques des greffons, le taux de survie après la greffe et la survenue de complications à la fois précoces et tardives.
- dégager les facteurs pronostiques de mortalité dans notre cohorte à un mois et à un an.
- étudier la corrélation entre deux systèmes d'évaluation pronostique en pré-greffe (score IMPACT et classification INTERMACS) avec la mortalité en post-greffe dans notre population.

2. TRANSPLANTATION CARDIAQUE : PRÉ-REQUIS

2.1. Historique

La première transplantation cardiaque humaine a eu lieu le 3 décembre 1967 par le Professeur Barnard en Afrique du Sud [7]. Le patient décède au bout de 18 jours. C'est en France que la première transplantation européenne s'est déroulée, réalisée par le Professeur Cabrol en avril 1968.

En Aquitaine, l'histoire de la greffe cardiaque remonte au mois d'avril 1986.

On dénombre plus de 110 000 transplantations cardiaques dans le monde, plus de 11 000 en France et environ 500 à Bordeaux.

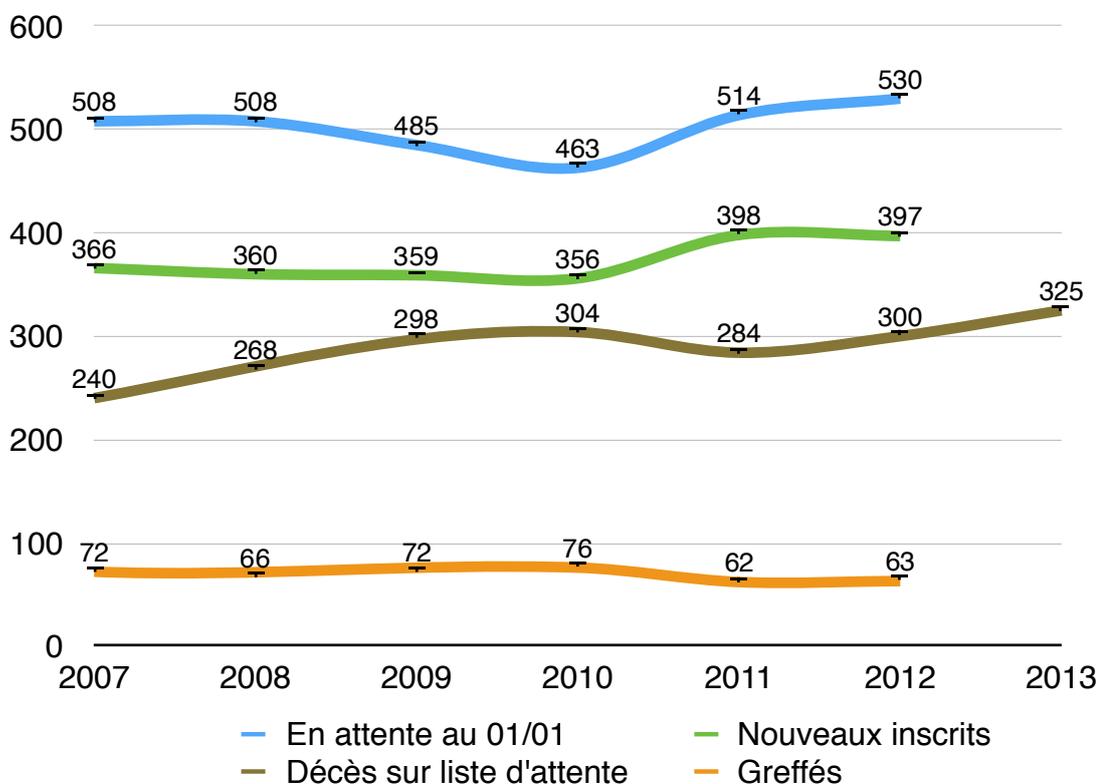
Les années 70 vont être à l'origine de deux véritables progrès : l'apparition des premières biopsies endo-myocardiques (permettant le diagnostic précoce du rejet) et la découverte de la ciclosporine, premier immunosuppresseur qui sera mis sur le marché dans les années 80. Cela représente un nouvel espoir pour la transplantation. De nouvelles greffes sont alors effectuées et connaissent un formidable essor avec un allongement significatif de la durée de vie des patients.

2.2. Epidémiologie

En France, le nombre estimé de patients vivant avec un greffon fonctionnel au 31 décembre 2013 est de 4272 [8].

Les greffons cardiaques demeurent d'une ressource limitée et leur nombre ne couvre pas la demande de transplantation. Il y a environ 2,1 candidats pour 1 greffon utilisable dans l'année, traduisant ainsi la pénurie de greffon. Le nombre de nouveaux inscrits sur liste de transplantation reste stable depuis plusieurs années (**figure 1**).

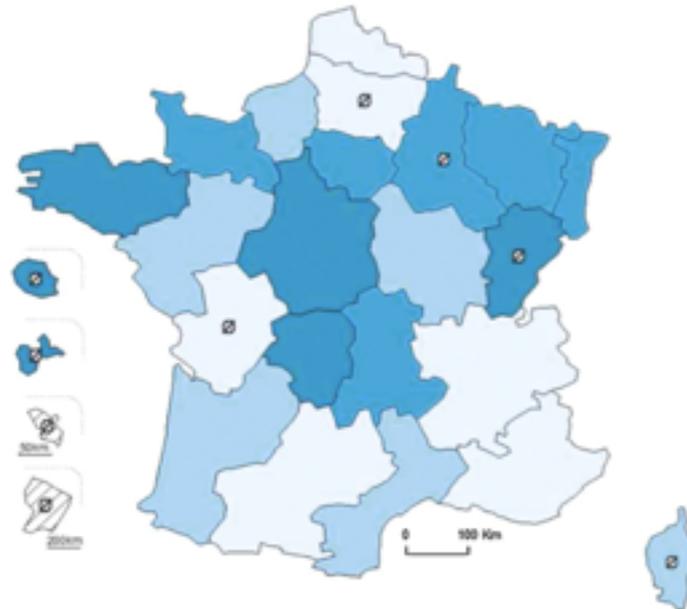
FIGURE 1 : Evolution de l'offre et de la demande de transplantation cardiaque



En 2013, il existe 8,1 malades inscrits sur liste de transplantation cardiaque par million d'habitants. 48% du total des patients inscrits en liste d'attente ont bénéficié d'une transplantation dans l'année en 2012. Cependant, ce pourcentage varie de 71% en Limousin à 22% en Provence-Alpes-Côte d'Azur. La **figure 2** illustre le taux d'accès à la greffe cardiaque en fonction des régions.

En 2013, sur les 410 greffes cardiaques recensées en France, le C.H.U. de Bordeaux en a réalisées 15 (soit 3,66%). Pour comparaison, les Hôpitaux de l'île de France ont fait 37,8% des transplantations et le C.H.U. de Toulouse 3,4%.

FIGURE 2 : Taux d'accès à la greffe en France en 2012



Pourcentage de greffés parmi les candidats selon la région de domicile (%)

■ 22,4 à 39,1

■ 39,2 à 47,4

■ 47,5 à 59,4

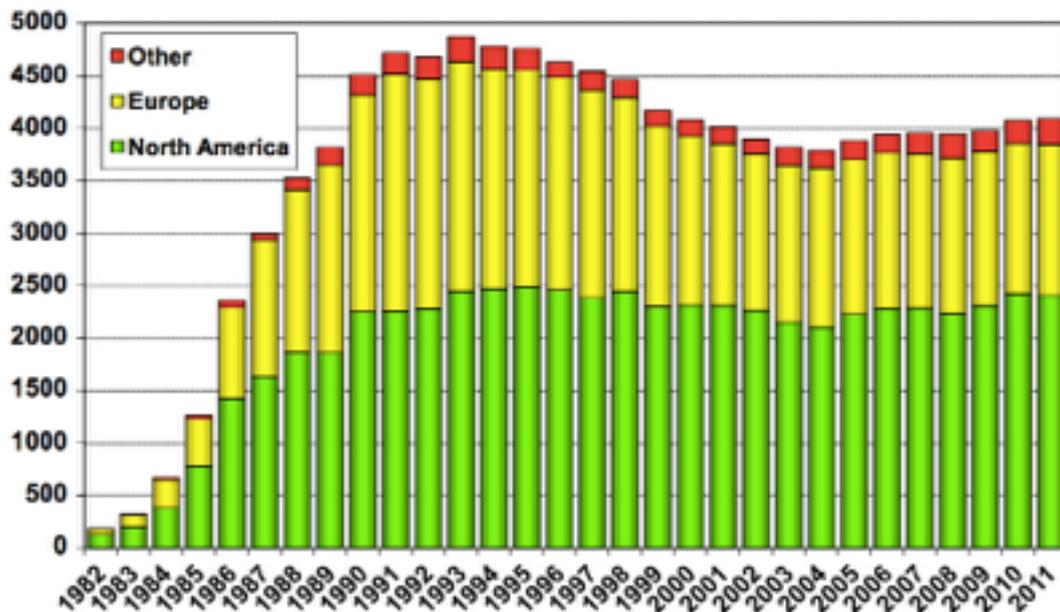
■ 59,5 à 71,4

∅ sans équipe de greffe

// sans inscrit et/ou sans greffé

Dans le registre de l'ISHLT (International Society for Heart & Lung Transplantation) prenant en compte environ 66% des transplantations cardiaques réalisées dans le monde [9], on constate qu'après un pic du nombre de transplantations cardiaques reportées dans le milieu des années 90, ce nombre est resté stable, en rapport avec le nombre limité de donneur (**figure 3**).

FIGURE 3 : Nombre de greffes cardiaques par an selon le registre de l'ISHLT

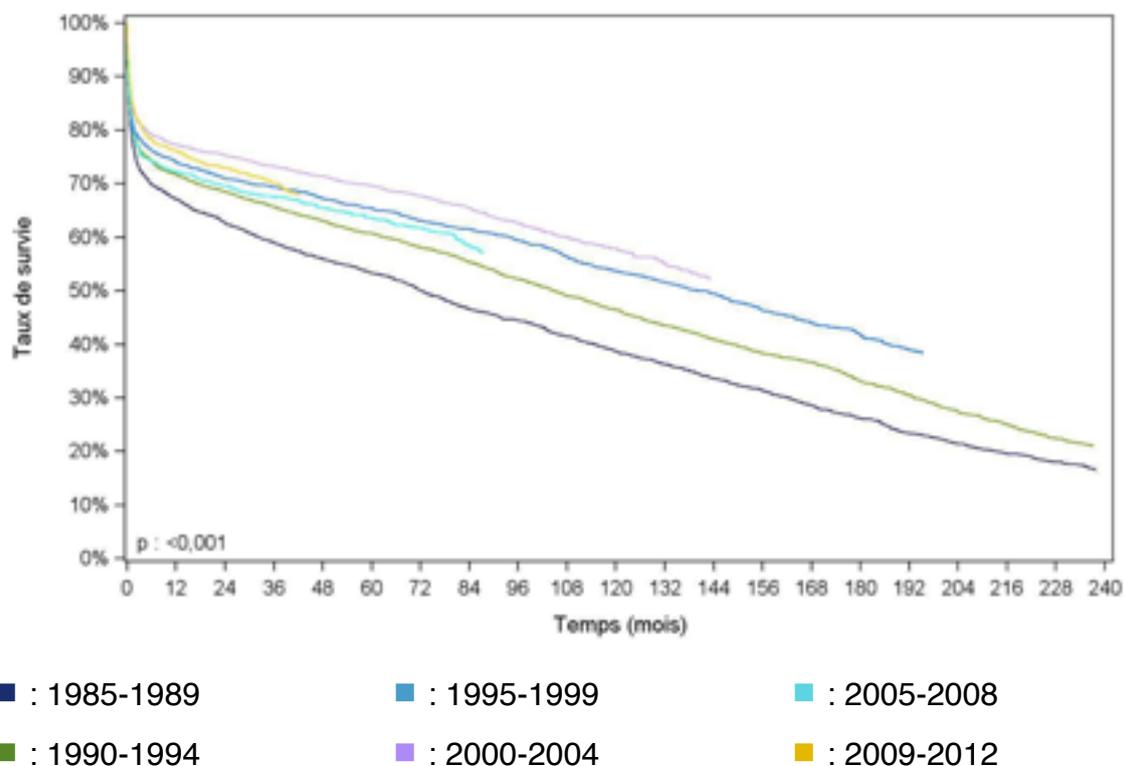


- : greffes réalisées dans le reste du monde
- : greffes réalisées en Europe
- : greffes réalisées en Amérique du Nord

La survie du receveur évolue avec le temps et le perfectionnement des équipes et des techniques. Elle était aux alentours de 65% à un an entre 1985 et 1989 et s'est améliorée jusqu'à plus de 75% entre 2000 et 2004 en France.

C'est pendant la première année que le risque de décès est le plus important. Passé la première année, le taux annuel de mortalité est entre 2 et 3%. Depuis la mise en place des priorités nationales en 2004, la mortalité en post-greffe a augmenté (**figure 4**).

FIGURE 4 : Courbe de survie du receveur cardiaque selon la période de greffe selon l'Agence de biomédecine



2.3. Bénéfices de la transplantation

La transplantation cardiaque permet un gain en terme de survie et de qualité de vie.

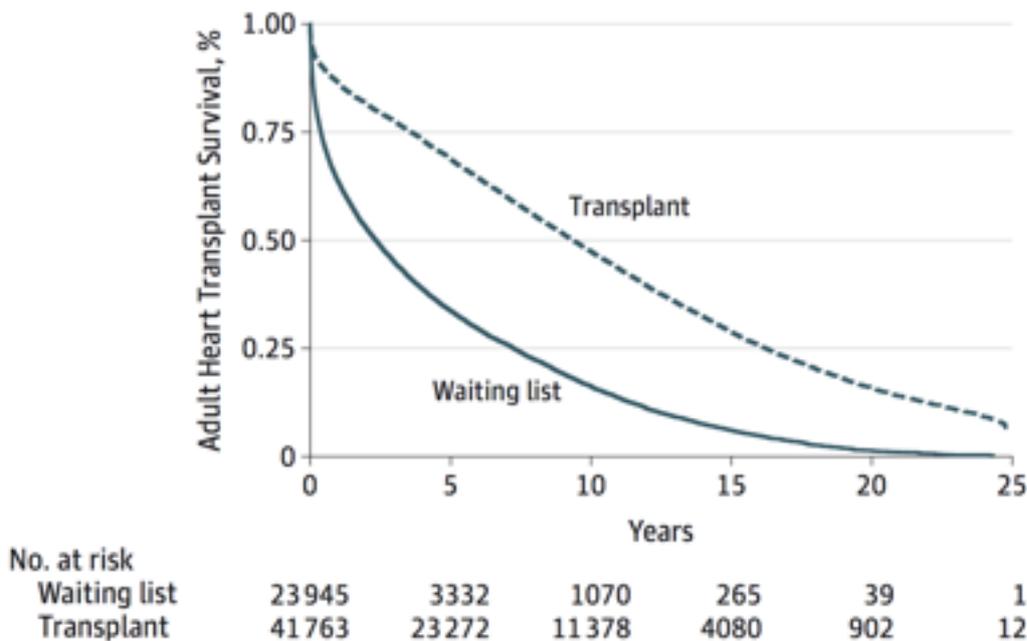
Lietz et al [10] ont montré l'intérêt de la transplantation avec une nette amélioration de la survie chez les patients ayant été transplantés par rapport à ceux restant sur liste de transplantation. En effet, chez les patients ambulatoires, la survie à 5 ans est de 75% après transplantation contre 60% sans transplantation.

Une récente étude [11] a été menée conjointement par l'UNOS (United Network for Organ Sharing) et la SSADMF (Social Security Administration Death Master File). Elle inclue de manière rétrospective sur une période de 25 ans à la fois les patients ayant bénéficié d'une greffe d'un organe solide et ceux

inscrits sur liste de transplantation mais n'ayant pas été transplantés (environ 500 000 dans chaque groupe). Concernant la greffe cardiaque, la médiane de survie est de 2,3 ans pour les personnes sur liste de transplantation contre 9,5 ans pour les patients transplantés traduisant un net bénéfice de la greffe sur la survie (figure 5).

FIGURE 5 : Différence de survie entre les patients greffés cardiaques et ceux étant restés sur liste d'attente de transplantation

Pourcentage de patients greffés cardiaques adultes en fonction du temps en années



Courbe continue : sur liste de transplantation

Courbe en pointillés : transplanté

Concernant la qualité de vie, 90 % des patients transplantés cardiaques sont capables d'avoir une vie normale à 1 an et 3 ans de la greffe (c'est-à-dire ayant une échelle de Karnofsky entre 80 et 100%) [9].

45 % des transplantés cardiaques âgés de 20 à 65 ans retravaillent à 3 ans de la greffe.

2.4. Indication et contre-indication pour les receveurs

La sélection des patients est primordiale de même que le moment où une inscription sur liste est décidée. Il est important d'inscrire le patient tant que l'état général permet une transplantation afin d'éviter une dégradation des organes vitaux et ainsi augmenter les chances de réussite de la chirurgie. Il faut néanmoins considérer la pénurie des greffons et réserver la greffe aux patients dont le devenir semble péjoratif malgré la thérapeutique maximale possible (traitement médical, réadaptation, défibrillateur automatique implantable +/- resynchronisation).

Le pronostic est évalué sur un faisceau d'arguments multiparamétriques [12]. L'évaluation est d'abord clinique : classification New York Heart Association (NYHA), retentissement sur les activités quotidiennes, nombre et gravité des décompensations cardiaques, arythmie ventriculaire. L'échocardiographie trans-thoracique permet une analyse morphologique et fonctionnelle complétée par les mesures hémodynamiques du cathétérisme cardiaque. L'épreuve d'effort associée à la VO₂ est un outil indispensable chez le patient ambulatoire et donne différents paramètres corrélés au pronostic de l'insuffisance cardiaque [13].

L'indication de la transplantation cardiaque repose sur [6]:

- une insuffisance cardiaque terminale (stade 3/4 de la NYHA)
- malgré un traitement médical optimal (béta-bloquant, IEC, ARA2, anti-aldostérone)
- malgré des thérapeutiques spécifiques appropriées (revascularisation, geste valvulaire, resynchronisation)
- associée à un mauvais pronostic à court terme : hospitalisations itératives, fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 25%, scores de mortalité élevés dans l'année (HFSS, SHFM), paramètres péjoratifs à l'épreuve d'effort (pente VE/VO₂ > 35, pic de VO₂ < 14 ml/kg/min ou < 10 ml/kg/min sous béta-bloquant)
- un patient informé de manière éclairée, observant et motivé [12, 13].

Les contre-indications sont [12] :

- la défaillance d'un autre organe en cas de greffe mono-organe (notamment une clairance de la créatinine < 40 ml/min sans part fonctionnelle)
- une hypertension pulmonaire fixée sévère caractérisée par des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 4-5UW ou un gradient trans-pulmonaire > 15 mmHg malgré un test de réversibilité [14, 15]
- l'absence de néoplasie solide ou hématologique dans les 5 ans
- tabagisme ou éthyliste actif
- âge > 70 ans
- une infection active
- une maladie systémique avec atteinte de multi-organe
- une instabilité émotionnelle, une maladie psychiatrique ou une situation sociale empêchant le recours aux immunosuppresseurs ou rendant le suivi difficile.

La réalisation d'un bilan pré-greffe exhaustif et systématique est indispensable. Cependant, dans les situations d'extrême urgence, il n'est pas toujours faisable dans sa totalité.

2.5. Sélection des greffons cardiaques

A la différence des greffons rénaux, hépatiques et pulmonaires qui peuvent être prélevés chez des donneurs vivants et des donneurs décédés après arrêt circulatoire, les greffons cardiaques ne peuvent être prélevés que chez des donneurs en état de mort encéphalique.

La sélection des greffons est basée sur :

- une compatibilité sur le groupe sanguin ABO
- l'absence de risque immunologique
- la bonne qualité du greffon.

L'absence de risque immunologique est définie par l'absence de DSA ou s'ils sont positifs par un taux de MFI (Median Fluorescence Intensity) < 3000. Si le taux de MFI est supérieur à 3000, on peut réaliser un protocole de désensibilisation par immunoglobulines non-spécifiques, plasmaphérèse per et/ ou post-opératoires ou immuno-absorption. La collaboration avec les immunologues est indispensable.

Les contre-indications pour le prélèvement d'un greffon cardiaque sont [16, 17, 18, 19] :

- un âge supérieur à 55 ans
- l'antécédent de toxicomanie ou d'éthylisme
- une sérologie VIH positive, un état septique non maîtrisé
- une néoplasie
- une échocardiographie trans-thoracique pathologique : anomalies morphologiques, dysfonction ventriculaire, hypertrophie ventriculaire gauche > 13 mm
- un arrêt cardio-respiratoire (ACR) avec un temps de no-flow supérieur à 5 minutes
- des doses importantes d'inotropes
- un dosage de marqueurs élevé (troponinémie)
- des anomalies significatives à la coronarographie lorsqu'elle est réalisée
- un temps d'ischémie prévisible supérieur à 4 heures.

Il est ensuite primordial que le greffon cardiaque soit adapté le plus possible au receveur et de choisir un coeur avec une différence de poids inférieure à 30% entre le donneur et le receveur.

La bicuspidie aortique sans valvulopathie associée n'est pas une contre-indication au prélèvement [19].

Devant la pénurie d'organe, des critères élargis de donneurs ont été établis [20], réservé à des receveurs plus âgés avec notamment un âge du

donneur plus élevé, des anomalies ECG à type d'hypertrophie ventriculaire gauche, un temps prolongé d'ischémie (supérieur à 4h).

Le coeur est prélevé dans 26,8% des prélèvements d'organes réalisés chez un donneur en état de mort encéphalique en 2013 en France (contre 34,2% en Espagne et 14,6% en Allemagne en 2009) [8].

2.6. Mode d'attribution des greffons

L'attribution des greffons se base sur les principes d'équité et d'éthique médicale. Il s'agit de trouver l'équilibre entre la répartition la plus équitable possible et les contraintes techniques inhérentes au prélèvement, au transport et au maintien de la qualité des greffons. L'objectif de l'Agence de Biomédecine est de tenir compte de l'urgence de la greffe, de la difficulté particulière d'y accéder pour certains patients tout en recherchant l'utilisation optimale des greffons.

• Liste prioritaire

On distingue les super-urgences nationales mises en place à partir de juillet 2004, et les urgences régionales. Les super-urgences se répartissent en super-urgences de type 1 (SU1), super-urgences de type 2 (SU2), et, depuis juillet 2013, super-urgences de type 3 (SU3).

La SU1 s'adresse aux malades en situation d'urgence vitale, qui ont une indication d'assistance circulatoire mécanique de longue durée mais qui n'ont pas ce type d'assistance et dont l'état clinique reste compatible avec une greffe. Leur état justifie le maintien en réanimation ou soins intensifs pour une décompensation cardiaque aiguë et terminale. Le malade est sous inotropes en perfusion continue depuis au moins 48 heures sans possibilité de sevrage (aux doses minimales de 10 gamma/kg/min pour la dobutamine, 0,1 gamma/kg/min (1 mg/h) pour l'épinéphrine ou la norépinéphrine) ou sous plus d'un inotrope. Il peut également être sous assistance (circulatoire externe, BCPIA) de courte

durée. Depuis juillet 2013, la SU1 est offerte aux seuls malades dont le débit de filtration glomérulaire est supérieur ou égal à 40 ml/min/m².

La SU2 concerne les malades qui sont sous assistance circulatoire mécanique de longue durée ou cœur artificiel total et qui présentent une complication (thrombo-embolique sans séquelle invalidante, infection du dispositif non contrôlée, arythmie ventriculaire résistante aux traitements conventionnels) dont l'état clinique reste compatible avec une greffe.

La SU3 s'adresse aux malades sous assistance circulatoire bi-ventriculaire pneumatique ou cœur artificiel total implantés depuis 3 mois ou plus, sans complication ni défaillance d'organe. Les propositions sont faites successivement aux malades inscrits en SU1 puis en SU2 puis en SU3.

Des dérogations de groupe sanguin isolées, ou associées aux urgences régionales ou aux super-urgences peuvent être accordées.

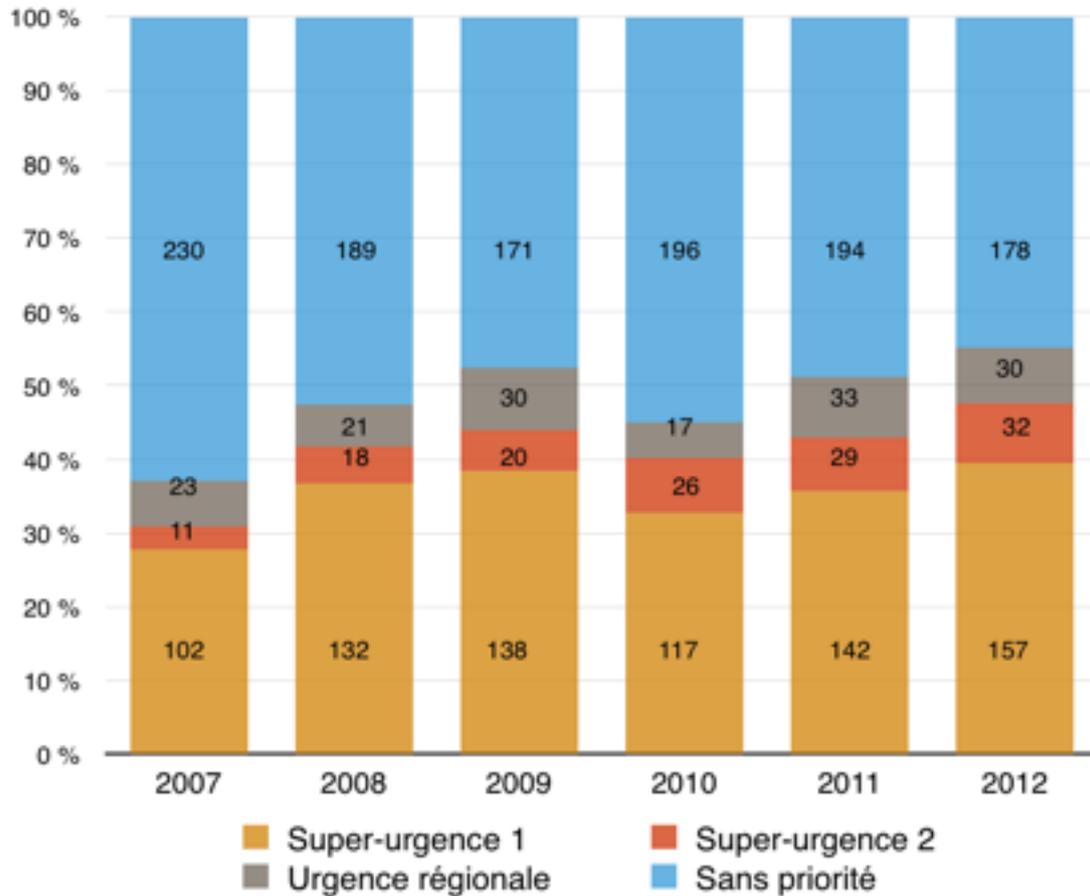
Chaque receveur inscrit dans la catégorie SU1 l'est pour une période de 48 heures prolongée au maximum de 48 heures sur demande ou pour une période illimitée après avis d'un expert chez les patients pédiatriques ou présentant une contre-indication à une assistance circulatoire.

Chaque receveur inscrit dans la catégorie SU2 l'est pour une période de 8 jours renouvelable pour une période de 8 jours jusqu'à la greffe.

Chaque receveur inscrit dans la catégorie SU3 l'est pour une période d'un mois, renouvelable tous les mois jusqu'à la greffe.

La **figure 6** illustre le pourcentage de super-urgence sur la période 2007-2012 en France.

FIGURE 6 : Proportion des transplantations faites dans le cadre d'une super-urgence [19]



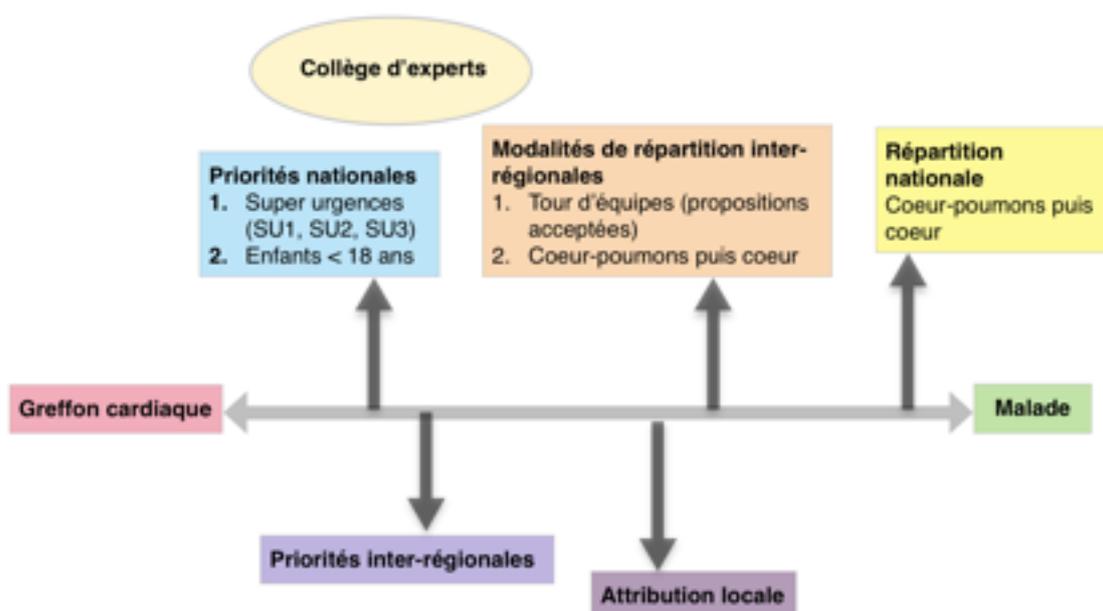
• **Organisation de l'attribution d'un greffon (figure 7)**

Lorsqu'un greffon cardiaque est disponible, en fonction de la compatibilité du groupe sanguin, il est proposé, à l'échelon national, aux patients inscrits en SU1, puis aux patients inscrits en SU2 et ensuite en SU3. L'Agence de biomédecine le propose au médecin transplanteur qui juge de l'adéquation entre greffon et receveur, notamment sur le plan morphologique.

Si le greffon n'a pas été choisi sur le plan national, l'attribution se fait ensuite par échelons géographiques successifs :

- à l'inter-région : pour les patients inscrits en priorité régionale
- s'il n'a toujours pas été attribué, le greffon est proposé à l'équipe locale
- puis est réalisé un tour d'équipe au niveau de l'inter-région pour les patients en attente d'une greffe coeur/poumon puis à ceux attendant une greffe coeur seul
- enfin, il est proposé à l'échelon national. Un tour d'équipe est réalisé. Il existe un classement de région, qui change chaque semaine afin que chaque région soit prioritaire chacune à son tour.

FIGURE 7 : Organisation de d'attribution des greffons

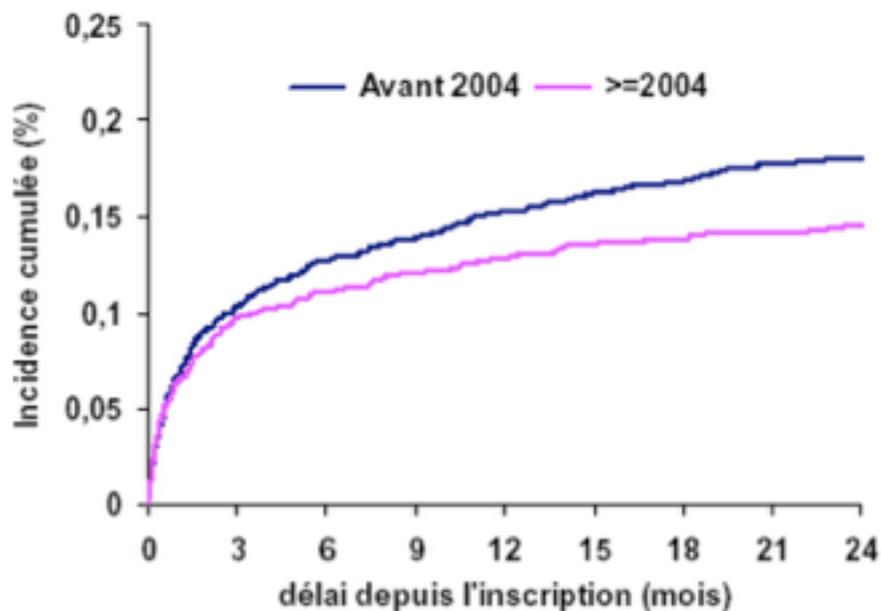


- **Evolution du taux de mortalité sur liste de transplantation et en post-greffe depuis la mise en place des listes de super-urgence**

A partir de 2004 et depuis l'instauration des SU, la durée d'attente sur liste de transplantation s'est raccourcie. En conséquence, la mortalité sur la liste d'attente a diminué (**figure 8**). Elle est passée de 307 à 231 décès par 1000 patients/années et le taux d'attribution des greffons est stable (2,2-2,3 candidats par greffe).

Entre 2004 et 2008, le nombre de SU a augmenté. Durant cette période, entre 30 et 40% des greffons sont alloués aux SU1 et 6% aux SU2.

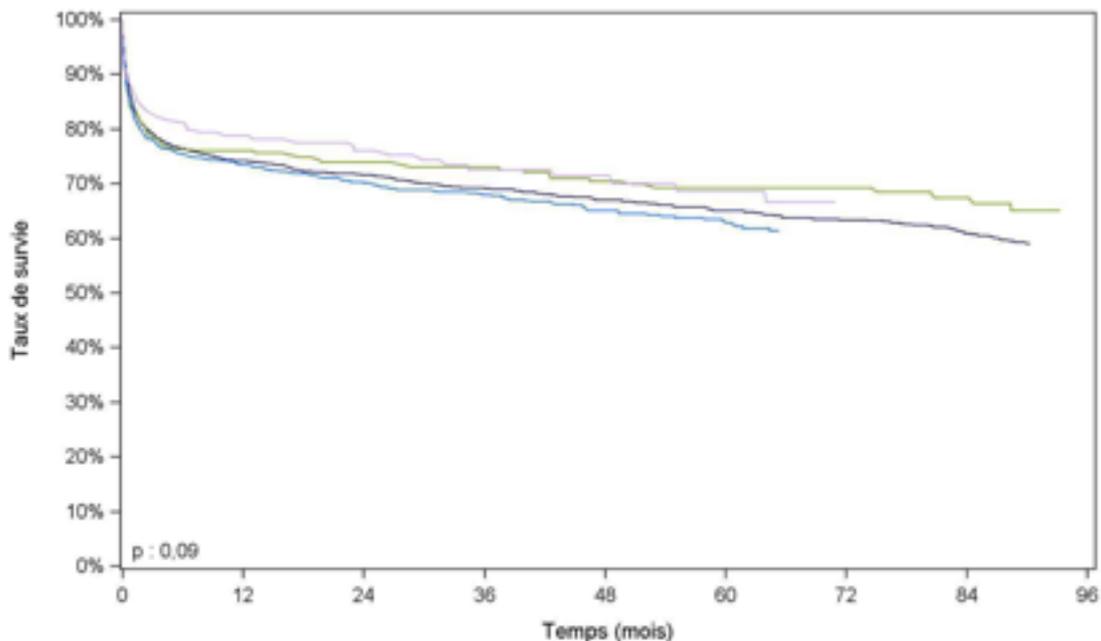
FIGURE 8 : Mortalité sur liste nationale d'attente de transplantation cardiaque avant et après l'instauration des priorités [21]



La survie à un an après une transplantation cardiaque, qui a continuellement augmenté depuis 1985, a diminué de 77% entre 2000 et 2004, à 71% de 2005 à 2008 (**figure 4**).

La durée de vie des patients inscrits sur liste de transplantation s'est donc améliorée au prix d'une mortalité post-greffe plus élevée [21, 22] (**figure 9**).

FIGURE 9 : Courbe de survie du receveur cardiaque selon la priorité (2004-2012) [8]



- : Aucune
- : SU1
- : Urgence et dérogation
- : SU2

On peut expliquer l'augmentation de la mortalité tout d'abord par le fait que les receveurs sont plus âgés qu'auparavant. Ensuite, il est difficile de savoir si un patient instable en choc cardiogénique est capable de supporter une transplantation cardiaque. Enfin, les patients non inscrits sur liste de super-urgence attendent plus longtemps qu'avant, entraînant une dégradation de leur état général.

2.7. Scores pronostiques

La classification NYHA très utilisée en pratique clinique ne guide pas de manière assez fine le clinicien sur la conduite à tenir en matière de transplantation cardiaque ou d'assistance circulatoire.

De nouvelles classifications ont émergé afin de mieux prédire la survie des patients bénéficiant d'une greffe cardiaque.

2.7.1. Mortalité sur liste d'attente

Le taux de décès sur liste d'attente de greffe en France est de l'ordre de 7 à 10% sur les dernières années.

Il existe des scores utilisés dans l'évaluation de la mortalité du patient sur liste d'attente de transplantation cardiaque, sans assistance ventriculaire, qu'il soit ambulatoire ou en SU (notamment le Heart Failure Survival Score (HFSS) [23] et Seattle Heart Failure Model (SHFM)).

Le score HFSS s'appuie sur 7 variables : la fréquence cardiaque de repos, la pression artérielle moyenne, la FEVG, la natrémie, l'origine ischémique de la cardiopathie, la présence d'un bloc de branche à l'ECG, le pic de VO₂ [23]. Il est prédictif de la mortalité sur liste de transplantation cardiaque [24, 25, 26]. Il permet de distinguer 3 groupes : bas, moyen et haut risque avec une survie à un an (sans transplantation) de 88+/-4%, 60 +/- 6% et 35 +/- 10% respectivement. Il a été développé avant la démocratisation de l'utilisation de la resynchronisation biventriculaire, des bêta-bloquants et des anti-aldostérones. Il peut apporter une aide au clinicien pour l'inscription d'un patient sur liste de transplantation [12].

Le score SHFM a été créé dans le but d'avoir une aide pour l'adaptation de leur traitement [27]. Ce modèle permet de donner une survie prédite à 1, 2 et

3 ans à partir des données cliniques (âge, sexe, classe NYHA, poids, FEVG, pression artérielle systolique, étiologie ischémique), biologiques (taux de lymphocyte, natrémie, hémoglobine, acide urique, cholestérol total), thérapeutiques pharmacologiques (dose de diurétique, allopurinol, IEC, ARA2, bêta-bloquant, statines) et interventionnelles (défibrillateur automatique interne et resynchronisation bi-ventriculaire). Le score SHFM a été évalué sur une population de patients insuffisants cardiaques, issue de l'essai REMATCH. Levy WC et al. ont montré que ce score pouvait être utilisé comme aide à la sélection des patients éligibles à une assistance ventriculaire de longue durée [27]. La survie prédite à un an par le score SHFM était identique à la survie observée dans cette population nord-américaine.

Plus récemment, Smits J. et al. ont montré que ces deux scores étaient capable de prédire la mortalité sur liste d'attente de transplantation cardiaque en urgence dans la population du registre Eurotransplant [28]. Les deux scores combinés améliorent la prédiction de la mortalité [29].

2.7.2. Mortalité post greffe

- ***Classification INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) [30, 31, 32]***

La classification INTERMACS a été créée en 2005 afin de décrire et de classer selon la gravité, les patients candidats à une assistance circulatoire de longue durée [33]. Stenvenson et al [31] ont décrit 7 différents profils du plus grave au moins grave chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère aiguë ou chronique (c'est-à-dire une dyspnée stade 3 ou 4 avec une limitation des activités quotidiennes malgré un traitement optimal médicamenteux associé à une resynchronisation bi-ventriculaire).

On décrit (**tableau 1**) :

- **Profil 1 (P1)** : Choc cardiogénique critique : « S'écrase et brûle » avec défaillance d'organes (foie, rein, hyperlactatémie). On a quelques heures pour proposer une solution radicale : ECLS, autre assistance.

- **Profil 2 (P2)** : « Glisse sous inotrope (ou BCPIA) »

Ce sont des patients qui ont été mis sous inotropes (et/ou BCPIA) (P3) mais continuent de se dégrader (aggravation d'une insuffisance rénale par exemple). On met aussi en P2 les patients qui sont incapables de tolérer un inotrope (tachycardie, troubles du rythme ventriculaires, ischémie par exemple). On a quelques jours pour définir un projet thérapeutique (SU, assistance).

- **Profil 3 (P3)** : « Stable sous perfusion »

Les patients sont sous inotropes (et/ou sous BCPIA), leur état évolue favorablement mais toute tentative de sevrage est un échec. Il relève d'un projet radical : greffe, assistance sur une base élective de quelques semaines à quelques mois. Un suivi rigoureux (des doses d'inotropes qui doivent rester basses, des paramètres nutritionnels) est essentiel pour ne pas manquer un P2 d'évolution lente qui relèverait d'une intervention plus rapide.

- **Profil 4 (P4)** : « Symptômes de repos »

Le patient est symptomatique au repos ou lors d'activités élémentaires avec un traitement oral (dose de diurétiques généralement élevée). Il peut être stabilisé en euvolémie, mais réhospitalisé pour décompensation malgré des doses élevées de diurétiques. Les symptômes sont récurrents plutôt que réfractaires. Ces patients font la navette entre P4 et P5 et P4 et P3. Le rythme de cette navette est un élément à prendre en compte.

- **Profil 5 (P5)** : « Intolérant à l'effort »

Le patient ne ressent pas de symptôme au repos avec un traitement bien toléré. Mais le patient est incapable de s'engager dans une activité de vie quotidienne un peu soutenue car il présente fatigue ou essoufflement. Sur le

moyen terme, le patient est autant en danger qu'un P4. Le projet peut ici être construit sur une perspective plus longue. Parmi les paramètres qui participent à l'urgence de cette réorientation de la stratégie de traitement, on trouve l'état général et nutritionnel, les fonctions rénales et hépatiques, la tolérance du handicap.

- **Profil 6 (P6)** : « Limité à l'effort »

Globalement, le patient est stable et accepte un handicap sévère mais compatible avec une autonomie. Cette situation chronique doit être évaluée régulièrement car, sauf intervention d'un facteur brutal de décompensation, la dégradation (symptômes, état nutritionnel et général, fonction rénale) va se faire progressivement. C'est l'intérêt ici des épreuves d'effort avec mesure de la VO₂ max et des programmes de suivi et éventuellement de réadaptation à l'effort des insuffisants cardiaques. Les profils 5 et 6 supposent une tolérance aux IEC et bêta-bloquant. L'intolérance à l'une ou l'autre de ces classes thérapeutiques ne conduit pas à changer de classe.

- **Profil 7 (P7)** : « NYHA III avancé »

Le patient est un insuffisant cardiaque chronique limité pour des efforts peu importants mais qui a su adapter son activité et ne se considère pas gêné dans sa vie quotidienne. Leur traitement, notamment IEC et bêta-bloquant, est bien toléré. Comme les P6, ils doivent entrer dans des programmes de surveillance et de suivi car leur état est susceptible de se dégrader de façon insidieuse.

TABLEAU 1 : Caractéristiques des patients selon la classification INTERMACS

	1	2	3	4	5	6	7
Choc cardiogénique	+++	++	-	-	-	-	-
Inotropes	+++	++	+	-	-	-	-
Insuffisance rénale, dénutrition	+++	++	+	+/-	+/-	+/-	-
Hospitalisation	+++	+++	+/-	+/-	+/-	-	-
Intolérance IEC/béta-bloquant	/	/	+++	++	-	-	-
Signes congestifs	/	++	+	++	+/-	-	-
Dyspnée de repos	/	+++	+++	+++	-	-	-
Dyspnée AVQ	/	/	/	++++	+/-	-	-
Dyspnée effort peu important	/	/	/	/	+++	++	+
Assistance type ECLS	+++	++	+/-	-	-	-	-
Assistance longue durée	+/-	++	+/-	++	+	+/-	+/-
Greffe en SU	+/-	++	+/-	-	-	-	-
Greffe	-	-	+	++	+	+/-	+/-
Surveillance étroite	/	/	/	+++	++	++	++
Délai d'action	Heures	Jours	Sem/M	Sem/M	Sem/M	M	M

AVQ : activité de la vie quotidienne
Sem : semaines, M : mois

Cette classification permet de faciliter la communication entre médecins et de guider la prise en charge (nécessité d'une assistance ou d'une greffe, dans quels délais). Elle illustre également la nécessité d'une réévaluation constante des patients insuffisants cardiaques sévères dont l'état fragile peut se dégrader très rapidement.

Il a bien été démontré que cette classification influence le devenir des patients insuffisants cardiaques qui sont implantés d'une assistance ventriculaire [33].

Une étude espagnole récente analysant les patients transplantés cardiaques en urgence retrouvait une corrélation entre le profil INTERMACS des receveurs, la défaillance primaire du greffon et la mortalité précoce hospitalière [32, 34].

- **Score IMPACT**

Le score IMPACT s'appuie sur une étude [35] ayant inclus environ 20 000 patients transplantés cardiaques de 1997 à 2008, à partir du registre nord-américain UNOS (United Network for Organ Sharing). Il a été développé afin de prédire la mortalité à un an après une transplantation cardiaque. Les critères d'exclusion étaient les greffes cardiaques associant un autre organe, les patients âgés de moins de 18 ans et les assistances bi-ventriculaires. A partir de 416 variables concernant le receveur, ils ont analysé la mortalité à un an et ont ainsi dégagé plusieurs variables significatives en analyse uni puis multivariée. Ils ont pu alors établir un score pronostic sur 50 points, chaque variable étant pondéré selon son odds-ratio (**tableau 2**).

Dans cette étude, le score impact était de 6,1 en moyenne.

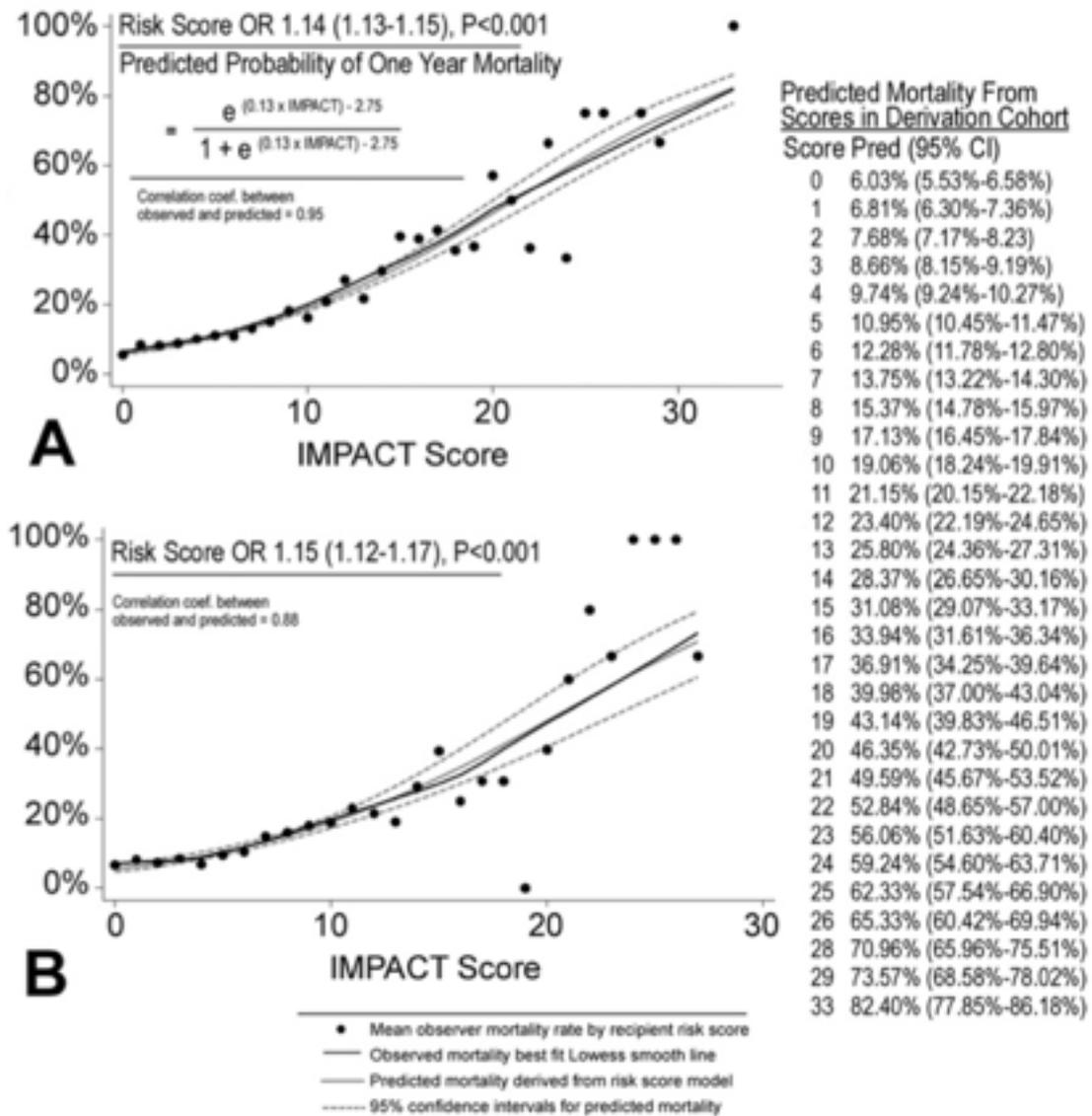
Ainsi, pour un score de 5, le taux de survie à un an est de 90%, de 10, de 80% et de 20 de 55% (**figure 10**).

TABLEAU 2 : Régression logistique multivariée pour la génération du score IMPACT [35]

Variables	Points	OR (IC 95%)	Valeur p
Âge > 60 ans	3	1,35 (1,21-1,50)	< 0,001
Sexe féminin	3	1,39 (1,23-1,57)	< 0,001
Origine			
- Caucasienne	0	Référence	
- Afro-américaine	3	1,36 (1,19-1,56)	< 0,001
- Hispanique	0	1,07 (0,88-1,30)	0,65
- Autre	0	0,98 (0,72-1,34)	0,90
Etiologie de la cardiopathie			
- Idiopathique	0	Référence	
- Ischémique	2	1,30 (1,16-1,45)	< 0,001
- Congénitale	5	2,80 (2,15-3,65)	< 0,001
- Autre	1	1,22 (1,02-1,46)	0,02
Bilirubinémie (mg/dL)			
- 0-0,99	0	Référence	
- 1-1,99	1	1,28 (1,14-1,43)	< 0,001
- 2-3,99	3	1,49 (1,27-1,75)	< 0,001
- ≥ 4	4	1,96 (1,68-2,29)	< 0,001
Clairance de la créatinine			
- > 50 mL/min	0	Référence	
- 30-49 mL/min	2	1,21 (1,07-1,35)	< 0,001
- < 30 mL/min	5	2,45 (1,93-3,11)	< 0,001
- Dialyse	4	1,93 (1,23-1,57)	< 0,001
Assistance avant transplantation			
- BCPIA	3	1,26 (1,04-1,53)	0,02
- Assistance courte durée	7	3,26 (2,35-4,53)	< 0,001
- Assistance ancienne génération	3	1,30 (1,14-1,50)	< 0,001
- Assistance nouvelle génération (hors HM2)	5	2,04 (1,06-3,87)	0,03
- HM2	0	1,22 (0,87-1,72)	0,25
Ventilation mécanique avant la greffe	5	2,10 (1,66-2,67)	< 0,001
Infection	3	1,33 (1,16-1,54)	< 0,001
Total	50		

BCPIA : ballon de contre-pulsion intra-aortique, HM2 : Heart Mate 2
 IC : intervalle de confiance

FIGURE 10 : Probabilité de décès selon le score IMPACT [35]

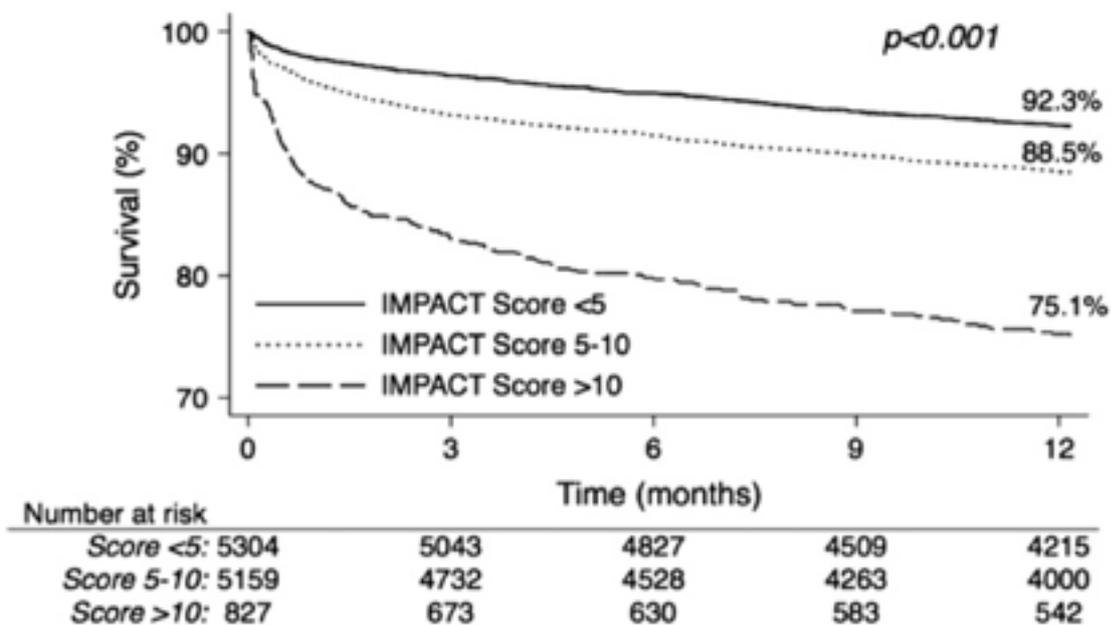


Une autre étude [36] a confirmé l'intérêt du score IMPACT pour prédire la mortalité à un an mais également à 30 jours et 5 ans à partir du registre ISHLT comportant presque 30 000 patients de 2001 à 2010. Les retransplantations et les greffes multiples ont été également exclues. Il existait une corrélation satisfaisante entre la mortalité prédite à un an et celle observée à un an. Cette corrélation persistait après ajustement pour l'âge du donneur et la durée d'ischémie du greffon.

Contrairement à l'étude UNOS, celle-ci retrouve que le HM2 (Heart Mate 2) est un facteur pronostic péjoratif. Ceci pouvant être expliqué par le fait que l'étude UNOS s'arrêtait en 2008 et qu'entre 2008 et 2010 il y a eu davantage de HM2.

Il y avait plus de 17% de différence de survie entre les patients ayant un score impact < 5 et > 10 (**figure 11**).

FIGURE 11 : Survie à un an selon le score IMPACT [36]



2.7.3. Vers un score d'allocation du greffon

La définition d'un score d'allocation du greffon cardiaque est un des enjeux que s'est donné l'Agence de Biomédecine. Il existe déjà un score en greffe hépatique chez les patients sans carcinome hépato-cellulaire qui prend en compte principalement le score MELD et prédit le risque de décès des patients avec une insuffisance hépatique terminale [37].

Le but de ce score serait de prioriser les patients à haut risque de décès avant la greffe et ayant de bonnes chances de survie après. Il doit donc être composé de 2 sous-scores : le premier capable de prédire le risque de décès en attendant la greffe (score SHFM, HFSS) et un qui prédise la mortalité en post transplantation (comme le score IMPACT).

Une première analyse est parue en 2013. Les scores estimant la mortalité sur liste d'attente (HFSS, SHFM) ont été étudiés conjointement avec le score IMPACT sur 448 patients sans assistance ventriculaire et inscrits sur liste de super urgence [28]. Il existe pour ces 3 scores une corrélation avec la survie à 3 mois.

En revanche, une étude rennoise monocentrique [38] a étudié l'intérêt des scores SHFM, IMPACT et la classification INTERMACS pour une petite cohorte d'insuffisants cardiaques inscrits entre 2004 et 2013 sur liste nationale de transplantation cardiaque. Ils concluent que le score IMPACT est peu adapté à l'élaboration d'un score d'allocation des greffons cardiaques dans leur population. La classification INTERMACS est mieux corrélée à la mortalité hospitalière et a donc un intérêt clinique à l'incorporer dans leur pratique.

Des études de plus grande envergure sont actuellement en cours afin de déterminer ce score, comme il en existe pour le foie.

2.8. Le traitement médicamenteux

2.8.1. Le traitement immunosuppresseur

Le but du traitement immunosuppresseur est d'éviter la survenue du rejet et de permettre un fonctionnement correct du greffon avec le moins d'effet secondaire possible.

2.8.1.1. Traitement d'induction

L'utilisation de biothérapie après la chirurgie de greffe se justifie afin de diminuer l'incidence du rejet aigu.

L'induction permet de différer l'introduction de certains immunosuppresseurs (inhibiteurs de la calcineurine) pour diminuer la toxicité rénale, agir sur des populations lymphocytaires spécifiques et réduire l'immunosuppression d'entretien.

Différents anticorps existent : les anticorps anti-lymphocytes polyclonaux (exemple : Thymoglobuline®), les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 2 notamment. Les anticorps polyclonaux sont dirigés contre de nombreux antigènes de surface (molécules d'adhésion, HLA mais également contre des antigènes autres que les lymphocytes T comme les lymphocytes NK...). Ils sont fabriqués par immunisation animale contre différents types de récepteurs des lymphocytes. Ils vont entraîner une lymphopénie par lyse lymphocytaire et opsonisation par les macrophages ainsi qu'un effet anti-adhésion. La déplétion lymphocytaire dure plusieurs semaines. Il est important de doser le nombre de lymphocyte CD3 ou CD2 afin de réduire les doses et diminuer le risque potentiel de maladie sérique dans les suites. Les anticorps anti-thymocytaires augmentent le risque d'infection et peut être celui des syndromes lymphoprolifératifs [39]. Il faut surveiller l'apparition de réaction allergique.

Les indications du traitement d'induction restent floues [40]. L'induction est très conseillée chez les patients porteur d'une assistance, ayant des

anticorps cytotoxiques et de couleur de peau noire. Elle n'est pas recommandée à titre systématique par l'ISHLT.

2.8.1.2. Traitement immunosuppresseur au long cours (figure 12)

- **Les glucocorticoïdes**

Ils ont une action immunosuppressive (inhibition de la synthèse d'interleukine 1 et 2) et anti-inflammatoire (inhibition de l'action des polynucléaires et des macrophages en empêchant la sécrétion des cytokines, leur capacité de phagocytose et d'infiltration dans les tissus). Les complications sur le long terme sont bien connues (ulcère gastro-duodéal, amyotrophie, cataracte, ostéoporose, dyslipidémie, hypertension artérielle).

- **Les anti-calcineurines [41, 42]**

Ils permettent de bloquer à un stade précoce l'activation des lymphocytes T en maintenant les cellules en phase G0. Ils se lient à une protéine intermédiaire puis à la calcineurine l'empêchant de déphosphoryler le facteur NFAT qui ne peut plus migrer dans le noyau et activer les gènes des cytokines. La synthèse de l'interleukine 2 est alors bloquée.

La ciclosporine a été utilisée en 1978 en greffe rénale. Le tacrolimus est apparu plus tard dans les essais cliniques en 1989.

Les complications sont :

- la néphrotoxicité
- l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies (surtout hypertriglycémie pour le tacrolimus)
- l'hypertrophie gingivale et l'hypertrichose pour la ciclosporine

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses, notamment avec les antibiotiques, les antifongiques.

- **Le mycophénolate mofétil (anti-purine) [43]**

Il inhibe la synthèse de l'ADN. Il agit sur la synthèse des récepteurs à l'interleukine 2, du TNF alpha ainsi que des molécules d'adhésions. il induit une apoptose des lymphocytes T et des monocytes. La prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires est diminuée.

Les effets secondaires peuvent être digestifs (diarrhée, vomissement...), hématologique (pancytopénie). Ce traitement favorise également les infections à CMV. Il existe des interactions avec les antiviraux notamment le ganciclovir.

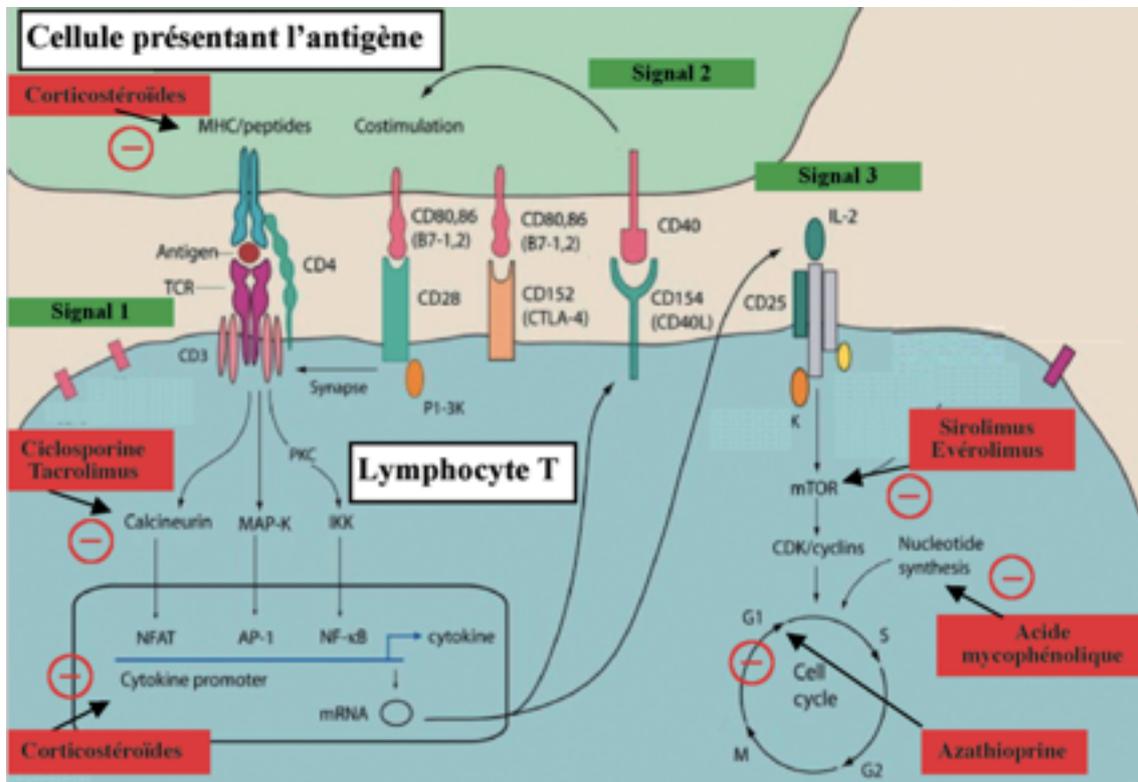
- **Les inhibiteurs de la mTOR [44]**

Ils parviennent à bloquer la prolifération et la survie lymphocytaire induites par l'interleukine 2. On distingue l'évérolimus et le sirolimus.

Ils ont un intérêt dans la prévention de la coronaropathie du greffon et permettent de diminuer les effets indésirables de la ciclosporine (toxicité rénale).

Les effets secondaires sont marqués par la dyslipidémie et la myélotoxicité notamment.

FIGURE 12 : Voies d'activation du lymphocyte T et site d'action des principaux immunosuppresseurs [45]



- **Surveillance du traitement immunosuppresseur**

Leur prescription nécessite des dosages réguliers.

L'absorption et la biodisponibilité sont variables en fonction des individus. La recherche du meilleur rapport efficacité/tolérance se base sur une fourchette thérapeutique individualisée, contrôlée grâce aux dosages d'immunosuppresseurs qui sont indispensables. Cette fourchette thérapeutique est adaptée en fonction de l'ancienneté de la greffe, de l'histoire individuelle du patient (rejet) et des retentissements éventuels des traitements. Des recherches génétiques sont en cours afin d'individualiser au mieux le niveau d'immunosuppression (mesure de l'expression résiduelle des gènes régulateurs du NFAT dans les lymphocytes du sang périphérique [46]).

- ***Adaptation thérapeutique [19]***

Les modifications du traitement de fond peuvent être observées dans différentes circonstances.

Afin de diminuer le risque de complications, on peut être amené à arrêter les corticoïdes (en l'absence de rejet depuis 6 mois au moins selon les recommandations de l'ISHLT) et à baisser la posologie des autres immunosuppresseurs.

La ciclosporine peut être échangée avec le tacrolimus notamment en cas de risque de rejet et d'effet secondaire (hypertrichose) [47]. Il y aurait moins d'insuffisance rénale avec le tacrolimus qu'avec la ciclosporine [48].

L'introduction des inhibiteurs de la mTOR se fait en cas de coronaropathie du greffon. On retrouverait moins d'infection à CMV avec les inhibiteurs de la mTOR [49]. Les inhibiteurs de la mTOR sont également privilégiés en cas de néphrotoxicité (permettant de diminuer les doses d'anti-calcineurines), de rejet récurrent et de néoplasie. En revanche, ils entraînent plus de dyslipidémie [49].

2.8.2. Le traitement de fond [19]

Mis à part le traitement immunosuppresseur, le traitement du patient greffé cardiaque associe :

- de l'aspirine, afin de diminuer le risque de coronaropathie du greffon, sur la base de leur utilité dans la population de non transplantés suivi pour une cardiopathie ischémique.
- une statine afin de traiter une dyslipidémie et diminuer le risque vasculaire et de coronaropathie du greffon [50, 51]
- une prévention du CMV par du valganciclovir pendant 6 mois après la greffe (sauf si receveur et donneur sont séronégatifs)
- une prévention de la pneumocystose par cotrimoxazole pendant 6 mois après la greffe
- de la vitamine D et du calcium pour le risque d'ostéoporose cortico-induite.

Afin d'assurer un contrôle tensionnel, il faut parfois ajouter un anti-hypertenseur.

2.9. Principales complications post-greffe

2.9.1 Complications précoces en réanimation

La chirurgie cardiaque consiste en une cardiectomie orthotopique totale bi-cave, sous circulation extra-corporelle (CEC). Elle remplace la technique « bi-atriale » (davantage pourvoyeuse de troubles du rythme atriaux, de régurgitations mitrale et tricuspidiennes [50]). Après le sevrage de la CEC, en l'absence de complication, la reprise de l'activité cardiaque peut se faire spontanément ou par choc électrique.

Le patient est alors transféré en réanimation chirurgicale.

L'évolution peut alors être émaillée de différentes complications.

2.9.1.1. Complications hémodynamiques

- ***Dysfonction ventriculaire droite***

Elle peut être liée à :

- une hypertension artérielle pulmonaire préexistante
- une mauvaise adaptation entre la taille du donneur et celle du receveur
- un greffon de mauvaise qualité ayant subi un temps d'ischémie du greffon trop long (dysfonction primaire du greffon)
- une embolie pulmonaire.

Le traitement consiste en un support inotropique (par dobutamine), par vasodilatateurs pulmonaire (sildénafil, monoxyde d'azote) voire une assistance circulatoire ou ventriculaire.

- ***Dysfonction primaire du greffon [52, 53, 54]***

La dysfonction primaire du greffon peut correspondre à une défaillance ventriculaire droite et/ou gauche.

On la distingue de la dysfonction secondaire du greffon qui correspond au rejet suraigu, à l'hypertension pulmonaire et aux complications chirurgicales (tamponnade).

La dysfonction primaire du greffon est liée à la souffrance du cœur pendant la durée d'ischémie et au phénomène de reperfusion. Le cœur droit tolère moins bien l'ischémie que le cœur gauche, raison pour laquelle seul le cœur droit peut être atteint.

Sa définition précise diffère selon les études. Néanmoins, la conférence de consensus de 2014 différencie la défaillance primaire du greffon touchant le ventricule gauche et droit (**tableau 3**). Elle doit être diagnostiquée dans les 24 heures suivant la greffe.

TABLEAU 3 : Définition de la défaillance primaire du greffon [55]

<p>Défaillance ventriculaire gauche</p> <p>1 de ces 2 critères au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FEVG < 40% à l'ETT - POD > 15 mmHg, PAPO > 20 mmHg et IC < 2,0/L/min/m 	Légère	Nécessite de faibles doses d'inotropes
	Moyenne	<p>PAM < 70 mmHg avec un de ces 2 critères au moins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de fortes doses d'inotropes (score inotrope* > 10) - la nécessité de la mise en place d'un ballon contre-pulsion.
	Sévère	Dépendance à une assistance mécanique incluant l'ECLS, l'assistance ventriculaire gauche de longue durée ou à l'assistance bi-ventriculaire excluant le ballon de contre-pulsion.
Défaillance ventriculaire droite	<p>Présence d'au moins un des 3 critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - POD > 15 mmHg, PAPO < 5 mmHg, IC < 2,0L/min/m² - POD < 15 mmHg et/ou PAPS < 50 mmHg - nécessité d'une assistance ventriculaire droite mécanique. 	

* Score inotrope = dopamine (x1) + dobutamine (x1) + amrinone (x1) + milrinone (x15) + épinephrine (x100) + norepinephrine (x100) en µg/kg/min
 ETT : échocardiographie trans-thoracique, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, IC : index cardiaque, PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion, PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique, POD : pression oreillette droite

Les facteurs favorisants sont [56]:

- chez le receveur : l'âge élevé, le diabète, le surpoids, le support en inotrope en pré-opératoire, la ventilation mécanique et l'assistance circulatoire en pré-opératoire, la cause de la cardiopathie (congénitale), l'antécédent de sternotomie, l'hypertension pulmonaire pré-opératoire
- chez le donneur : l'âge élevé, la dysfonction cardiaque échocardiographique, la dose élevée d'inotrope, la cause de la mort encéphalique (anoxie), arrêt cardiaque prolongé, l'hypertension artérielle pulmonaire, la troponinémie élevée
- un temps d'ischémie du greffon prolongé (≥ 240 min). Il est retrouvé que le risque estimé de défaillance primaire du greffon augmente de 43% après chaque heure au delà de 4 heures d'ischémie du greffon [57] .
- une greffe multi-organe
- le volume de greffe annuel du centre
- un coeur de taille trop grande (ratio avec le receveur supérieur à 2) ou trop petit (ratio inférieur à 1)
- un coeur chez un donneur de sexe féminin pour un receveur de sexe masculin

Ces facteurs de risque ne doivent pas être considérés de manière isolée mais en interaction avec le donneur, le receveur et la procédure.

Le seul score validé pour prédire la dysfonction primaire du greffon s'intitule le score RADIAL [56, 58]. Il a été obtenu à partir d'une analyse multivariée issue d'une cohorte de 621 patients greffés de 1986 à 2006 puis a été validé au sein d'une cohorte de 698 coeurs transplantés en Espagne de 2006 à 2010. 6 facteurs ont été identifiés :

- 4 liés au receveur : pression de l'oreillette droite > 10 mmHg, âge > 60 ans, diabète, dépendance au support inotropique
- 2 liés au donneur : âge > 30 ans et temps d'ischémie > 240 minutes. La présence d'un facteur donne un point.

On identifie alors 3 groupes : à bas risque entre 0 et 1 point, à risque intermédiaire à 2 points et à haut risque à partir de 3 points avec une incidence de dysfonction primaire du greffon respectivement de 12, 19 et 28% pour

chaque groupe. Il est important de noter que dans la population étudiée, peu d'assistance ventriculaire ont été implantée ce qui ne correspond pas à la prise en charge actuelle.

Une biopsie endo-myocardique doit être réalisée chez les patients qui sont implantés d'une assistance circulatoire centrale dans les suites d'une greffe afin de rechercher une cause immunologique.

Un traitement par drogues inotropes peut suffire. Le levosimondan peut être employé [59] en addition aux autres inotropes. En cas de défaillance ventriculaire droite, l'utilisation de monoxyde d'azote et de vasodilatateurs pulmonaires (sildénafil par exemple) est possible. On peut avoir recours à une ventilation mécanique ou une assistance circulatoire.

S'il y a nécessité d'une assistance en cas de défaillance droite, l'ECLS est supérieure à l'assistance ventriculaire droite [60].

Elle peut être mise en place dans le bloc opératoire en cas de difficulté de sevrage de la CEC.

La retransplantation est le traitement ultime.

La mortalité varie en fonction de la définition utilisée de 2 à 40%. La mortalité à un mois atteint 40%. 66% des décès survenant dans le premier mois après la transplantation est due à la défaillance du greffon [55].

Le contrôle des facteurs de risque de défaillance primaire du greffon devrait permettre la diminution de l'incidence.

Chez les survivants, l'impact de la défaillance primaire du greffon est incertain. De manière expérimentale, on a montré que le syndrome ischémie/reperfusion entraînait une réponse pro-inflammatoire importante, augmentant le risque de rejet et de coronaropathie du greffon.

- **Trouble de la conduction**

Les troubles de la conduction sont favorisés par l'oedème voire des lésions ischémiques (pouvant concerner l'artère du noeud sinusal). Ils vont être traités par un traitement chronotrope positif comme l'isoprénaline, une stimulation temporaire grâce aux électrodes épicaudiques mises en place par le chirurgien voire par un stimulateur permanent si les lésions sont irréversibles.

2.9.1.2. Complications hémorragiques

Il s'agit principalement de la tamponnade, favorisé par la disproportion entre la taille de la cavité péricardique et celle du greffon. Par ailleurs, la loge du défibrillateur, les points de ponction au niveau des canules peuvent également être le siège d'hématome nécessitant une reprise chirurgicale.

L'hémostase doit être très soignée car une reprise chirurgicale est lourde de conséquence chez ces patients immunodéprimés.

2.9.1.3. Complications infectieuses

Les infections vont être favorisées par l'état pré-opératoire du patient (la dénutrition, la réanimation), le traitement immunosuppresseur, l'acte chirurgical, la réanimation de longue durée (notamment la ventilation mécanique prolongée), le matériel étranger (cathéter, assistance). Par ordre de fréquence surviennent : les septicémies, les pneumopathies, les infections urinaires, les médiastinites. Il s'agit souvent de germes multi-résistants nécessitant une antibiothérapie à large spectre.

2.9.1.4. Complications immunologiques

Le rejet suraigu est exceptionnel actuellement.

Le rejet cellulaire ou humoral peuvent se voir à partir du septième jour.

2.9.1.5. Insuffisance rénale

Elle est favorisée par le bas débit cardiaque. Il faut parfois recourir à l'hémodilution.

2.9.1.6. Complications digestives

Il s'agit de l'iléus réflexe qui évolue favorablement au bout de quelques jours et de l'ulcère gastro-duodéal.

2.9.1.7. Complications neurologiques

L'apparition d'un signe de localisation ou d'une crise épilepsie doivent faire évoquer la possibilité d'une embolie per CEC ou d'un accident vasculaire cérébral (embolique ou hémorragique).

2.9.1.8. Complications métaboliques

Il s'agit de l'hypoglycémie (favorisée par l'insuffisance hépato-cellulaire secondaire au bas débit) et de l'hyperglycémie (surtout s'il existait un diabète avant la transplantation).

2.9.2. Le rejet

2.9.2.1 Physiopathologie

Le système immunitaire du receveur va reconnaître le greffon comme un corps étranger. On parle de reconnaissance du non soi. Cette reconnaissance va se faire par la présentation d'antigènes que l'on appelle « antigènes HLA » (Human Leucocyte Antigen). Ils sont spécifiques à chaque individu et d'une extrême complexité. On retrouve ces antigènes sur des cellules spécialisées : les cellules présentatrices de l'antigène, dont les principales sont les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques issues du donneur et transportées avec le greffon vont aller présenter directement leurs molécules HLA chargées d'un fragment antigénique, aux cellules immunocompétentes de l'hôte qui les reconnaîtra comme non soi.

Les lymphocytes T du receveur vont reconnaître ces molécules étrangères issues de l'organe transplanté lorsqu'ils entrent en contact avec les cellules présentant l'antigène qui les leur exposent. S'ensuit alors une cascade de réactions qui vont transformer une cellule T «au repos» en cellule T «activée». La fonction première des lymphocytes T activés est alors de sécréter des cytokines (par exemple interleukine 2) qui vont amplifier leur propre réaction et déclencher la réponse effective du rejet, c'est-à-dire l'activation des monocytes et des lymphocytes T cytotoxiques (rejet cellulaire), l'activation de lymphocytes B avec production d'anticorps dirigés contre les antigènes du greffon (rejet humoral), ou parfois l'activation T et B (rejet mixte, cellulaire et humoral).

L'activation des lymphocytes T joue un rôle central dans l'initiation de la réponse immune qui conduit au rejet d'une allogreffe, et la majorité des immunosuppresseurs utilisés en transplantation cible une des voies d'activation de ces cellules.

Il est aujourd'hui bien établi qu'une cellule T doit être stimulée par au moins trois mécanismes différents pour être activée.

L'antigène apprêté à la surface des cellules dendritiques se lie aux lymphocytes T par l'intermédiaire du récepteur T (TCR, T cell receptor) qui transmet le signal 1.

Un deuxième signal (signal 2) est initié suite à l'interaction entre les molécules CD80 et CD86 (molécules de co-activation) présentes sur la surface des cellules dendritiques et leur récepteur CD28 sur les lymphocytes.

L'amplification du signal 1 par le signal 2 permet l'activation intracellulaire de plusieurs voies de signalisation : calcium/calcineurine, MAPK et NK- κ B.

L'activation des facteurs de transcription qui en résulte favorise l'expression de nouvelles molécules par le lymphocyte T incluant l'interleukine 2, le CD154 et le CD25. L'interleukine 2 et d'autres cytokines (interleukine 15) en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques activent la voie du mTOR (mammalian target of rapamycin), une enzyme clé dans le processus de division cellulaire, qui initie la prolifération des lymphocytes T (signal 3).

Finalement, comme toute cellule en division, le lymphocyte T synthétise de nouveaux brins d'ADN.

Les lymphocytes T vont alors infiltrer le myocarde et aboutir à une destruction myocardique.

Le rejet après transplantation doit être recherché de façon systématique et répétitive par une batterie de tests invasifs ou non.

2.9.2.2. Rejet hyperaigu

Il survient dans les minutes à quelques heures après la transplantation. Il est caractérisé par une thrombose des vaisseaux qui provoque la nécrose du greffon. Il est dû à la présence chez le receveur d'anticorps anti-donneur préformés. Il n'y a pas d'infiltration cellulaire au niveau du greffon. Les anticorps entraînent l'activation du complément et la stimulation de la cellule endothéliale qui va sécréter le facteur pro-coagulant Von Willebrand, entre autres, provoquant l'adhésion et l'agrégation plaquettaire. Cette série de réactions engendre une thrombose intravasculaire aboutissant à la perte du greffon.

De nos jours, ce type de rejet est exceptionnel, évité par l'analyse des compatibilités HLA entre le donneur et le receveur via le cross-match lymphocytaire. Pour ce test, on incube des cellules mononucléées du donneur avec le sérum du receveur en présence de complément et d'un marqueur de viabilité cellulaire. En cas de présence d'anticorps anti-HLA, la fixation du complément aboutit à la lyse des cellules du donneur (cross match positif). A l'inverse, si les cellules sont viables, il n'y a pas d'anticorps cytotoxiques anti-donneur chez le receveur (crossmatch négatif).

2.9.2.3. Rejet aigu myocardique

Il survient dans les premiers jours à quelques mois après la transplantation.

Les signes cliniques du rejet sont aspécifiques. Ils associent :

- des signes d'insuffisance ventriculaire droite modérée
- des signes généraux : asthénie, état sub-fébrile, arthralgie, vomissement

Sur l'ECG, on peut voir un microvoltage des QRS (diminution de plus de 20% des indices de Shumway c'est à dire de la somme des dérivations D1+D2+D3) voire des troubles du rythme.

L'écho-doppler trans-thoracique met en évidence une altération de la fonction diastolique résultant de l'oedème interstitiel et de l'infiltration survenant sur le greffon. L'analyse du profil trans-mitral retrouve une anomalie de type 3 avec une onde grande E, une petite onde A. Il est important de mesurer le temps de relaxation isovolumique du ventricule gauche et de le comparer aux précédents pour un même patient. On peut également constater une altération de la FEVG ainsi qu'une hypertrophie pariétale concentrique bi-ventriculaire.

Le diagnostic de certitude est histologique et repose sur la biopsie endo-myocardique (**tableau 4**).

Cet examen invasif, réalisé le plus souvent par voie jugulaire droite est réalisée de manière systématique. D'après les recommandations de l'ISHLT 2004, il faut ponctionner au moins 3 fragments myocardiques avec au moins 50% de myocarde de plus de 2 mm. Les risques sont la tamponnade, une lésion de la valve tricuspide entraînant une fuite plus ou moins importante ainsi que les complications au niveau du point de ponction (ponction carotidienne). Il peut néanmoins y avoir des faux négatifs car l'échantillon prélevé n'est pas le reflet de l'ensemble du greffon.

L'analyse histologique retrouve une infiltration inflammatoire polymorphe (composé à 50% de lymphocytes CD3+, interleukine 2+, 40 à 50% de macrophages CD68+ ainsi que des cellules NK et quelques lymphocytes B) et une myolyse.

TABLEAU 4 : Ancienne et nouvelle classification histologique du rejet cellulaire [63]

Nouvelle Classification 2005 Stewart S. et al J Heart Lung Transplant 2005		Ancienne Classification 1990 Billingham ME et al. J Heart Transplant 1990	
Grade 0	Absence de rejet cellulaire		
Grade 1R	Interstitiel et/ou périvasculaire sans myolyse ou avec un seul foyer de myolyse	1A	Infiltrat interstitiel ou péri vasculaire focal. Absence de myolyse
		1B	Infiltrat diffus. Absence de myolyse
		2	Un seul infiltrat avec infiltration massif et/ou myolyse localisée
Grade 2R	Plus de 2 infiltrats avec de la myolyse	3A	Infiltrat agressif multiples et/ou myolyse
Grade 3R	Infiltrat diffus avec plusieurs foyers de myolyse +/- oedème, +/- hémorragie +/- vasculite	3B	Infiltrat inflammatoire diffus avec myolyse
		4	Infiltrat agressif diffus +/- oedème +/- hémorragie +/- vasculite avec myolyse

Il n'existe actuellement pas de test de dépistage biochimique (dosage de cytokines) ou immunologique ou génétique utilisé en routine en France. Différents tests sont actuellement en étude afin de classer les patients selon le risque de rejet dans le but d'adapter le suivi (le nombre de biopsies par exemple) en fonction du risque.

Aux Etats-Unis, il existe l'ALLOMAP® qui, à partir d'une simple prise de sang, mesure l'expression de 20 gènes dont l'analyse délivre un score de probabilité de rejet aigu cellulaire du greffon [61, 62]. Il est actuellement recommandé dans le guide de l'ISHLT depuis 2010. Il est conseillé de l'utiliser chez les patients à bas risque entre 6 mois et 5 ans après la transplantation afin d'éliminer la

présence d'un rejet aigu cellulaire de grade 2R ou plus. Sa valeur prédictive négative est excellente mais sa faible valeur prédictive positive ne permet pas de sursoir totalement aux biopsies endo-myocardiques.

Le traitement du rejet aigu cellulaire symptomatique consiste en une forte dose de corticoïdes intra veineux. En cas de retentissement hémodynamique, les anticorps anti-thymocytes peuvent être ajoutés surtout en l'absence d'amélioration. Il faut contrôler 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement son efficacité [19].

Le rejet aigu cellulaire 3R asymptomatique doit être traité en l'absence de signe clinique ou de dysfonction du greffon par des corticoïdes IV.

Le rejet aigu cellulaire 2R asymptomatique peut être traité par corticothérapie IV ou per os.

Il est nécessaire d'ajuster le traitement immunosuppresseur (augmentation des doses, ajout d'un nouvel immunosuppresseur) en cas de rejet aigu cellulaire 2R et 3R asymptomatiques.

Les rejets cellulaires 1R et les 2R survenant 1 an après la transplantation ne doivent pas être traités « dans la majorité des cas » [19].

2.9.2.4. Rejet humoral [64, 65]

Il s'agit d'un processus pathologique responsable de la perte du greffon : il est impliqué dans la dysfonction aiguë du greffon (rejet aigu humoral) mais également dans la détérioration progressive de la fonction du greffon (dysfonction chronique).

Le rejet humoral, observé chez les patients d'origine afro-américain, immunisés, va être favorisé par les transfusions, les grossesses, l'assistance circulatoire, le niveau des anticorps cytotoxiques, la positivité du cross-match. Après transplantation, l'apparition d'anticorps cytotoxiques de novo est également un facteur de risque de rejet favorisé par la non-compliance au

traitement ou la sous-immunosuppression. Le rejet humoral est associé à un mauvais pronostic concernant la survie du greffon.

Les anticorps anti donneur spécifiques (DSA) sont dépistés avant la transplantation (tous les 6 mois) et sont recherchés ensuite. On distingue les anticorps de classe I (A, B, Cw) et classe II (DR, DQ, DP).

Cliniquement, Il va se manifester de manière variable : dysfonction aiguë, forme infra-clinique, dysfonction chronique et perte tardive du greffon. La biopsie met en évidence une atteinte capillaire avec marquage des macrophages CD68 et du complément C4D. Il existe un oedème des cellules endothéliales. La classification histologique est indiquée dans le **tableau 5** [66].

Le diagnostic repose classiquement sur un trépied :

- présence d'anticorps anti HLA spécifiques du donneur
- présence de signes histologiques caractéristiques
- mise en évidence in situ de l'activation du complément par la technique du C4d.

Cependant des formes de rejet humoral avec C4d négatifs ont été décrites.

Il est associé à un risque aggravé d'athérosclérose du greffon et de décès.

TABLEAU 5 : Classification histologique du rejet humoral cardiaque [66, 67]

Classification histologique du rejet humoral cardiaque
Histologie : positive si présence d'une inflammation microvasculaire (cellules mononucléées activées intravasculaire)
Immunohistochimie : <ul style="list-style-type: none">- C4d : positif si marquage présent dans plus de 50% des capillaires péri-myocytaires- CD68 : positif si marquage présent dans plus de 10% des capillaires péri-myocytaires
Catégories diagnostiques : <ul style="list-style-type: none">- p AMR0 : absence de rejet humoral- p AMR1 : suspicion de rejet humoral<ul style="list-style-type: none">pAMR1 (H+) : histologie positive, immunohistochimie négativepAMR1 (I+) : immunohistochimie positive, C4d et/ou CD68 ; histologie négative- p AMR 2 : rejet humoral : histologie ET immunohistochimie positives, C4d et/ou CD68- p AMR 3 : rejet humoral sévère avec hémorragies interstitielles, infiltrat inflammatoire mixte, nécrose endothéliale et oedème marqué

Différents traitements issus d'études empiriques peuvent être proposés dans le rejet aigu humoral :

- corticothérapie IV (intra-veineux)
- immunoglobulines IV
- plasmaphérèse
- anticorps anti CD20
- splénectomie
- cyclophosphamide.

L'indication de traitement est formelle chez les patients pour lesquels la biopsie retrouve un AMR 1 avec une dysfonction du greffon. En l'absence de dysfonction, le traitement se discute en fonction de la présence de DSA notamment [65]. Des études ont montré que le risque de coronaropathie du greffon était plus élevée chez les patients ayant un rejet humoral non traité.

Sur le long cours, il est préférable de remplacer la ciclosporine pour du tacrolimus.

Il est possible de réaliser une désensibilisation chez les patients allo-immunisés de manière importante ou en cas de cross match positif.

2.9.2.5. Maladie coronaire du greffon (MCG) [68, 69]

La définition est anatomo-pathologique et correspond à une hyperplasie concentrique de l'intima. Contrairement à l'athérosclérose classique qui est focale, l'atteinte est généralement diffuse sur l'ensemble des vaisseaux épicaux avec une prolifération intimale concentrique respectant la limitante élastique interne.

Ce phénomène résulte d'un probable mécanisme immunologique initial par agression intimale associé à un ensemble de facteurs de risque non immunologique (lésion d'ischémie-reperfusion, facteurs de risque cardiovasculaire, CMV).

Il faut rappeler que le greffon cardiaque est dénervé, l'angor est donc extrêmement rare. Les signes cliniques sont donc tardifs : défaillance du greffon, infarctus et ses complications redoutables (mort subite, troubles rythmiques).

Il est donc important de dépister l'athérosclérose par des coronarographies systématiques complétées par de l'imagerie endo-coronaire (IVUS). L'atteinte angiographique est typiquement diffuse prédominant sur les segments distaux avec oblitération. L'IVUS permet de détecter la prolifération intimale et a une excellente valeur prédictive négative. Elle n'est pas actuellement recommandée pour une surveillance de routine [68]. Elle est utile en cas de dysfonction du greffon avec des coronaires angiographiquement saines.

Le **tableau 6** rappelle les différents stades de la MCG.

TABLEAU 6 : Les différents stades de maladie coronaire du greffon [68]

Stade 0	Absence de lésion détectable en angiographie coronaire
Stade 1	Sténose < 50% du tronc commun de l'artère coronaire gauche, ou une sténose d'un vaisseau primaire* < 70% ou sténose < 70% sur tout autre branche en l'absence de dysfonction du greffon**
Stade 2	Sténose du tronc commun de l'artère coronaire gauche < 50%, sténose d'un vaisseau primaire* > 70% ou sténose > 70% d'une branche dans deux réseaux en l'absence de dysfonction du greffon**
Stade 3	Sténose du tronc commun de l'artère coronaire gauche > 50%, ou au moins deux sténoses > 70% de vaisseaux primaires*, ou sténoses de branches dans les trois réseaux, ou maladie coronaire du greffon stade 1 ou 2 avec dysfonction du greffon ou évidence d'une physiologie restrictive***

* Vaisseaux primaires: artère interventriculaire antérieure, artère circonflexe, artère coronaire droite ; les 3 réseaux coronaires correspondent à chaque vaisseau primaire associé à ses branches septales et épicaudiques.

** Dysfonction du greffon : fraction d'éjection du ventricule gauche < 45 % avec des troubles de la cinétique myocardique.

*** Physiologie restrictive du greffon cardiaque: insuffisance cardiaque symptomatique avec ratio des vitesses E/A > 2, temps de relaxation isovolumétrique < 60 ms, temps de décélération < 150 ms, ou valeurs hémodynamiques restrictives (pression atriale droite > 12 mmHg et pression capillaire bloquée > 25 mm Hg et index cardiaque < 2 L.min⁻¹.m⁻²).

La prévention repose sur un temps d'ischémie court avec une technique de conservation appropriée. Le nombre de rejets, les infections (CMV), la dyslipidémie sont des facteurs de risque de la coronaropathie du greffon.

Il est important de contrôler les facteurs de risque cardiovasculaires classiques. Un traitement par statine a montré une diminution de la survenue de la coronaropathie du greffon.

Les inhibiteurs de la mTOR ont montré également un rôle dans la prévention de la coronaropathie du greffon (everolimus par exemple [70]).

Il est recommandé [68] de réaliser une coronarographie de manière annuelle. Les patients indemnes de coronaropathie peuvent bénéficier d'un nouvel examen tous les 3 à 5 ans. Après une angioplastie, il est recommandé de réaliser une nouvelle coronarographie à 6 mois devant le risque élevé de resténose. L'IVUS est à réaliser dans les 6 semaines et un an après la transplantation afin d'exclure une coronaropathie du greffon et pour détecter rapidement les lésions. L'utilisation de la FFR (Fractional Flow Reserve) peut aider à détecter l'atteinte des vaisseaux de petit calibre.

2.9.3. Les infections [71]

L'épidémiologie des infections varie en fonction du temps.

On différencie :

- dans le premier mois, on retrouve les infections transmises par le donneur (HSV, LCMV, rhabdovirus, VIH, trypanosoma cruzi), les infections liées à la colonisation du receveur (aspergillus, pseudomonas) et celles secondaires à la phase chirurgicale et de réanimation (infection à bactéries multi-résistantes, candidoses, infection de cathéter, pneumopathie, infection du site opératoire)
- du premier mois au sixième mois, il peut y avoir activation d'une infection latente présente chez le donneur (CMV, HSV, EBV), ou dans l'environnement (pneumocystose) en l'absence de prophylaxie.
- à partir du sixième mois, on retrouve les infections communautaires (pneumopathie, infection urinaire) mais également des infections plus atypiques (nocardiase, aspergillose), infections à CMV, HSV, VHB, VHC.

On distingue l'infection à CMV (charge virale positive sans signes cliniques) de la maladie à CMV. C'est l'infection virale la plus fréquente en transplantation pouvant être mortelle surtout au cours des primo-infections. Elle peut se compliquer de surinfection bactérienne et à germe opportuniste et de

rejet. La localisation peut être digestive, pulmonaire voire rétinienne ainsi qu'au niveau de l'organe greffé.

2.9.4. Les néoplasies [72]

L'immunosuppression va favoriser la réplication des virus oncogènes (HHV8 donnant le sarcome de Kaposi, l'EBV pour le lymphome B, l'HPV pour le cancer du col de l'utérus, de l'anus ou de la peau) et diminuer la réponse immune anti-tumorale [73].

Les anti-calcineurines entraînent une diminution de la réparation de l'ADN. Plus la posologie de la ciclosporine est élevée, plus l'incidence des cancers augmente [74]. Concernant le mycophénolate mofétil, des études in vitro retrouvent une diminution de la prolifération de lignées tumorales et du risque de métastases. L'effet en pratique clinique n'a cependant pas été retrouvé [75]. De la même manière, les inhibiteurs de la mTOR pourraient diminuer l'incidence de cancers.

Le risque de cancer est augmenté par rapport à la population générale. D'après une étude portant sur environ 37 000 patients anglais transplantés, on retrouve pour les patients transplantés cardiaques [73] :

- un risque environ 18 fois supérieur que la population générale pour développée un cancer cutané (hors mélanome)
- un risque 2 fois supérieur que la population générale pour les autres néoplasies (excluant les néoplasies cutanées hors mélanome), avec un risque particulièrement augmenté pour les cancers oto-rhino-laryngés, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, les cancers anaux, les cancers rénaux et dans une moindre mesure les cancers broncho-pulmonaires.

La surveillance pour les néoplasies coliques, mammaires, prostatiques doit être la même que pour la population générale. Un dépistage des néoplasies cutanées par un dermatologue de manière annuelle est indispensable [19].

2.9.5. L'insuffisance rénale

Les anti-calcineurines ont considérablement amélioré le pronostic de la greffe cardiaque. Cependant, ils induisent une néphrotoxicité caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire en rapport avec une artériopathie de l'artère afférente et une fibrose tubulo-interstitielle. La baisse la plus importante avec la ciclosporine survient dans les 3 à 6 premiers mois. L'utilisation du tacrolimus est un facteur protecteur de l'apparition d'une insuffisance rénale [76].

L'altération de la fonction rénale conduit parfois à la mise en dialyse ou à une transplantation rénale.

2.9.6. Les facteurs de risque cardiovasculaire

Leur contrôle est primordial pour diminuer l'incidence des atteintes vasculaires et notamment de la coronaropathie du greffon.

- ***Hypertension artérielle***

Favorisée par l'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine, elle touche entre 50 à 95% des patients greffés et constitue un facteur de risque à part entière de perte du greffon et de mortalité. Les inhibiteurs calciques sont majoritairement utilisés ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine chez le diabétique.

- ***Diabète***

A un an de la greffe, 28% des patients sont diabétiques et 40% à 5 ans [44]. Il est à dépister de manière systématique chez tous les patients et doit être impérativement contrôlé. La prise en charge du diabète doit suivre les recommandations de l'ADA (American Diabete Association) [19].

- ***Dyslipidémie***

Les anomalies lipidiques concernent 60 à 80% des patients transplantés cardiaques, en lien avec la corticothérapie au long cours et les inhibiteurs de la calcineurine sur un terrain pré-disposé.

L'utilisation d'une statine est recommandée 1 semaine après la greffe quelque soit le taux de cholestérol à des doses plus faibles en raison du risque d'interaction avec les anti-calcineurines [19]. Il faut surveiller le taux de CPK chez les enfants. La pravastatine diminue le nombre de rejet et a l'avantage de ne pas être métabolisée par le cytochrome P450 (diminuant ainsi le risque d'interaction médicamenteuse) [77].

2.9.7. L'ostéoporose

Elle doit se dépister par une ostéodensitométrie à l'inscription sur liste d'attente et tous les 3 ans ou tous les 2 ans chez les patients ayant une ostéopénie. Une supplémentation en vitamine D et en calcium est nécessaire, avec l'ajout de biphosphonate en cas de fracture ostéoporotique ou en cas d'ostéopénie [19].

2.10. Place de l'assistance dans le cadre d'une transplantation cardiaque

La mortalité en liste d'attente de transplantation étant élevée (environ de 10% en France), se pose la question de tenter d'améliorer la survie en attendant la greffe. Le développement de l'assistance ventriculaire et circulatoire a connu un véritable essor ces dernières années.

Différentes situations cliniques doivent nous faire songer à la mise en place d'une assistance chez un patient insuffisant cardiaque :

- nécessité d'augmenter les doses d'inotropes
- impossibilité de sevrage des inotropes
- répétition des cures d'inotropes.

On distingue plusieurs types d'assistance. Le choix se fait en fonction de l'existence d'une défaillance mono ou bi-ventriculaire, de la morphologie du patient, du débit souhaité et du caractère provisoire ou définitif. La décision doit être prise par une équipe pluri-disciplinaire associant cardiologue, transplanteur, réanimateur, anesthésiste, chirurgien.

• Assistance courte durée

Parmi les assistances de courte durée, on différencie :

- l'ECLS (Extra-Corporeal Life Support) permettant de suppléer la fonction ventilatoire et les 2 ventricules
- la pompe micro-axiale intra-corporelle type Impella® dédiée aux atteintes mono-ventriculaires gauches.

Elles ont l'avantage de pouvoir être rapidement mises en place.

L'assistance mécanique de courte durée va être utile pour passer un cap en attente d'une greffe, dans le cadre d'une super urgence, le patient présentant un état clinique très instable à risque de décès imminent ou en pont d'une assistance longue durée.

- ***Assistance longue durée***

Concernant les assistances longue durée, il existe :

- en cas de défaillance unique du ventricule gauche, des assistances mono-ventriculaires gauches intra-corporelles, à flux continu type Heart Mate 2 ou Heartware.
- en cas de défaillance bi-ventriculaire : le coeur artificiel total implantable (Cardiowest ®) qui est composé de 4 valves mécaniques et de deux ventricules pneumatiques.

L'assistance longue durée permet au patient d'améliorer son état clinique [20, 78, 79], d'éviter les décompensations cardiaques itératives, d'optimiser sa condition physique pour la chirurgie et la réanimation. L'amélioration de l'hémodynamique favorisera la récupération des principales fonctions vitales [80]. Il est assez difficile de définir le meilleur moment pour l'implantation de l'assistance.

Les complications sont nombreuses : infectieuses, hémorragiques (liées à l'anticoagulation obligatoire pour le fonctionnement du matériel), thromboembolique (en cas de défaut d'anticoagulation).

L'assistance ventriculaire gauche est actuellement recommandée (niveau 1) pour les patients en insuffisance cardiaque réfractaire éligible à une transplantation [8] (**figure 13**).

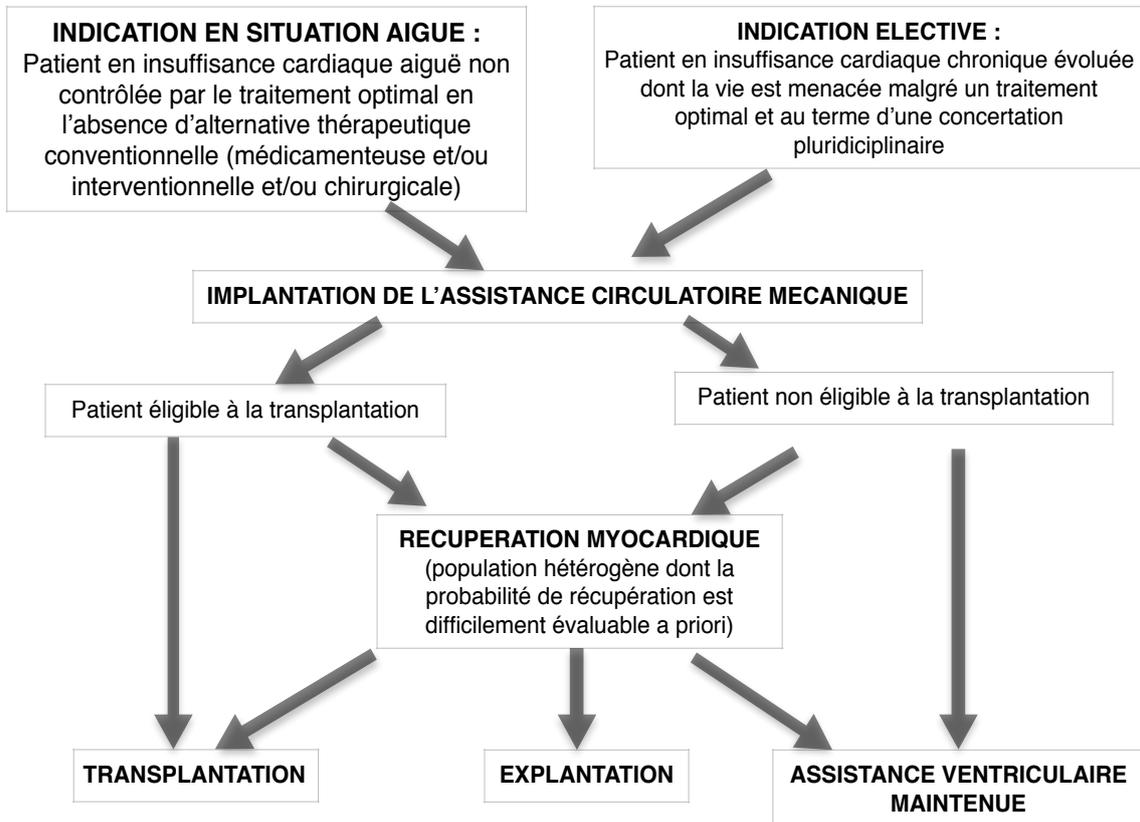
La **figure 14** résume la place de l'assistance mécanique dans le cadre de l'insuffisance cardiaque réfractaire.

FIGURE 13 : Recommandations concernant l'assistance ventriculaire en cas d'insuffisance cardiaque réfractaire chez les patients éligibles à la transplantation

Recommendations for surgical implantation of LVADs in patients with systolic heart failure			
Recommendations	Class^a	Level^b	Ref^c
An LVAD or BiVAD is recommended in selected patients ^d with end-stage HF despite optimal pharmacological and device treatment and who are otherwise suitable for heart transplantation, to improve symptoms and reduce the risk of HF hospitalization for worsening HF and to reduce the risk of premature death while awaiting transplantation.	I	B	254, 255, 258

FIGURE 14 :

Place de l'assistance circulatoire mécanique dans la stratégie thérapeutique



3. ETUDE

Nous avons souhaité, dans notre étude, analyser les patients ayant été greffés ces onze dernières années en Aquitaine afin de mettre en perspective nos résultats avec ceux des registres internationaux et national. En outre, dans l'optique de la création d'un score d'allocation du greffon par l'Agence de biomédecine, nous avons voulu savoir dans quelle mesure la classification INTERMACS et le score IMPACT étaient applicables dans notre cohorte.

Dans un premier temps, nous avons décrit l'activité de greffe en Aquitaine, les caractéristiques des receveurs et des donneurs, le mode d'attribution des greffons, la durée d'attente sur liste, le taux de survie après la greffe ainsi que les causes de mortalité et les complications survenant à la fois en réanimation et pendant le suivi.

Par la suite, nous avons dégagé les facteurs associés à la mortalité dans notre cohorte, à la fois à 1 mois et à un an.

Enfin, nous avons étudié la corrélation entre deux systèmes d'évaluation pronostique en pré-greffe (score IMPACT et classification INTERMACS) avec la mortalité en post greffe dans notre population.

4. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique réalisée au sein du C.H.U. de Bordeaux (33), portant sur les patients transplantés cardiaques. Nous avons utilisé les données disponibles sur l'Agence de Biomédecine, ainsi que sur le dossier informatisé du patient via le logiciel DX CARE ®.

Pour les dossiers les plus anciens, nous avons tenté de collecter les informations dans les dossiers des archives médicales.

Pour les patients ayant par la suite été transférés hors du C.H.U. de Bordeaux, nous avons contacté le C.H.U. d'accueil afin de recueillir les informations sur le suivi.

Le suivi a été stoppé le 1^{er} mai 2015.

4.1. Population

4.1.1. Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque de janvier 2004 à décembre 2014 sur le C.H.U. de Bordeaux (33).

4.1.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients ayant moins de 18 ans au moment de la greffe, les patients ayant eu une transplantation combinée (coeur-rein ou coeur-poumon).

4.2. Protocole de prise en charge des patients transplantés au C.H.U. de Bordeaux

4.2.1. Le parcours de soin

Les patients insuffisants cardiaques terminaux rentrent dans la filière transplantation cardiaque par deux voies :

- la voie dite d'urgence où le patient est hospitalisé le plus souvent en réanimation de chirurgie cardiaque ou en soins intensifs cardiologiques avant d'être inscrit sur liste d'attente nationale avec une priorité
- la voie dite classique où le patient, après discussion du dossier en staff multidisciplinaire, est hospitalisé dans l'unité de traitement de l'insuffisance cardiaque afin de réaliser un bilan pré transplantation à la recherche d'une contre-indication à la greffe. L'inscription se fait ensuite après rencontre de l'équipe de transplantation cardiaque (médecin et infirmière coordinatrice).

La transplantation cardiaque est orthotopique avec cardiectomie totale bi-cave. Par la suite, le patient est transféré dans le service de réanimation chirurgicale cardiaque. Après stabilisation hémodynamique et réalisation de la première biopsie myocardique (en général autour du septième jour post-opératoire), le patient retrouve le service de chirurgie.

Avant sa sortie un bilan complet afin de s'assurer du bon fonctionnement du greffon cardiaque est réalisé (électrocardiogramme, échographie cardiaque trans thoracique et trans œsophagienne, coronarographie et cathétérisme cardiaque droit et holter tensionnel et rythmique).

Tous les patients greffés cardiaques rejoignent ensuite le même centre de réadaptation cardiaque pendant une durée de 4 semaines, en l'absence de complication.

4.2.2. Le traitement médicamenteux

Le protocole d'immunosuppression est le suivant :

- Induction par Thymoglobuline ® (1 flacon par 10 kg de poids pendant 3 jours)
- Corticostéroïdes (bolus de 120 mg pendant 2 jours puis posologie adaptée au poids du patient)
- Mycophenolate mofetil (Cellcept ®) et anticalcineurine (ciclosporine), introduits au lendemain de l'arrêt de la thymoglobuline ®

Y est associé un traitement anti-infectieux :

- une prévention du CMV poursuivie pendant 6 mois : ganciclovir IV dès J1 pendant 7 jours puis par valganciclovir per os si le donneur ou le receveur a une sérologie positive. Dans les autres cas, il reçoit de l'aciclovir IV jusqu'à J7 puis un relais per os par valaciclovir. La surveillance de la PCR CMV est bihebdomadaire de manière systématique.
- une prévention de la pneumocystose poursuivie pendant 3 à 6 mois par cotrimoxazole dès J1 trois fois par semaine
- une prévention des infections fongiques par amphotéricine B pendant 3 mois

Un anti-agrégant plaquettaire et un hypolipémiant complètent le traitement.

4.2.3. Le suivi

Le suivi se fait en hospitalisation de jour à partir de la sortie du centre de réadaptation cardiaque avec à chaque hospitalisation en plus de la consultation médicale, un électrocardiogramme, une échographie cardiaque trans-thoracique, une radiographie pulmonaire de face et de profil, un bilan biologique (notamment avec dosage des immunosuppresseurs, charge virale CMV EBV et sérologie aspergillaire) et une biopsie myocardique.

Le rythme de ce suivi est le suivant : 1 fois par mois jusqu'à 6 mois post transplantation puis tout les 6 semaines jusqu'à la fin de la première année ; la

deuxième année tous les 3 mois, la troisième année tous les 4 mois et à partir de la quatrième année le rythme des consultations est ramené à 2 fois par an avec une biopsie myocardique.

Le patient bénéficie d'une coronarographie avec un cathétérisme cardiaque droit après la greffe puis ensuite tous les 3 ans. En présence d'une coronaropathie du greffon, la coronarographie est réalisée de façon annuelle. Si une angioplastie est réalisée, un test d'ischémie est prévu à 3 mois après le geste et une nouvelle coronarographie est réalisée à 6 mois.

Enfin une ostéodensitométrie dans le but de rechercher une ostéoporose cortico-induite est réalisée à un an de la greffe puis tous les 3 ans.

4.3. Les paramètres étudiés

4.3.1. En pré-greffe

- **Chez le receveur**

Nous avons recueilli les données suivantes :

- les caractéristiques du receveur : âge, taille, sexe, IMC (indice de masse corporelle), origine ethnique (afro-américaine ou non)
- les antécédents : insuffisance rénale (clairance de la créatinine calculée à partir de l'équation CKD épi), antécédent d'AOMI (artériopathie des membres inférieurs), antécédent de néoplasie, antécédent d'AVC (Accident vasculaire cérébral) ou d'AIT (Accident ischémique transitoire)
- l'étiologie de la cardiopathie : ischémique, myocardiopathie dilatée primitive, valvulaire, congénitale, hypertrophique, retransplantation, autre
- les données biologiques : ASAT (UI/L), ALAT (UI/L), bilirubine ($\mu\text{mol/L}$), groupe sanguin, rhésus
- les données immunologiques : anticorps anti HLA, avec le taux MFI
- le statut sérologique vis à vis du CMV et de l'EBV
- le pic de VO₂ (ml/mg/min)
- l'état hémodynamique évalué par le cathétérisme cardiaque droit : pression de l'artère pulmonaire systolique (PAPS mmHg), Pressions de l'artère

pulmonaire moyenne (PAPM mmHg), pression de l'artère pulmonaire diastolique (PAPD mmHg), Pression de l'oreillette droite (POD mmHg), PAPO (mmHg), débit cardiaque par thermodilution (DC L/min), index cardiaque (IC L/min/m²), RVP (UW), résistance vasculaire pulmonaire indexée (RVPI UW/m²), gradient trans-pulmonaire (GTP)

- la FEVG évaluée par l'échocardiographie trans-thoracique en pourcentage
- la présence d'amines : dobutamine, norépinéphrine, épinéphrine, levosimondan, dopamine
- la présence d'une assistance : mono-ventriculaire (HM 2), bi-ventriculaire (Thoratec®), ECLS, BCPIA, Impella®
- la situation du patient au moment de la greffe : à domicile, hospitalisé en secteur conventionnel ou en unité de soins intensifs cardiologiques (USIC)/réanimation
- la présence d'une ventilation mécanique
- la présence d'une hémofiltration
- une infection en cours au moment de la greffe
- la durée d'attente sur liste de transplantation entre le jour de l'inscription sur liste et le jour de la greffe

• **Concernant le greffon**

- le mode d'attribution : SU1, SU2, priorité régionale ou sans priorité selon l'Agence de biomédecine
- les caractéristiques du donneur : l'âge, le sexe, l'IMC, les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète, tabagisme) du donneur
- l'existence ou non d'un arrêt cardio-circulatoire pendant la prise en charge du donneur avec la durée du no-flow et du low-flow
- le statut virologique (CMV, EBV, VHB, VHC, VIH)
- la présence d'amines (dobutamine, épinéphrine, norépinéphrine)
- le dosage de troponinémie
- des données échocardiographiques : FEVG et présence d'une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) > 13 mm

- la réalisation ou non d'une coronarographie avant le prélèvement et son résultat
- le temps d'ischémie du greffon
- le résultat du cross-match

4.3.2. En post-greffe précoce

Ces éléments ont été recherchés :

- le type d'amines utilisées : isoprénaline, épinéphrine, norépinéphrine, levosimondan, milrinone
- utilisation de monoxyde d'azote
- mise en place d'une ECLS
- mise en place d'une hémofiltration
- durée d'hospitalisation en réanimation et dans le secteur d'hospitalisation
- reprise hémostatique chirurgicale
- dysfonction primaire du greffon
- dysfonction ventriculaire droite
- infection (avec le germe et l'organe atteint)

4.3.3. Sur le long terme

Nous avons collecté :

- les épisodes de rejet : nombre, type (cellulaire, humoral et grade histologique), traitement réalisé (corticothérapie intra-veineuse, plasmaphérese, anticorps anti CD20, immunoglobulines)
- les néoplasies : cutané ou autre
- les maladies coronaires du greffon à partir des données angiographiques
- greffe ou dialyse rénale
- pose de stimulateur cardiaque
- apparition d'un diabète
- traitement d'une dyslipidémie (par statines ou fibrates) ou d'une hypertension artérielle

- traitement immunosuppresseur utilisé en 2014 (ciclosporine, tacrolimus, everolimus, mycophénolate mofétil)
- apparition d'anticorps anti DSA et taux MFI

4.3.4. Définition des évènements étudiés

- ***Myocardiopathie dilatée***

Cardiopathie avec dilatation ventriculaire gauche primitive, idiopathique ou secondaire (familiale, post-myocardite, toxique, s'intégrant dans une maladie de système)

- ***AVC***

Déficit neurologique focal d'apparition brutale en rapport avec une lésion vasculaire identifiée sur une imagerie cérébrale.

- ***AIT***

Déficit neurologique focal d'apparition brutale transitoire d'origine ischémique pour lequel aucune lésion cérébrale n'est visible à l'imagerie.

- ***AOMI***

Geste de revascularisation des artères des membres inférieurs ou artériopathie jugée significative par le médecin transplanteur.

- ***Infection en pré-greffe***

Toute infection mentionnée dans le dossier médical ou sur le dossier d'inscription à l'Agence de biomédecine.

- ***Dosage de troponinémie chez le donneur***

Le dosage de troponinémie diffère selon les centres (troponine ultra sensible, troponine standard). Nous avons fait le choix d'exprimer le taux de troponine sanguine en fonction de la normale du laboratoire (N fois la normale).

- **Reprise hémostatique**

Cela correspond aux patients ayant été une nouvelle fois opérés pour un problème hémorragique : tamponnade, hématome au niveau de la loge du défibrillateur ou des canules d'assistance.

- **Tamponnade**

Epanchement péricardique nécessitant un drainage chirurgical.

- **Dysfonction du ventricule droit et Défaillance primaire du greffon**

Du fait du caractère rétrospectif, nous les avons considérés lorsque ces évènements étaient déclarés dans le courrier rédigé par le médecin réanimateur ou cardiologue, ou à l'Agence de biomédecine.

- **Rejet**

Nous avons considéré les rejets qui étaient mentionnés sur le dossier médical du C.H.U. ou sur l'Agence de biomédecine ayant nécessité un traitement particulier : corticothérapie intra-veineuse, des cures de rituximab, une plasmaphérèse ou des cures d'immunoglobulines.

- **Maladie coronaire du greffon**

Apparition d'une plaque ou d'une sténose au cours du suivi objectivées à la coronarographie réalisée de manière systématique ou sur point d'appel clinique, nécessitant ou non un geste de revascularisation.

- **Infection en post greffe**

Il s'agit des infections bactériennes, virales (EBV, CMV, VZV, autre), fongiques répertoriées dans le dossier médical au cours du suivi après la greffe.

- **Néoplasie**

Mention au cours du suivi d'une néoplasie quelle soit cutanée, solide ou d'origine hématologique.

4.4. Analyse statistique

Les données continues sont présentées sous forme de moyenne +/- écart type et les variables qualitatives sous forme de pourcentages.

Concernant les durées d'attente, les tests ont été réalisés par l'estimateur Kaplan-Meier avec utilisation du test Log-Rank pour comparaison des différents groupes (groupe sanguin et selon le mode d'attribution).

Il a été étudié la durée de survie à 1 mois et à un an avec une suite d'analyse univariée où l'effet de chaque variable sur la mortalité est testé isolément grâce à une régression logistique employant le logit en guise de fonction de lien. Nous affichons l'odds-ratio associé à l'effet de chaque variable, avec un intervalle de confiance à 95%. Si cela est possible, nous réaliserons une analyse multivariée.

Concernant l'étude de survie, une courbe de Kaplan-Meier est tracée avec une enveloppe de confiance à 95% sur l'intégralité de la cohorte. Les données censurées (patient vivant le dernier jour de suivi) sont représentées avec des tirets verticaux le long de la courbe.

Enfin, l'effet de la classification INTERMACS et du score IMPACT sont analysés chacun grâce à une régression logistique employant le logit en fonction de lien. Nous affichons l'odds-ratio, l'intervalle de confiance à 95% ainsi que la valeur de p pour chacun des deux cas.

Nous considérons pour chaque analyse les patients pour lesquels nous avons les données. Pour l'analyse univariée, nous éliminons les patients pour lesquels nous n'avons pas les données concernant la variable étudiée.

Les logiciels « the R software for statistical computing », version 3.1.3 et SAS 9.3 ont été utilisés. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

5. RÉSULTATS

5.1. Description de la cohorte

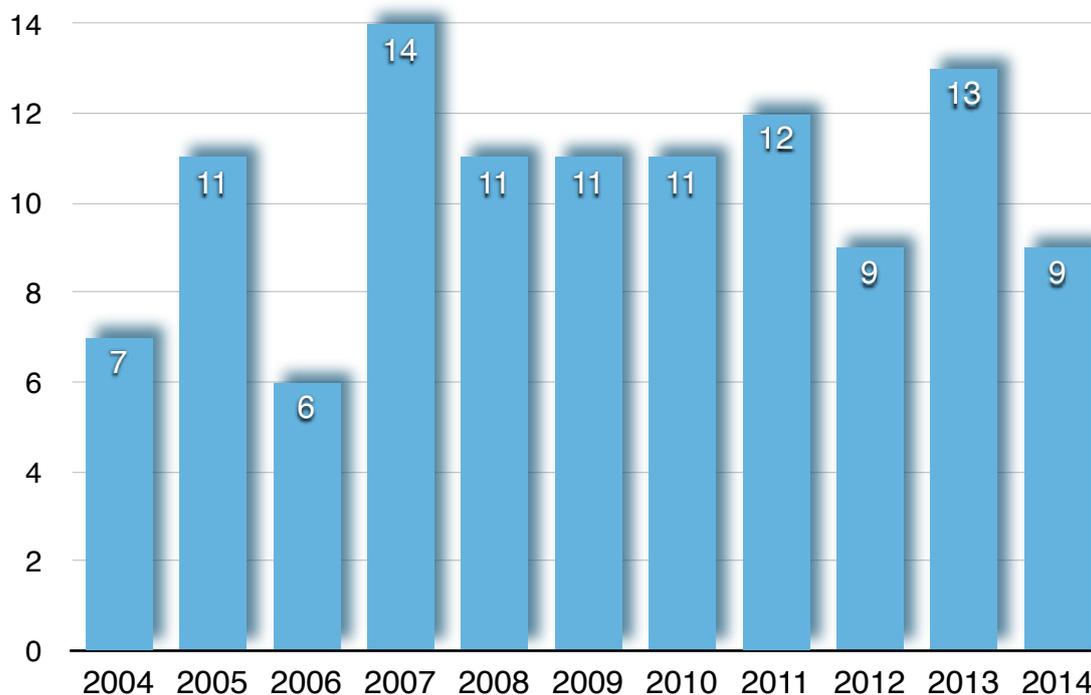
5.1.1. Activité de greffe en Aquitaine

Entre le 1er janvier 2004 et le 10 décembre 2014, il y a eu au total 137 greffes cardiaques sur le C.H.U. de Bordeaux dont 18 patients mineurs et 5 patients ayant bénéficié d'une double greffe coeur-rein.

L'étude porte donc sur 114 patients.

Depuis 2004 la moyenne de greffe cardiaque adulte est de 10,4 greffes/an (**figure 15**).

FIGURE 15 : Nombres de greffes cardiaques adultes en fonction de l'année de greffe



5.1.2. Caractéristiques des receveurs

- **Caractéristiques cliniques**

Les données cliniques sont présentées dans les **tableaux 7 et 8**.

TABLEAU 7 : Caractéristiques cliniques des receveurs

	N = 114	(%)
Sexe masculin	90	(79)
Sexe féminin	24	(21)
Âge à la greffe (années)	47 +/- 11	
- entre 18 et 60 ans	96	(86)
- > 60 ans	18	(14)
Origine afro-américaine	1	(1)
Antécédent d'AVC		
- ischémique	6	(5)
- hémorragique	0	
- données manquantes	29	(25)
Antécédent d'AIT	3	(3)
Antécédent d'AOMI	0	
- données manquantes	19	(17)
Antécédents de chirurgie cardiaque	45	(40)
- une chirurgie	40	(35)
- deux chirurgies	3	(3)
- trois chirurgies	2	(2)
- données manquantes	19	(17)
Antécédent néoplasie	6	(5)
- rémission > 5 ans	6	(5)
- données manquantes	29	(25)

Données continues exprimées en moyenne (+/- écart type)

AIT : accident ischémique transitoire, AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs, AVC : accident vasculaire cérébral

TABLEAU 8 : Indice de masse corporelle et facteurs de risque cardiovasculaires des receveurs

	N = 114 (%)	
Poids (kg)	72 +/- 14,3	
Taille (cm)	171 +/-8	
IMC	24,3 +/- 4,1	
- IMC ≤ 30	106	(93)
- IMC > 30	8	(7)
Facteurs de risque cardiovasculaire		
- diabète	10	(9)
oui	83	(73)
non	21	(18)
données manquantes		
- HTA	14	(12)
oui	71	(62)
non	29	(26)
données manquantes		
- dyslipidémie	22	(19)
oui	62	(55)
non	30	(26)
données manquantes		
- tabagisme	48	(42)
oui	41	(36)
non	25	(22)
données manquantes		

Données continues exprimées en moyenne (+/- écart type)

IMC : indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle

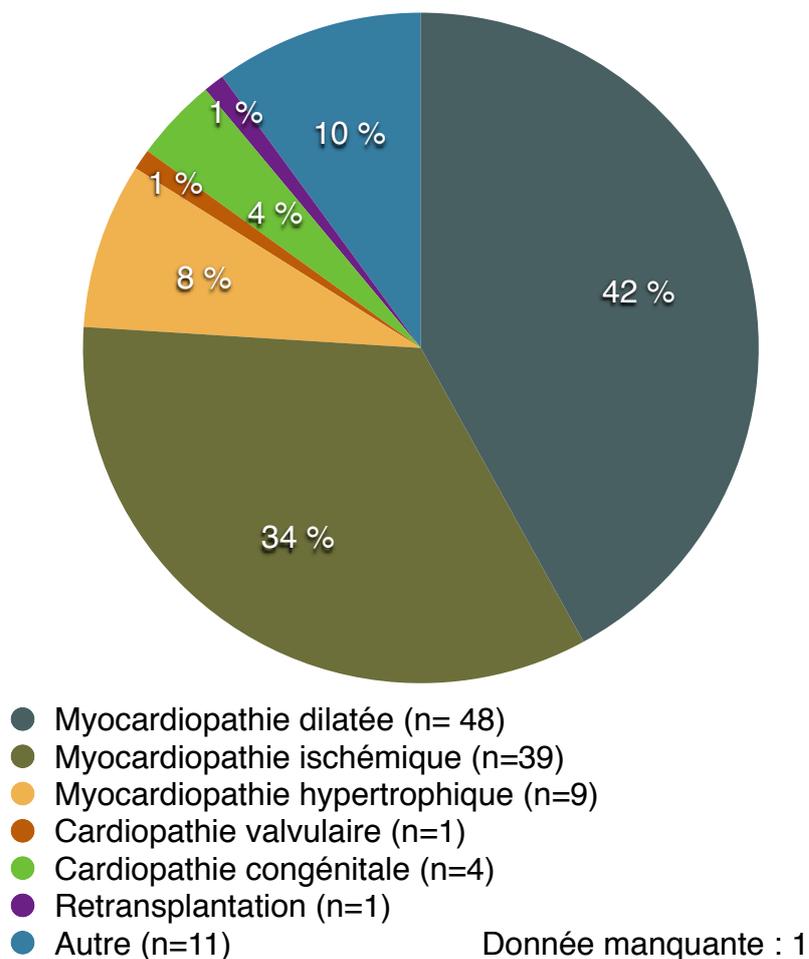
- **Indications de greffe (figure 16)**

Les deux causes principales sont les myocardiopathies dilatées et ischémiques.

Sur les 48 cas de cardiopathies dilatées, on dénombre :

- 34 cas de cardiopathies idiopathiques ou primitives ou pour lesquelles nous n'avons pas pu obtenir davantage d'information
- 8 cas de cardiopathies familiales (dont 2 laminopathies au minimum)
- 2 s'intégrant dans une maladie générale : maladie de Becker et sarcoïdose
- 3 causes toxiques (2 dans un contexte d'éthylisme sévère et 1 après radiothérapie et chimiothérapie d'une néoplasie mammaire)
- 1 séquelle de myocardite.

FIGURE 16 : Etiologies des cardiopathies conduisant à la greffe cardiaque



Dans les autres causes de cardiopathies (10% des cas), on dénombre 3 dysplasies arythmogènes du ventricule droit, 4 cardiopathies restrictives (dont une amylose), 2 non-compactions du ventricule gauche, une myocardite aiguë fulminante. Une greffe est survenue dans les suites d'une chirurgie valvulaire d'insuffisance mitrale (sidération post CEC chez un patient coronarien).

• ***Caractéristiques biologiques des receveurs***

Le **tableau 9** montre les différents paramètres biologiques recueillis.

L'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 40 ml/min) présente chez les patients a été étiquetée fonctionnelle par les néphrologues.

TABLEAU 9 : Caractéristiques biologiques des receveurs

	N = 114	(%)
Insuffisance rénale		
- hémofiltration	12	(10)
- DFG < 40 ml/min	8	(7)
- DFG ≥ 40 ml/min	56	(50)
- données manquantes	38	(33)
Infection en cours	14	(12)
- infection assistance longue durée	12	(10)
- PCR VHC +	36	(31)
- données manquantes		
Groupe ABO		
- A	55	(48)
- B	7	(6)
- AB	7	(6)
- O	43	(38)
- données manquantes	2	(2)
Ac anti HLA positifs en pré-transplantation	15	(13)
- données manquantes	24	(21)

DFG : débit de filtration glomérulaire, HLA : human leucocyte antigen, PCR VHC : polymerase chain reaction virus hépatite C

• **Caractéristiques hémodynamiques des receveurs**

Les caractéristiques hémodynamiques sont présentées dans les tableaux 10 et 11.

TABLEAU 10 : Données du cathétérisme cardiaque chez les receveurs

	N = 114	(%)
PAPS		
- > 50 mmHg	14	(12)
- données manquantes	24	(21)
Gradient trans-pulmonaire (PAPM - PAPO)		
- > 15	6	(5)
- données manquantes	49	(43)
Résistances pulmonaires vasculaires		
- > 5 UW	4	(3)
- données manquantes	36	(31)
Résistances pulmonaires vasculaires indexées		
- > 6 UW/m	14	(12)
- données manquantes	54	(47)

PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion, PAPM : pression artérielle pulmonaire moyenne,

PAPS : pression artérielle pulmonaire systolique,

10 patients avaient une assistance de courte durée (2 Impella®), 2 ECLS, 1 BCPIA, 6 données manquantes).

TABLEAU 11 : Caractéristiques hémodynamiques des receveurs

	N = 114	(%)
Lieu de prise en charge lors de l'inscription		
- à domicile	46	(40)
- en réanimation/USIC	28	(25)
- en service conventionnel	10	(9)
- données manquantes	30	(26)
Patient sous assistance		
- oui	35	(30)
- non	76	(67)
- données manquantes	3	(3)
Assistance de courte durée	10	(9)
Assistance de longue durée		
- LVAD (Heart Mate 2)	15	(13)
- biVAD (Thoratec)	10	(9)
Complications sous assistance longue durée		
- infection	12	
- hémorragie dont	7	
AVC hémorragique	1	
- AHAI	1	
- fissuration anévrisme aorte abdominale	1	
Présence d'amines		
- oui	33	(29)
- non	60	(53)
- données manquantes	4	(18)
Types d'amines		
- dobutamine	10	(9)
- norépinéphrine	3	(3)
- épinéphrine	1	(1)
- levosimondan	7	(6)
- dopamine	1	(1)
- non documenté	11	(10)
Présence d'une ventilation mécanique		
- oui	11	(10)
- non	72	(63)
- données manquantes	31	(27)

AHAI : Anémie Hémolytique Auto-Immune, AVC : accident vasculaire cérébral,
biVAD : assistance ventriculaire droite et gauche, LVAD : assistance
ventriculaire gauche, USIC : unité de soins intensifs cardiologiques

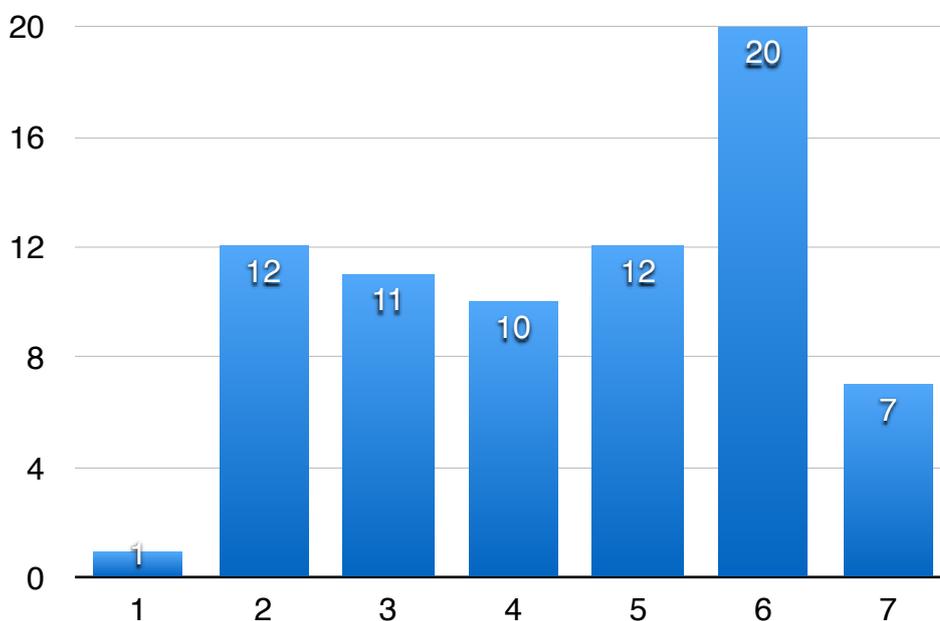
Tous les patients inscrits en SU1 sont hospitalisés dont 17 (81%) en réanimation ou en soins intensifs. 8 (38%) sont sous ventilation mécanique, 9 (42%) sont hémofiltrés, 4 (19%) ont une ECLS, 3 (14%) ont une assistance ventriculaire (BCPIA ou Impella®).

Sur les 7 patients inscrits en SU2, 4 sont hospitalisés dont 3 en réanimation ou en soins intensifs, 1 patient est hémofiltré.

- **Classification INTERMACS**

Elle a pu être établie de manière rétrospective pour l'ensemble des patients ayant été greffés à partir de 2009 et auparavant pour quelques patients, soit 64% des patients (**figure 12**).

FIGURE 12 : Nombre de patients en fonction de la classification INTERMACS



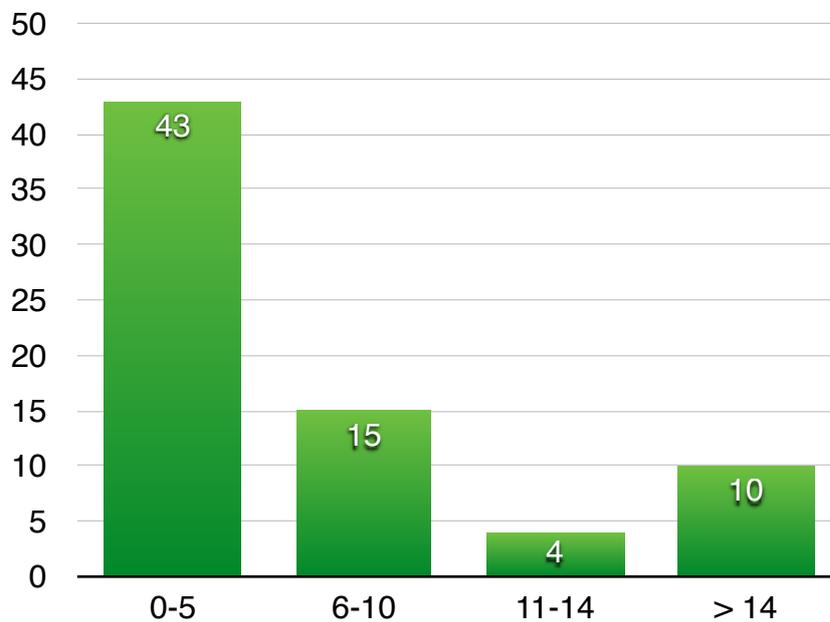
Données manquantes : 41 (36%)

- **Score IMPACT**

Il a pu être calculé de manière rétrospective pour tous les patients ayant été greffés à partir de 2009 et pour quelques patients auparavant soit pour 63% des patients (**figure 13**).

Le score IMPACT moyen est de 6,6 chez tous les patients. Il va de 0 à 21.

FIGURE 13 : Nombre de patients en fonction de la classification IMPACT



Données manquantes : 42 (37%)

5.1.3. Caractéristiques des greffons

Les données sont détaillées dans les **tableaux 12, 13, 14 et 15**. L'origine vasculaire du décès correspond soit à un AVC ischémique ou hémorragique (rupture d'anévrisme notamment).

TABLEAU 12 : Caractéristiques des donneurs

	N = 114	(%)
Age (années)	39,7	
- < 18 ans	3	(3)
- entre 18 et 60 ans	106	(93)
- > 60 ans	5	(4)
Sexe masculin	83	(73)
Indice de masse corporelle	24,8 +/- 8,3	
- différence de poids de plus de 30%	21	(18)
Facteurs de risque cardiovasculaire		
- diabète	3	(3)
- hypertension artérielle	15	(13)
- tabagisme	50	(44)
Arrêt cardio-respiratoire	14	(12)
No flow	4	(4)
- ≤ 5 minutes	1	
- > 5 minutes	1	
- durée inconnue	2	
Low flow	14	(12)
- ≤ 10 minutes	5	
- > 10 minutes	7	
- durée inconnue	2	
Présence d'amine		
- oui	88	(77)
- non	9	(9)
- données manquantes	17	(14)
Type d'amines		
- norépinéphrine	86	(75)
- épinéphrine	1	(1)
- dobutamine	0	
- données manquantes	1	(1)

Données continues exprimées en moyenne +/- écart-type

TABLEAU 13 : Causes de décès des donneurs

	N = 114	(%)
Traumatique	50	(43)
Vasculaire	59	(52)
Epilepsie	1	(1)
Anoxie	1	(1)
Méningite	1	(1)
Tumeur cérébrale	1	(1)
Tentative de suicide sans précision	1	(1)

TABLEAU 14 : Temps d'ischémie et cross match

	N = 114	(%)
Temps d'ischémie du greffon (minutes)	173,1	
- > 4 heures	15	(13)
- données manquantes	5	(5)
Cross match		
- positif	10	(9)
- négatif	91	(80)
- données manquantes	13	(11)

**TABLEAU 15 : Résultats des examens à visée cardiologique
réalisés chez le donneur**

	N = 114	(%)
Dosage de troponine (N x la norme) moyenne	14	
HVG > 13 mm sur l'ETT	14	(12)
- données manquantes	10	(9)
FEVG estimée à l'ETT		
- > 45%	106	(93)
- ≤ 45%	2	(2)
- données manquantes	7	(5)
Coronarographie réalisée	4	(4)
- si oui : lésion coronaire significative	0	

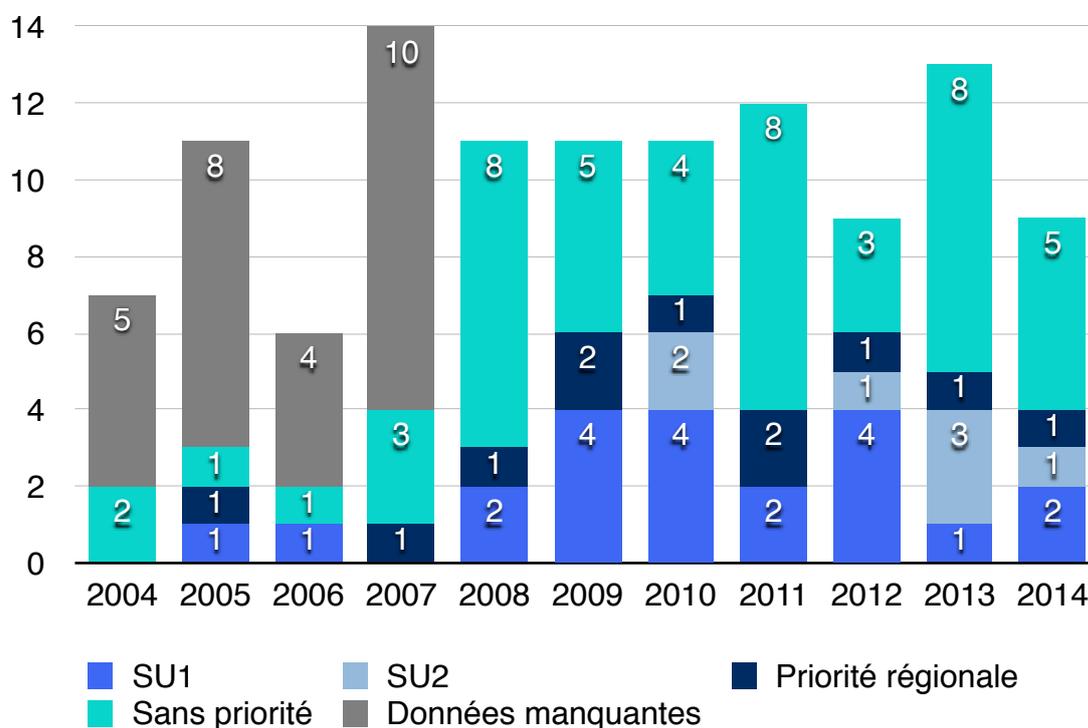
ETT : échocardiographie trans-thoracique, FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche

5.1.4. Mode d'attribution des greffons

Pour 27 patients (24%), nous n'avons pas pu déterminer le mode d'attribution du greffon (avant 2008 essentiellement). La **figure 19** illustre le nombre de patients en fonction du mode d'attribution du greffon selon l'année.

48 (42%) patients ont été transplantés sans priorité et 21 (18%) patients ont été transplantés dans le cadre d'une super-urgence de niveau 1, 7 (6%) en super-urgence de niveau 2, 11 (10%) en priorité régionale. Tous les patients inscrits en super-urgence de niveau 2 l'étaient à cause d'une infection de l'assistance bi ou mono-ventriculaire. Il n'y a pas eu de greffe dans le cadre d'une SU3.

FIGURE 19 : Nombre de greffes selon le mode d'attribution en fonction de l'année de greffe

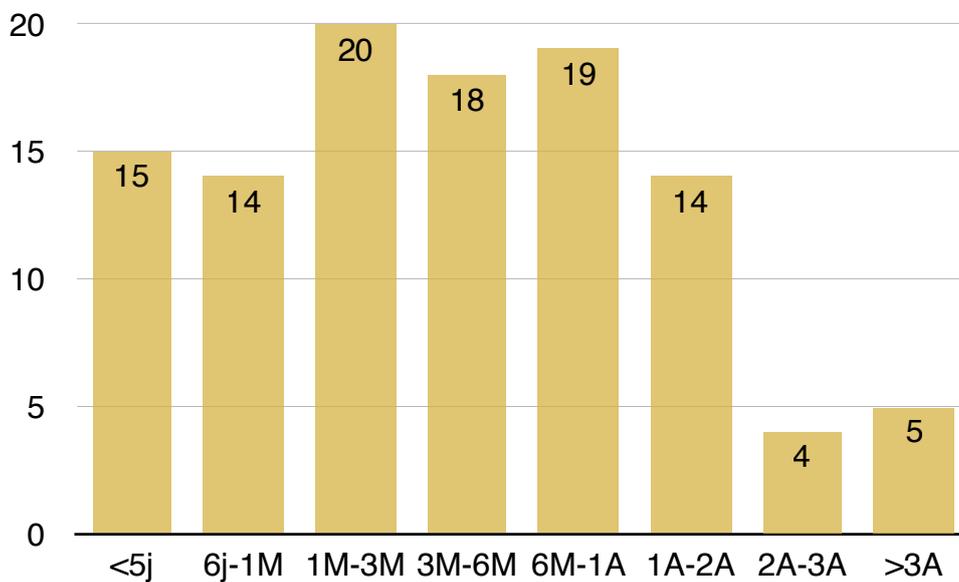


5.1.5. Durée d'attente

- **Durée d'attente globale**

La durée d'attente moyenne est de 8,7 mois. Vingt pour cent des patients ont attendu plus d'un an, 8% des patients plus de 2 ans (**figure 20**).

FIGURE 20 : Nombre de patients selon la durée d'attente



A = an, j = jours, M = mois

Le **tableau 16** présente la durée médiane d'attente ainsi que le premier et le troisième quartile dans la population globale.

La premier quartile, la médiane et le troisième quartile correspondent aux valeurs pour lesquelles respectivement 25%, 50% et 75% des patients ont une durée d'attente inférieure.

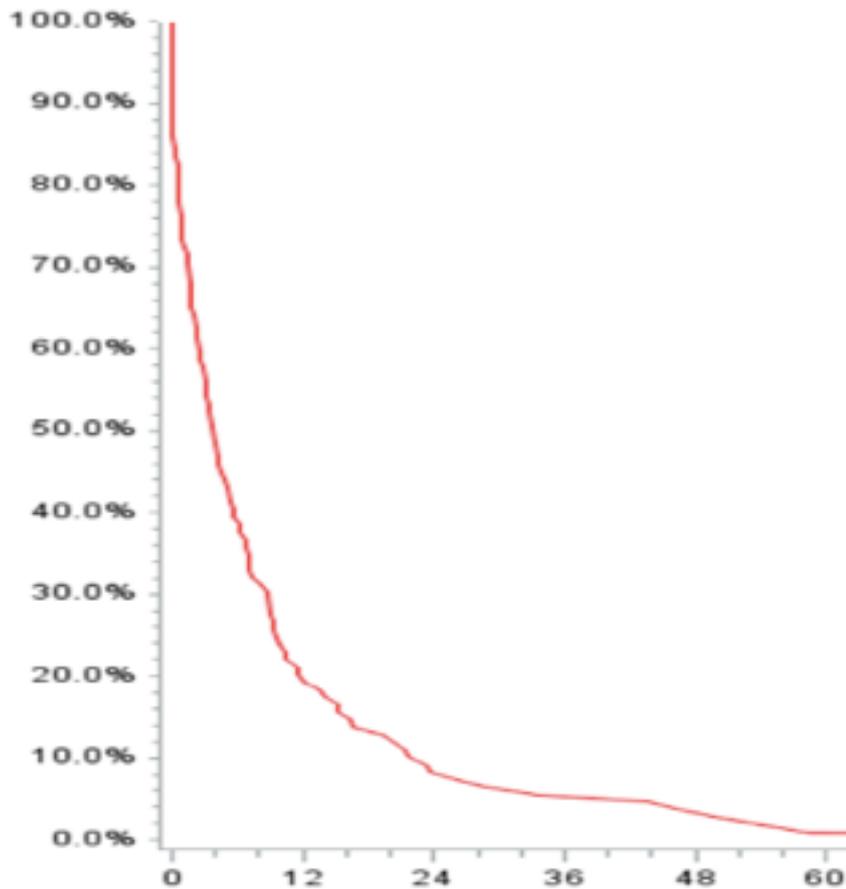
TABLEAU 16 : Durée d'attente sur liste de transplantation pour l'ensemble de la cohorte, exprimée en mois (intervalle de confiance à 95%)

N =	Premier quartile	Durée médiane d'attente	Troisième quartile	Données manquantes
114	0,9 (0,5-1,6)	4,0 (2,5-5,6)	9,7 (7,1-15,1)	5

La **figure 21** illustre la durée d'attente globale sur liste de transplantation.

FIGURE 21 : Durée d'attente globale (2004-2014)

Pourcentage de malades en attente d'une greffe en fonction de la durée en mois



• **Durée d'attente selon le mode d'attribution**

Le **tableau 17** et la **figure 22** illustrent la durée d'attente en fonction du mode d'attribution.

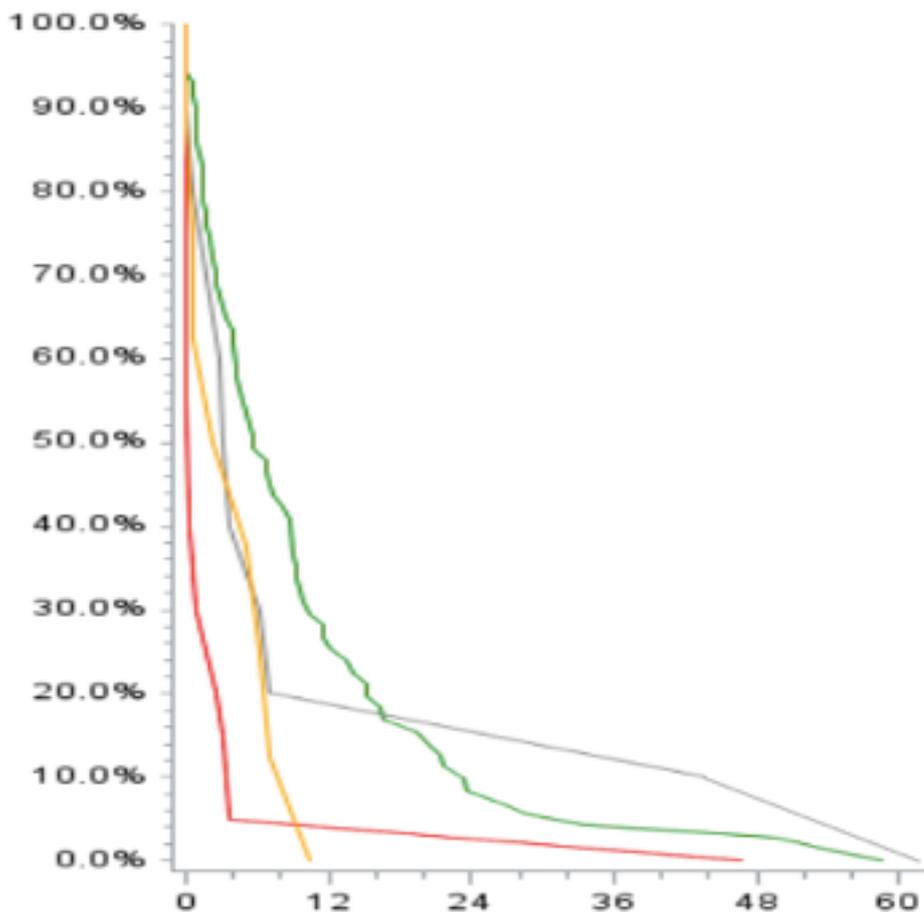
TABLEAU 17 : Durée d'attente selon le mode d'attribution, exprimée en mois (intervalle de confiance à 95%)

N = 114	Premier quartile	Durée médiane d'attente	Troisième quartile	Donnée manquante
SU1 N = 21	0 (0-0,1)	0,2 (0-1,6)	2,0 (0,2-3,7)	0
SU2 N = 7	0,6 (0,1-5,2)	2,4 (0,1-7,1)	6,7 (0,7-10,5)	0
Priorité régionale N = 11	1,7 (0-3,7)	3,7 (0-7,0)	7,0 (3,0-34,3)	1
Sans priorité N = 48	2,1 (1,1-3,3)	5,8 (4,0 - 9)	13,4 (9,3-19,5)	0

La durée d'attente est plus courte pour les patients sur liste de priorité que pour les autres ($p=0,001$, **figure 22**). Pour les SU1, elle est néanmoins supérieure à 4 jours car certains patients ont d'abord été inscrits sur liste nationale d'attente, sans priorité et ont secondairement été placé en super-urgence.

FIGURE 22 : Durée d'attente selon le mode d'attribution (2004-2014)

Pourcentage de malades en attente selon le mode d'attribution en fonction de la durée en mois



■ : non prioritaire
■ : priorité régionale

■ : super urgence de niveau 1
■ : super urgence de niveau 2

- **Durée d'attente selon le groupe sanguin**

La durée médiane d'attente selon le groupe sanguin est donnée dans le **tableau 18**.

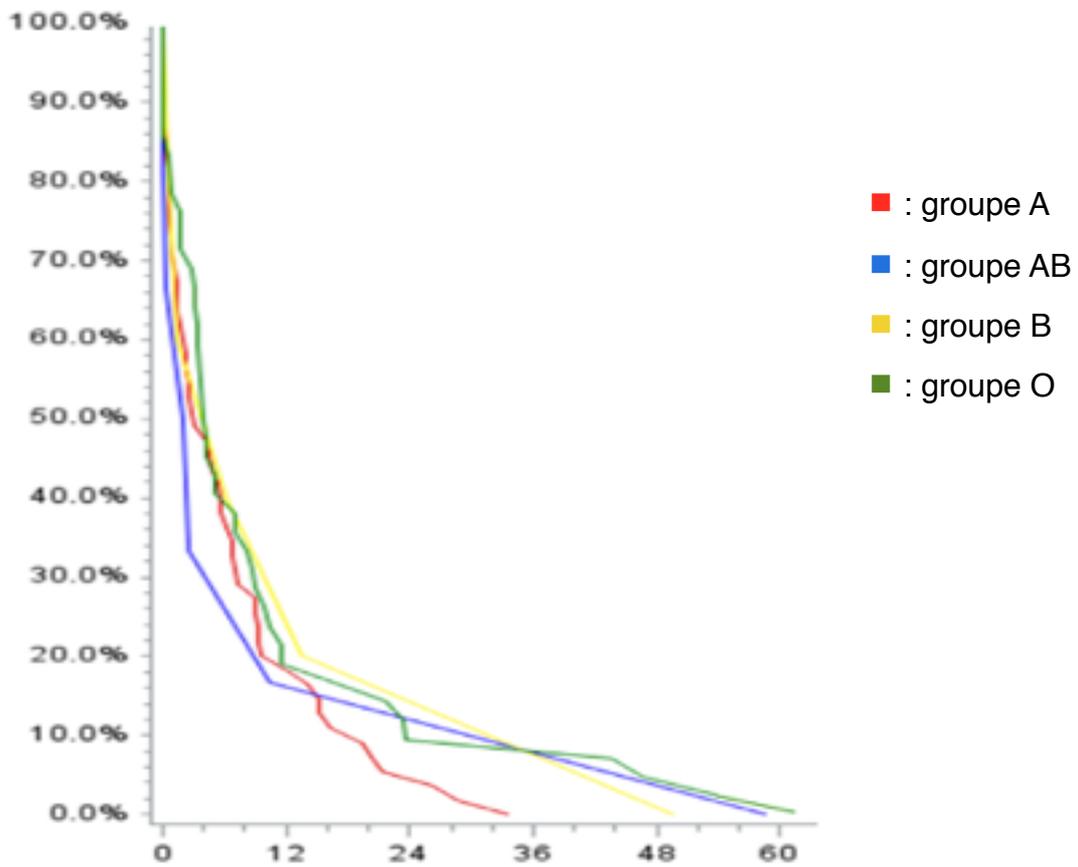
TABLEAU 18 : Durée d'attente selon les groupes sanguins, exprimée en mois (intervalle de confiance à 95%)

	Premier quartile	Durée médiane d'attente	Troisième quartile	Données manquantes
Groupe A N = 55	0,9 (0,2-1,5)	3,0 (1,5 - 6,2)	6,2 (9,3-15,6)	0
Groupe AB N = 7	0,2 (0-2,5)	2,3 (0-1782)	10 (0,2-58)	1
Groupe B N = 7	1,4 (0,7-13,4)	6,2 (0,7-49,5)	13,4 (0,7-49,5)	2
Groupe O N = 43	1,6 (0,1-3,3)	4,1 (3,2-7,1)	10,5 (7,0-23,2)	1

L'attente sur liste n'est significativement pas différente selon les groupes sanguins des receveurs (**figure 23**).

FIGURE 23 : Durée d'attente selon le groupe sanguin (2004-2014)

Pourcentage de malades en fonction du groupe sanguin selon la durée d'attente en mois ($p = 0,49$)



5.1.6. Survie et causes de décès

- **Survie globale**

La **figure 24** illustre la survie globale de la cohorte des greffés sur 10 ans. On dénombre au total 39 décès (**tableau 19**). Ils surviennent pour la majorité pendant la première année. En effet, 30 décès sont survenus pendant l'hospitalisation en réanimation.

FIGURE 24 : Survie globale du receveur après greffe cardiaque (2004-2014) avec intervalle de confiance à 95%

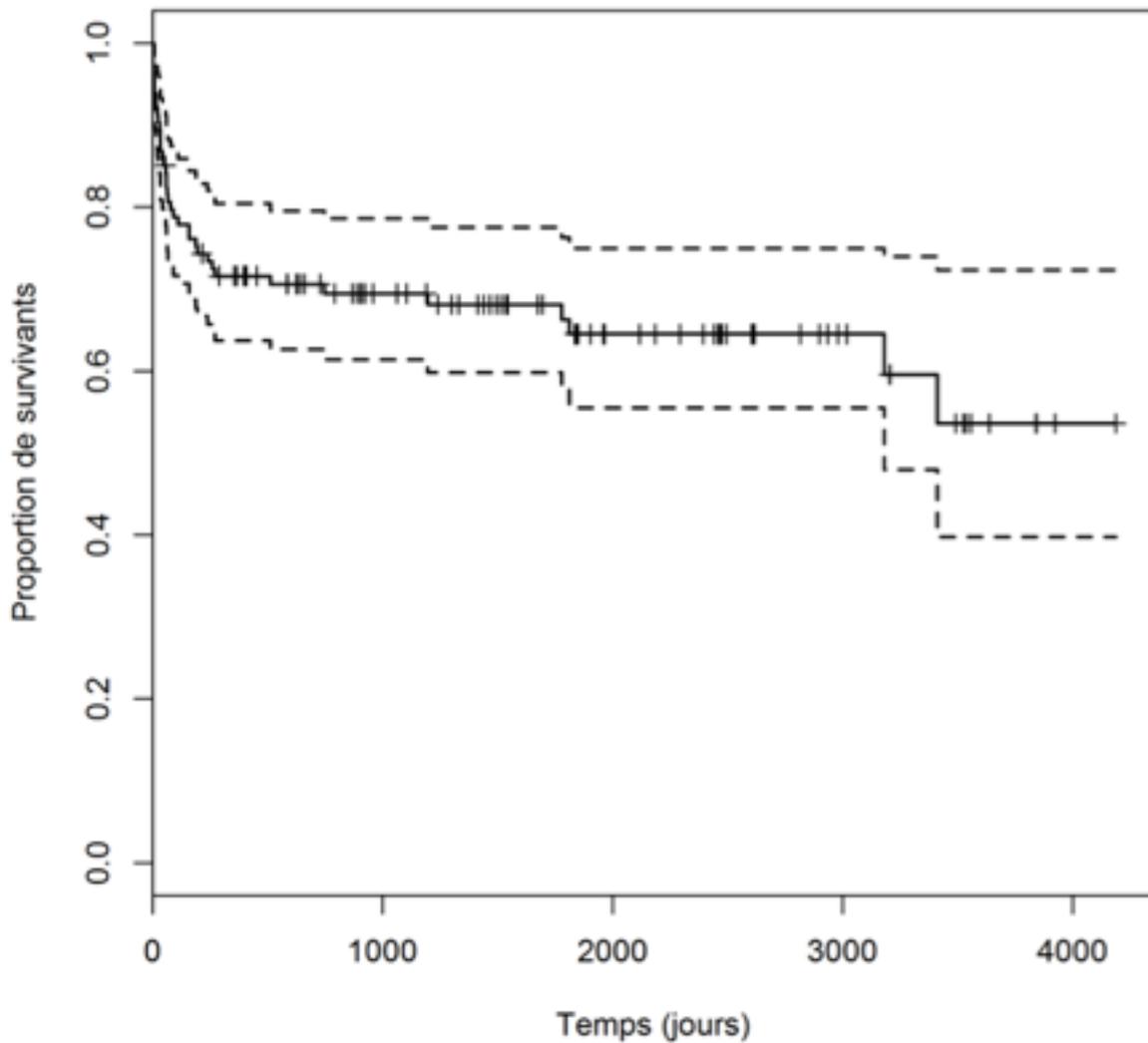


TABLEAU 19 : Survie à 1 mois, 3 mois, 1 an et 5 ans

Période de greffe	N, (%)	Survie à 1 mois	Survie à 3 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans
2004-2014	114 (100)	102 (90)	90 (79)	82 (72)	75 (66)

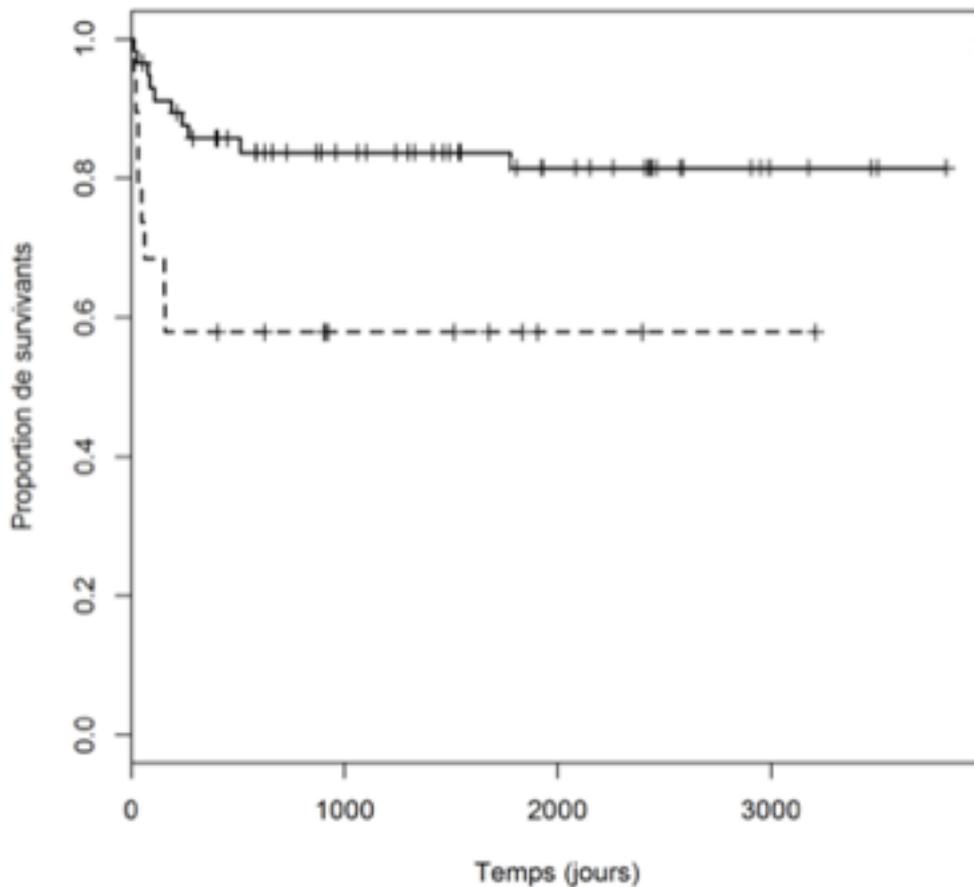
- **Survie selon le mode d'attribution des greffons**

La survie globale des patients inscrits en SU1 et en SU2 est de 57%, en priorité régionale de 64% et pour les patients non inscrits sur une liste de priorité de 85%. La totalité des décès est survenue pendant la période réanimatoire pour les patients inscrits en liste de super urgence (**tableau 20**). La **figure 25** illustre la différence de survie entre les patients greffés en SU1 et ceux sans priorité.

TABLEAU 20 : Nombre de décès selon le mode d'attribution des greffons

	SU1 N = 21	SU2 N = 7	Pr régionale N = 11	Autres N = 48
Décès, n (%)	9 (43)	3 (43)	4 (36)	7 (15)
Décès survenus en réanimation n (%)	9 (43)	2 (38)	3 (27)	3 (6)

FIGURE 25 : Survie chez les patients greffés en SU1 et ceux greffés sans priorité (p = 0,02)



- **Survie selon l'âge**

Pour les patients âgés de plus de 60 ans, le taux de survie est de 61% en réanimation et de 39% de manière globale (11 décès sur 18 patients dont 7 en réanimation), avec une différence statistiquement significative par rapport aux patients âgés de 60 ans ou moins ($p < 0,01$).

- **Survie selon le délai d'attente**

Parmi les 23 patients ayant attendu plus d'un an, le taux de survie à 1 an est de 78% et de 70% de manière globale (7 décès).

• **Causes de décès**

Les causes de décès sont résumées dans les **tableaux 21, 22 et 23**.

A trois mois, les deux causes principales de décès sont la cause infectieuse (dont un cas de grippe H1N1 et 3 aspergilloses invasives) et la défaillance primaire du greffon. Parmi les 3 AVC, 2 sont d'origine ischémique (le troisième n'a pas pu être étiqueté). On retrouve une inadéquation entre la morphologie du receveur (poids 50 kg, taille 169 cm, IMC 18) et du donneur (poids 70 kg, taille 170 cm, IMC 24) ayant créé un syndrome cave supérieur avec hypertension intra-crânienne et état de mal épileptique.

TABLEAU 21 : Causes de décès à 3 mois

	N=24	(%)
Infectieuse	7	(29)
Défaillance primaire du greffon	6	(25)
Défaillance du greffon non étiquetée	2	(9)
AVC	3	(12)
Autres :		
- défaillance multi-viscérale	2	(9)
- ischémie digestive	1	(4)
- pancréatite	1	(4)
- embolie pulmonaire	1	(4)
- taille du greffon trop importante	1	(4)

Entre 3 mois et un an, parmi les 3 décès sur problème infectieux, un était causé par une infection pulmonaire bactérienne associée à une infection à CMV. 6 décès surviennent pendant la période en réanimation et deux après la sortie du service de chirurgie (insuffisance rénale et pancréatite)

TABLEAU 22 : Causes de décès entre 3 mois et un an

	N = 8	(%)
Infectieuses	3	(38)
Défaillance multi-viscérale	2	(25)
Tamponnade	1	(12)
Pancréatite	1	(12)
AVC non étiqueté	1	(12)
Insuffisance rénale hyperkaliémique	1	(12)

Après un an, les décès sont surtout liés aux complications du traitement immunosuppresseur. Un patient a présenté une pneumopathie à métapneumovirus, surinfectée par pseudomonas aeruginosa et stenotrophomonas.

TABLEAU 23 : Causes de décès après un an

	N = 7	(%)
Choc cardiogénique	1	(14)
Néoplasique dont	3	(43)
- Cancer du poumon	1	(14)
- Tumeur cérébrale	1	(14)
- Cancer colique (embolie pulmonaire)	1	(14)
Infectieuses	2	(29)
Inconnue	1	(14)

5.1.7. Complications

- **Complications survenues en réanimation**

Les complications survenues en réanimation sont résumées dans le **tableau 24**.

Les complications les plus fréquentes sont la reprise hémostatique chirurgicale (le plus souvent pour une tamponnade) puis de l'infection.

Parmi les 48 patients hémofiltrés en réanimation, 41 (36%) ne l'étaient pas avant la chirurgie et 3 restent dialysés après la transplantation. Concernant ces 3 patients, 2 avaient un débit de filtration glomérulaire < 30mL/min avant la chirurgie et aucun n'était hémofiltré en pré-greffe.

TABLEAU 24 : Complications en réanimation

	N = 114	(%)
Défaillance primaire du greffon	27	(24)
Dysfonction du ventricule droit	16	(14)
Pose ECLS	24	(21)
Reprise hémostatique	47	(41)
dont tamponnade	40	(35)
Infection	37	(33)
Rejet aigu	2	(2)
Insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration		
- oui	48	(42)
- non	28	(25)
- données manquantes	38	(33)

- **Complications après la période de réanimation**

Les complications recueillies après la période de réanimation sont présentées dans les **tableaux 25 et 26**.

La plupart des rejets étaient d'origine cellulaire avec un grade 1B lorsqu'il a pu être identifié. Il y a eu 2 rejets humoraux seuls (sans rejet cellulaire associé).

Sur les 4 néoplasies extra-dermatologique, 3 ont mené au décès.

13 patients ont été traités pour une infection à CMV (sur PCR positive ou manifestations cliniques).

TABLEAU 25 : Complications à long terme

	N = 114	(%)
Insuffisance rénale		
- dialyse	8	(7)
- greffe rénale	4	(4)
Facteurs de risque cardiovasculaire		
- Apparition du diabète	2	(2)
- HTA nécessitant traitement antihypertenseur	46	(40)
- Dyslipidémie nécessitant traitement hypolipémiant	58	(50)
Néoplasie		
- cutanée	12	(11)
- autre dont	4	(4)
poumon	1	
col de l'utérus	1	
colon	1	
sinus piriforme	1	
Infection		
- CMV	13	(11)
- bactérienne	7	(6)
- zona	7	(6)
- liées aux soins	2	(2)
- agranulocytose fébrile	1	(1)
- parvovirus B19	1	(1)
- grippe	1	(1)
- myélite	1	(1)
- non documentée	1	(1)
Coronaropathie		
- plaques (MCG 1)	5	(4)
- sténose entre 50 et 70% hors tronc commun (MCG1)	2	(2)
- sténose stentée (MCG 2)	2	(2)
- infarctus du myocarde	1	(1)
Implantation de stimulateur cardiaque		
	0	

HTA : hypertension artérielle, MCG : maladie coronaire du greffon

TABLEAU 26 : Complications immunologiques

	N = 114	(%)
Rejet		
- traité par solumédrol	27	(24)
- traité par +/- Ig +/- rituximab +/- plasmaphérèse	4 8	(4) (7)
- humoral	27	(24)
- cellulaire		
Apparition de DSA positifs	20	(18)

DSA : Anticorps du receveur dirigés contre le greffon, Ig : immunoglobulines

5.2. Facteurs associés à la mortalité

• Etude des facteurs associés à la mortalité à un mois de la transplantation

L'analyse univariée retrouve différents facteurs associés à la mortalité (tableau 27) :

- concernant les caractéristiques du receveur : le poids élevé, l'IMC élevé, le taux de bilirubine et l'antécédent de cardiopathie congénitale
- le contexte de la greffe : hospitalisation en réanimation, présence d'une ventilation mécanique, d'amines.

TABLEAU 27 : Facteurs associés à la mortalité à 1 mois en analyse univariée (intervalle de confiance à 95%)

a) liés aux caractéristiques du receveur

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Poids du receveur	0,95	0,9-0,99	0,035
IMC du receveur	0,82	0,68-0,97	0,032
Origine congénitale de la cardiopathie	9,9	1,09-90,26	0,03
Bilirubinémie du receveur	1,05	1,02-1,09	0,02

b) liés au contexte de la greffe

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Présence d'amines avant la greffe chez le receveur	5,76	1,67-23,15	0,01
Présence d'une ventilation mécanique en pré-greffe	6,37	1,1-34,49	0,03
Hospitalisation en réanimation avant la greffe	11,96	1,8-235,9	0,03

c) liés aux complications post-greffe

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Présence d'une ECLS en post greffe	17,33	2,71-339,35	0,01
Dysfonction primaire du greffon	6,3	1,59-31,5	0,01

• **Etude des facteurs associés à la mortalité à un an de la transplantation**

Ils sont détaillés dans le tableau (**tableau 28**).

TABLEAU 28 : Facteurs associés à la mortalité à un an en analyse univariée (intervalle de confiance à 95%)

a) liés aux caractéristiques du receveur

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Présence d'un diabète chez le receveur	4,19	1,05-16,82	0,04
Clairance de la créatinine	0,97	0,95-0,99	0,01

b) liés au contexte de la greffe

	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
Greffe en super-urgence	3,82	1,34-11,37	0,01
Greffe en super urgence 1	3,27	1,07-9,97	0,04
Hospitalisation en réanimation avant la greffe	3,92	1,41-11,34	0,001
Présence d'amines avant la greffe chez le receveur	4,32	1,8-10,68	0,001
Présence d'une ventilation mécanique avant la greffe	7,25	1,93-31,08	0,004

c) liés aux complications de la greffe

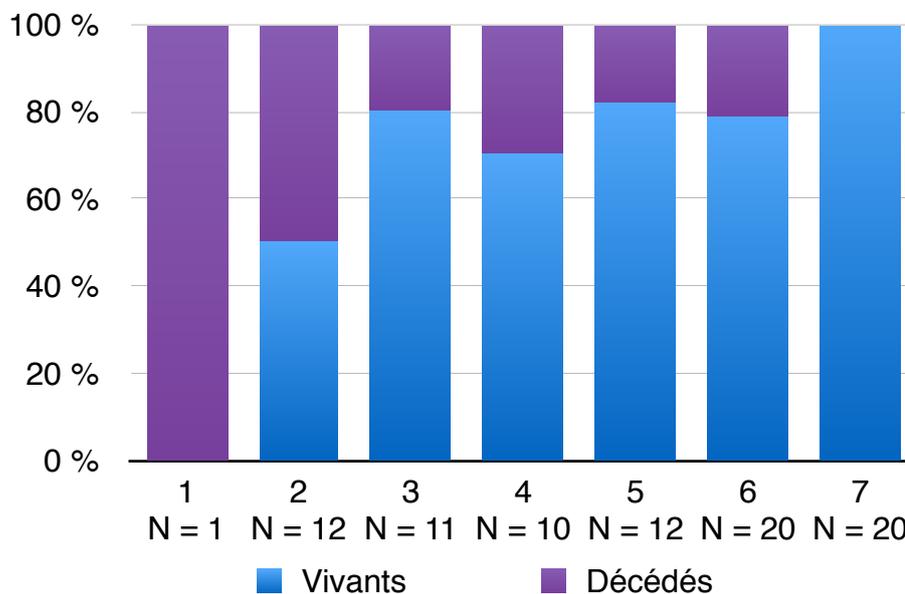
	Odds-ratio	Intervalle de confiance	p
ECLS en post-opératoire	4,14	1,43-12,5	0,001
Dysfonction primaire du greffon	4,36	1,6-12,42	0,004
Infection en post-opératoire	7,95	2,31-37,25	0,002
Hémofiltration en post-opératoire	14,81	2,75-275	0,01

5.3. Corrélation entre la classification INTERMACS, le score IMPACT et la mortalité globale

5.3.1 Classification INTERMACS

La proportion de patients vivants augmente avec la classe INTERMACS (figure 26).

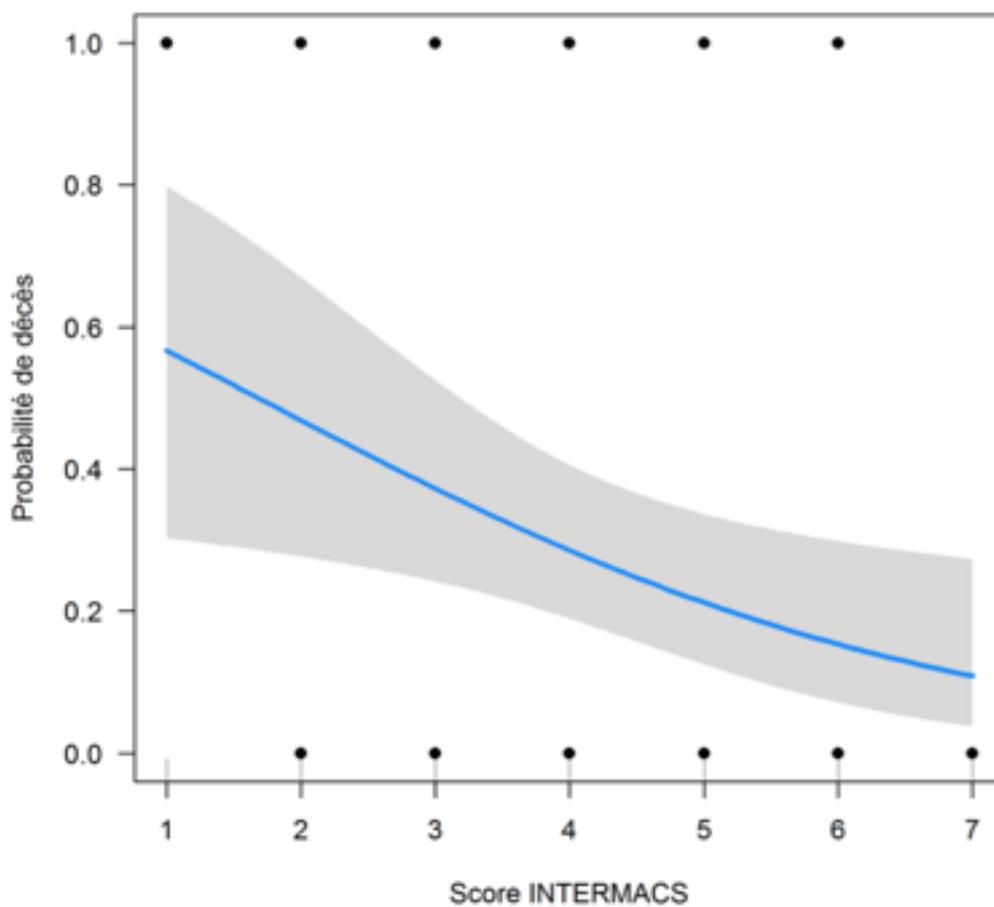
FIGURE 26 : Proportion de patients vivants ou décédés en fonction d'INTERMACS



La **figure 27** décrit la corrélation entre le score IMPACT et le risque de décès. Pour un point de la classification d'INTERMACS, le patient a 1,37 fois plus de chance de rester vivant que de mourir.

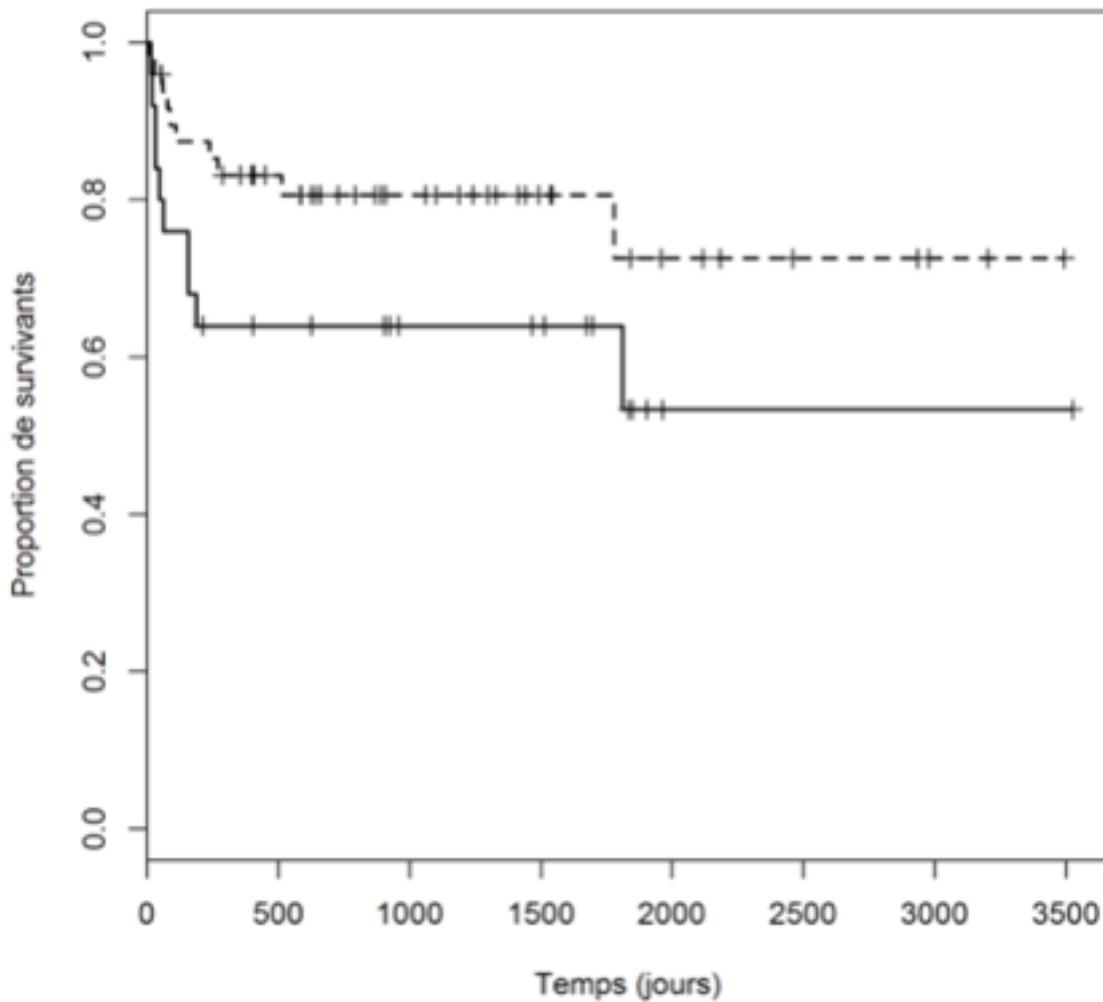
FIGURE 27 : Corrélation entre la classification INTERMACS et la probabilité de décès

Odds ratio (intervalle de confiance à 95%) : 0,67 (0,48-0,92) p =0,02



On note une différence de survie de 20% entre les patients avec INTERMACS < 4 et ceux ≥ 4 (figure 28).

FIGURE 28 : Survie selon les patients ayant une classe INTERMACS < 4 ou ≥ 4 (p = 0,08)



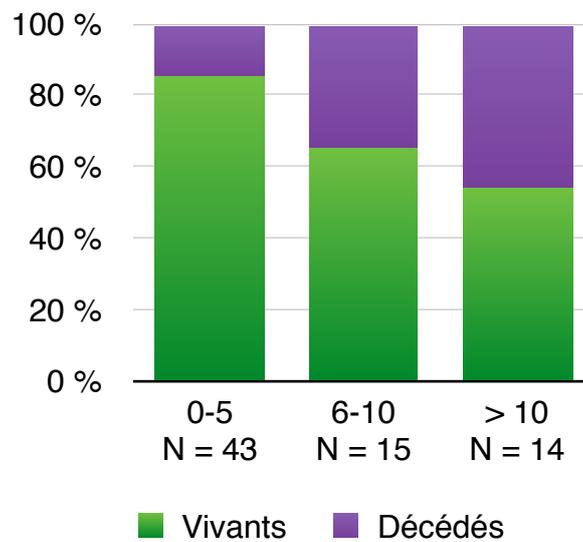
ligne continue : INTERMACS < 4

ligne en pointillés : INTERMACS ≥ 4

5.3.2. Score IMPACT

La proportion de patients vivants diminue avec un score IMPACT élevé (figure 29).

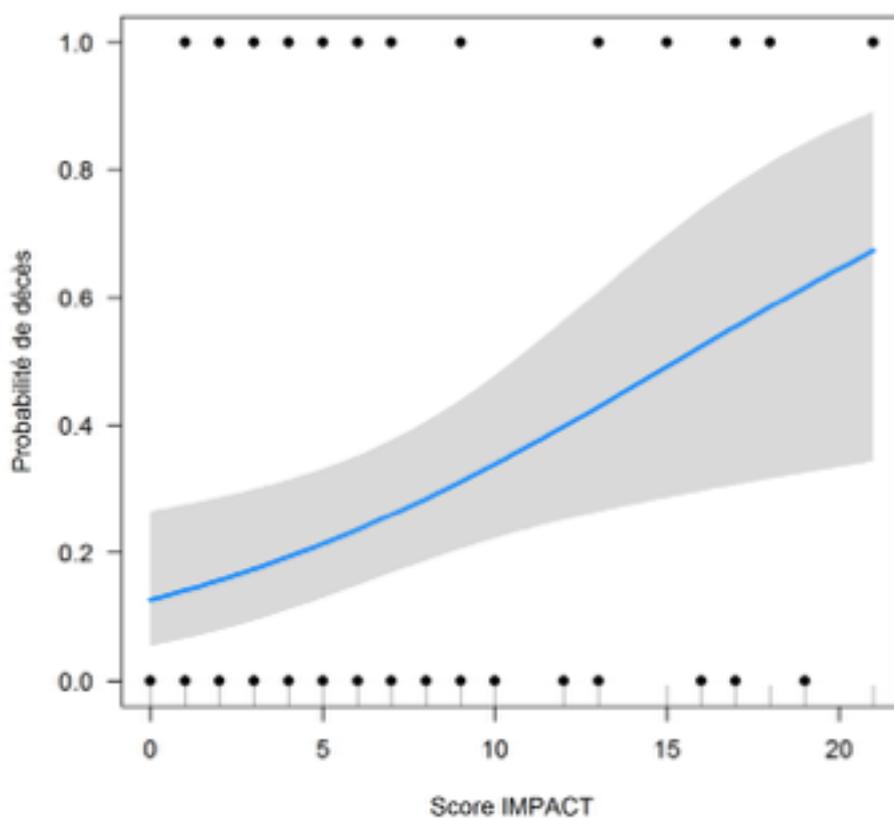
FIGURE 29 : Pourcentage de patients vivants ou décédés selon le score IMPACT



La **figure 30** illustre la corrélation entre le score IMPACT et le risque de décès. Pour un point du score IMPACT, le patient a 1,13 fois plus de risque de décéder que de rester vivant.

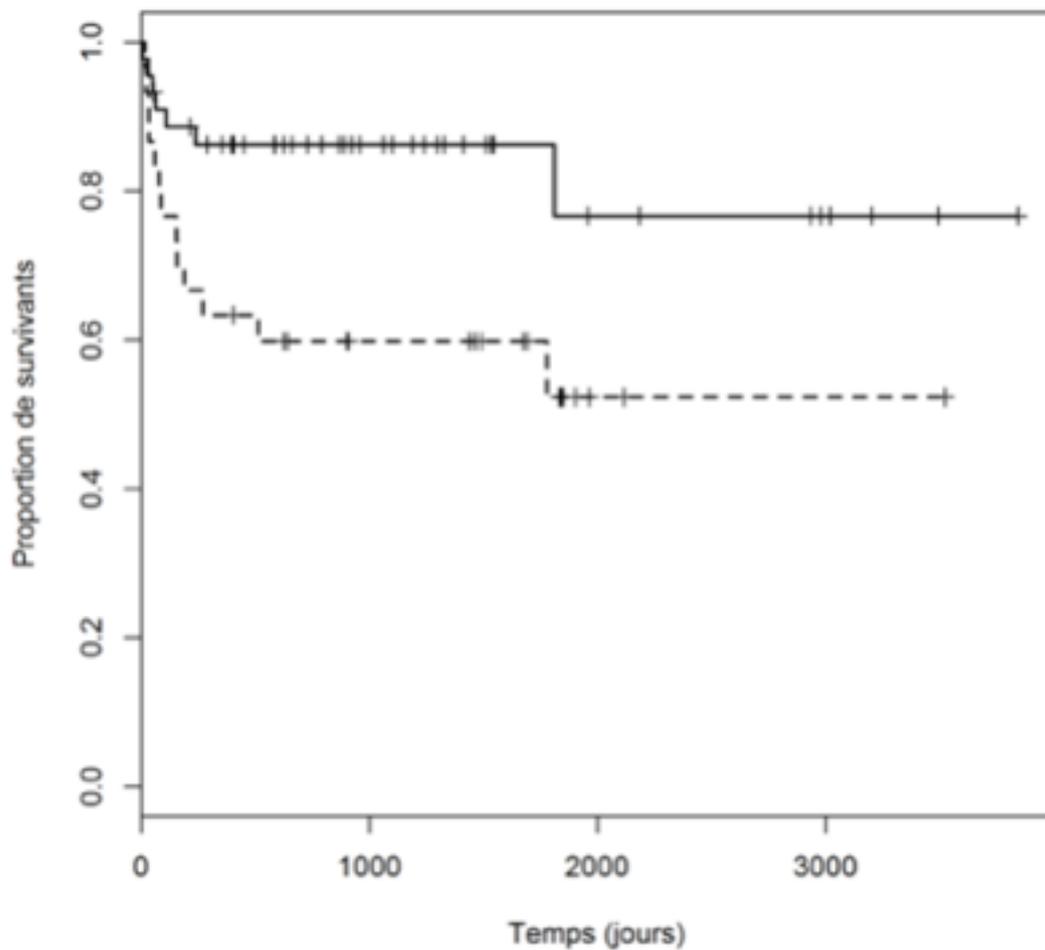
FIGURE 30 : Corrélation entre le score IMPACT et la probabilité de décès

Odds ratio (Intervalle de confiance 95%): 1.13 (1.03-1.25) p = 0.01



Les courbes de survie selon un score IMPACT supérieur ou inférieur à 5 soulignent la différence significative de mortalité globale entre les 2 groupes (figure 31).

FIGURE 31: Survie globale selon les patients ayant un score IMPACT ≤ 5 ou un score IMPACT > 5 (p = 0,016)



ligne continue : score IMPACT ≤ 5

ligne en pointillés : score IMPACT > 5

6. DISCUSSION

L'intérêt premier de cette étude est de décrire la cohorte de transplantés cardiaques dans notre centre sur les onze dernières années afin de comparer nos résultats avec ceux publiés par les registres de l'ISHLT [8, 81] et de l'Agence de la biomédecine [9].

Nous allons insister sur quelques résultats : les caractéristiques des greffons, la durée médiane d'attente et enfin la mortalité post greffe ainsi que les raisons de celle-ci.

Tout d'abord les greffons utilisés dans notre centre sont comparables en termes d'IMC, de sexe, de facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, diabète), de causes de décès et de durée d'ischémie par rapport à ceux utilisés dans les autres centres au niveau national.

Ensuite, si l'on s'intéresse aux durées médianes d'attente, la comparaison est délicate. En effet, elles dépendent des caractéristiques des patients inscrits (proportion de super-urgence), du nombre de greffons prélevés localement, de la politique de sélection des greffons par l'équipe de transplantation.

La durée médiane pour les patients inscrits sans priorité est de 5,8 mois dans notre cohorte contre 6,7 au niveau national. Il existe de grandes variations entre les équipes (1 mois à Limoges et à Paris-Bichat contre 11,8 mois à Toulouse).

Sur le plan national, les patients de groupe O inscrits sur liste attendent davantage que les patients des groupes A, AB et B (durée médiane d'attente respectives : 4,9 mois, 3,3 mois, 1,3 mois et 2,2 mois de 2008 à 2013).

Bien que la comparaison dans notre cohorte des durées d'attente selon le groupe sanguin ne soit pas statistiquement significative, on observe une tendance pour les patients du groupe O à attendre davantage que les patients

du groupe A (durée médiane d'attente de 4,1 mois pour les patients du groupe O contre 3,0 pour ceux du groupe A).

Enfin, si l'on s'intéresse à la mortalité, nous observons un taux de survie à un an de 72% dans notre cohorte de 114 patients. Il est de 76% entre 2009 et 2012 en France ce qui est comparable [8]. Il est en revanche plus élevé à l'échelle internationale pour la période 1982 à 2011 à 81% [9].

La différence de mortalité est nettement marquée dans notre cohorte pour les patients inscrits sur liste de super-urgence. En effet, le taux de survie à l'échelle nationale est nettement supérieur (74% contre 57% pour la SU1, 79% contre 57% pour la SU2).

Plusieurs éléments peuvent expliquer cette différence de mortalité.

Concernant la population des receveurs, elle est comparable à celle des registres ISHLT et de l'Agence de biomédecine en termes d'âge, d'IMC, de sexe, de tabagisme, d'antécédent néoplasique, d'étiologie de cardiopathie. En revanche en comparant les patients inscrits dans notre cohorte en SU1 avec les données publiées par l'Agence de biomédecine en 2013, on se rend compte que nos patients sont tous hospitalisés (20% des patients sont à domicile au moment de l'inscription sur liste de SU1 à l'échelle nationale) et le plus souvent en réanimation ou soins intensifs (81% contre 66%), plus souvent sous ventilation mécanique (38% contre 17%) et plus souvent sous hémofiltration (42% contre moins de 1%). Cela est également valable pour les patients inscrits en SU2 (plus souvent hospitalisés en réanimation ou soins intensifs) Ces différents éléments (ventilation mécanique, hémofiltration notamment) sont reconnus comme des facteurs pronostics importants et sont d'ailleurs pris en compte dans le score IMPACT [35, 82].

On en déduit donc qu'avant la greffe nos patients inscrits avec priorité semblent dans un état plus critique avec par conséquent un pronostic moins favorable.

Deuxièmement, le taux de complications en réanimation est plus important par rapport aux données américaines publiées [83]. On compte davantage de

patients hémofiltrés de novo (36% dans notre cohorte contre 8%), d'infections (au moins 33% contre 25% au sein du registre UNOS) et d'épanchement péricardique nécessitant un drainage (35% dans notre cohorte contre 10 %) [84, 85]. Il est néanmoins vrai que les indications de drainage péricardique et d'hémofiltration peuvent varier d'une équipe à l'autre et expliquer la différence de prévalence. Ces gestes techniques s'accompagnent d'une augmentation du risque infectieux chez ces patients immunodéprimés. De plus, une étude récente américaine s'appuyant sur les données du registre UNOS, met en exergue que les complications post-opératoires (rejet, infection, AVC, hémofiltration, nouvelle chirurgie) sont plus nombreuses dans les centres ayant un volume de greffe bas (< 14,5 transplantations cardiaques adultes/an) et ces patients présentant une complication ont une plus forte mortalité dans ces centres [83]. Le taux de survie est donc moins bon dans ces centres (3% de surmortalité à 1 an par rapport aux centres réalisant plus de 26,5 greffes/an).

Une sélection des receveurs différente et des équipes plus expérimentées peuvent être à l'origine des différences observées entre les centres.

Enfin un taux de complication plus élevé dans notre centre surtout pour les patients en urgence pourrait être expliqué par l'utilisation à forte dose de Thymoglobuline ®. En effet, les anticorps anti-thymocytaires entraînent une lyse lymphocytaire majeure et augmentent le risque infectieux. Son utilisation chez tous les patients pourrait expliquer le taux plus important d'infections. En effet, ils ne sont pas recommandés à titre systématique par l'ISHLT [19]. En 2013, en France, 30% des patients greffés cardiaques ne reçoivent pas d'anticorps anti-thymocytaires [8]. Par exemple, l'équipe de Rennes préfère l'utilisation d'anticorps anti IL-2 (basiliximab) en cas de greffe avec priorité, considéré comme des patients à plus haut risque infectieux [86].

La différence de mortalité observée peut donc être expliquée par des patients dans un état clinique plus grave et par un taux de complications post-opératoires plus élevé. Mais, les causes de décès dans notre cohorte sont

similaires à celles constatées par l'ISHLT : dysfonction du greffon, défaillance multi-viscérale et infection caractérisent la période post-opératoire [76].

Au-delà de la première année, on retrouve les complications liées au traitement immunosuppresseur (néoplasie, infection) ainsi que la maladie coronaire du greffon. Néanmoins, on observe davantage d'insuffisance rénale terminale. En effet, 7% des patients sont dialysés et 4% sont greffés rénaux dans notre cohorte alors qu'après 10 ans de transplantation, 5% des patients sont dialysés et 2% sont transplantés rénaux [9]. On peut l'expliquer par le fait qu'il existerait chez certains patients une néphropathie avant la greffe (17% de patients hémofiltrés ou ayant un DFG < 40 mL/min avant la transplantation) aggravée par l'utilisation des anti-calcineurines.

L'analyse univariée des facteurs associés à la mortalité corrobore les données de la littérature [9, 36, 87].

En effet, certaines caractéristiques du receveur (âge > 60 ans, poids et IMC élevés, dysfonction d'organe reflété par la diminution du DFG et une bilirubinémie élevée, origine congénitale de la cardiopathie) sont corrélées à une moins bonne survie. L'instabilité du patient (greffe en super-urgence 1, hospitalisation en réanimation, ventilation mécanique, présence d'amines) est également un élément majeur impactant le pronostic dans notre cohorte.

En revanche, certaines variables n'ont pas été retrouvées comme l'assistance de longue durée, l'antécédent de dialyse et de transplantation contrairement aux données publiées par l'ISHLT [9].

Le diabète apparaît comme un facteur associé à la mortalité à un an dans notre cohorte. Il n'est pas retrouvé dans la littérature.

Chez le donneur on ne retrouve pas de variable associée à la mortalité, probablement par manque de puissance. On souligne néanmoins que les deux patients ayant reçu un greffon avec une FEVG \leq 45% sont rapidement décédés en réanimation. Il a cependant été montré que l'âge élevé, un poids du donneur > 90 kilos, un temps de no-flow > 5 min, des doses élevées de catécholamines, un taux sérique de troponine élevé, une hypertrophie ventriculaire gauche > 13 mm et un temps d'ischémie > 4h étaient des facteurs de mauvais pronostic [8,

9, 19, 88, 89]. L'étude de Smits [90] parue en 2012 analyse différents paramètres concernant les cœurs proposés à la transplantation cardiaque et propose un score afin d'évaluer la qualité du cœur à prélever qui est corrélé avec la survie à 3 ans. Ce score pourrait avoir un intérêt chez les donneurs ayant un âge limite (60 ans) avec un score bas, qui pourraient donc être prélevés.

L'autre intérêt de notre étude est d'analyser la corrélation entre la classification INTERMACS, le score IMPACT et le taux de mortalité globale.

La classification INTERMACS se base sur l'état clinique des patients pour leur attribuer un rang de 1 à 7, selon leur gravité. Il paraît en effet logique que les patients les plus graves aient plus de risque de décéder que les autres. C'est ce que l'on retrouve dans notre cohorte et c'est aussi ce que retrouve l'équipe rennaise dans sa cohorte. Cette classification a également été étudiée chez les patients espagnols greffés en super urgence avec une différence de mortalité de 25% entre les patients INTERMACS 1 et INTERMACS 4 [32]. Chez un patient critique, il apparaît donc important de le stabiliser si cela est envisageable, avant de lui proposer une greffe. Ainsi on peut espérer améliorer la survie post-greffe, d'autant plus que le contexte pré-chirurgical (ventilation mécanique, amines) ressort comme un élément majeur de mauvais pronostic dans notre cohorte.

Dans notre cohorte, le score IMPACT est corrélé à la mortalité globale.

Cette corrélation a été également validée par l'ISHLT [36] sur presque 30 000 patients.

Nos patients ont en moyenne un score IMPACT qui se rapproche de cette cohorte internationale avec un odds-ratio superposable mais un intervalle de confiance plus important expliqué par la petite taille de notre cohorte.

Ce score a également été validé par le registre EUROTRANSPLANT pour les patients greffés en super-urgence qui n'étaient pas implantés d'une assistance longue durée [28].

L'étude rennaise n'a elle pas retrouvé de corrélation significative entre le score IMPACT et la mortalité dans leur cohorte [38]. Ils ont cependant exclus les patients implantés d'une assistance longue durée greffé en super-urgence 2 alors que certains de ces paramètres sont intégrés dans le score (infection, assistance longue durée hors HM2). D'autre part, le test statistique utilisé est différent (courbe ROC).

Quelle est l'implication dans la pratique clinique de ces 2 systèmes d'évaluation pronostique en pré-greffe ?

Etant corrélés au pronostic, le score IMPACT et la classification INTERMACS permettent d'estimer en pré-greffe le risque de décès pour un patient éligible à la transplantation cardiaque. Ils représentent alors un outil utile pour la décision médicale. De plus, leur calcul est aisé car ils prennent en compte des variables facilement accessibles en pratique quotidienne.

Pour le cardiologue qui suit un patient en insuffisance cardiaque NYHA 4, il est parfois difficile de cerner le moment où il faut l'adresser au centre de transplantation. A chaque classe INTERMACS, une attitude est suggérée : assistance en urgence, greffe en SU, inscription sur liste de greffe, surveillance... Cette classification peut aider à discerner la période où le patient en insuffisance cardiaque terminale doit être rapproché d'un centre expert voire inscrit sur liste de transplantation, avant que son état ne se dégrade.

En outre, ils pourraient aider à la création d'un score pour l'allocation des greffons cardiaques. Une étude menée par l'Agence de biomédecine est actuellement en cours.

Cependant, il ne faudrait pas conclure que seuls les patients ayant un score IMPACT faible et une classification INTERMACS > 3 doivent bénéficier d'une greffe. Un certain nombre de patients avec un score IMPACT élevé et une classification INTERMACS basse ont en effet été greffés avec un bon résultat. Les scores ne remplacent pas le jugement et l'expérience du clinicien.

Il est indispensable de mettre en perspective le score IMPACT avec l'ensemble des antécédents et de l'histoire clinique du patient.

Les limites de notre étude sont le caractère monocentrique et rétrospectif.

En effet, il a été difficile de retrouver les données concernant les patients greffés avant 2009. Certaines variables ne sont pas renseignées pour une quarantaine de patients. Le recueil n'était pas informatisé avant cette date et les données ne sont malheureusement pas exhaustives, avec une probabilité de sous-estimation des évènements, notamment en termes de complications tardives (rejet, infection, néoplasie). De plus nous ne disposons pas de la totalité des comptes-rendus des consultations ou hospitalisations pendant le suivi. Cependant, le biais d'information est non différentiel car il concerne tous les patients indépendamment de leurs caractéristiques de 2004 à 2008.

Le score IMPACT et la classification INTERMACS ont eux aussi été établis de manière rétrospective selon les données recueillies par une seule personne.

D'autre part, l'effectif étant de taille réduite, les analyses statistiques ont une faible puissance et certaines variables testées (PAPS > 50 mmHg, RVPi > 6 UW/m² par exemple) ne sont pas ressorties comme statistiquement associées à la mortalité. L'intervalle de confiance des odds-ratio est très important rendant leur interprétation délicate.

Du fait du manque de données et du faible nombre de patients, l'analyse des facteurs associés à la mortalité à 1 mois et à 1 an par régression logistique n'a pas pu être réalisée en multivariée.

7. CONCLUSION

Entre le 1er janvier 2004 et le 10 décembre 2014, 114 greffes cardiaques ont été réalisées dans notre centre

Les principales différences observées entre notre cohorte et la population des registres consultés sont un taux de survie inférieur particulièrement pour les patients greffés en super-urgence et un taux de complications notamment post opératoires immédiates plus importantes.

Les facteurs associés à la mortalité retrouvés dans l'analyse ont déjà été bien décrits dans la littérature. Ils concernent principalement le contexte de la greffe (greffe en super-urgence 1, amines avant la greffe, ventilation mécanique avant la greffe) et les complications post-opératoires (infection, insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration, dysfonction du greffon, ECLS).

La classification INTERMACS et le score IMPACT sont corrélés à la mortalité dans notre cohorte et peuvent donc présenter une utilité clinique dans notre centre.

Il serait souhaitable de cibler les patients à haut risque d'évolution péjorative et les inscrire sur liste de transplantation de manière plus précoce, avant que leur état ne se détériore quand cela est possible. Ces outils pourraient être une aide à la réflexion de l'équipe médicale lors de la discussion pour inscrire un patient sur liste de transplantation.

L'amélioration de nos résultats nécessite l'optimisation de la filière insuffisance cardiaque : orienter les patients de mauvais pronostic vers l'unité d'insuffisance cardiaque, discuter précocement du projet thérapeutique et le réévaluer en fonction de l'évolution clinique. Cela est conditionné par un travail en équipe entre cardiologues de ville et hospitaliers, réanimateur, anesthésiste et chirurgien.

En outre, une analyse des patients inscrits sur liste d'attente de transplantation dans notre centre pourrait compléter ce travail afin de mieux évaluer nos pratiques concernant les patients éligibles à une transplantation cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Delahaye F, De Gevigney G. Ann Cardiol Angéiol. 2001 ; 50 : 6-11 Rapport de l'ESC. Arch Cœur Vaiss. 2002 ; N° spécial II (février) : 5-53
2. Stewart S et al. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure; Eur J Heart Fail 2001;3:315-22
3. Gabet A, Lamarche-Vadel A, Chin F, Juillière Y, de Peretti C, Olié V. Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. Bull Epidemiol Hebd 2014;(21-22):386-94
4. De Peretti C, Pérel C, Tuppin P, Iliou MC, Juillière Y, Gabet A, et al. Prévalences et statut fonctionnel des cardiopathies ischémiques et de l'insuffisance cardiaque dans la population adulte en France : apports des enquêtes déclaratives « Handicap-Santé ». Bull Epidémiol Hebd. 2014; (9-10):172-81.
5. Jessup M, Banner N, Brozena S, et al. Optimal pharmacologic and non-pharmacologic management of cardiac transplant candidates: approaches to be considered prior to transplant evaluation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates – 2006. J Heart Lung Transplant. 2006;25:1003–1023
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787–1847.
7. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. S Afr Med J 1967;41:1271-4
8. Agence de la biomédecine. Greffe cardiaque; 2013, (<http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>)
9. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirtieth official

adult heart transplant report-2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:951-64.

10. Lietz K, Miller LW. Improved survival of patients with end-stage heart failure listed for heart transplantation: Analysis of organ procurement and transplantation network/U.S. united network of organ sharing data, 1990 to 2005. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1282-90.
11. Rana A, Gruessner A, Agopian VG, et al. Survival benefit of solid-organ transplant in the United States. *JAMA Surg* 2015;150:252
12. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R 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;25:1024-42.
13. Alraies MC, Eckman P. Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis* 2014;6:1120-8.
14. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. Pretransplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:170 –7
15. Klotz S, Deng MC, Hanafy D, et al. Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates—pretrans- plant evaluation and outcome after orthotopic heart transplantation. *Eur J Heart Fail* 2003;5:645–53
16. Jeevanandam V, Furukawa S, Prendergast TW, Todd BA, Eisen HJ, McClurken JB. Standard criteria for an acceptable donor heart are restricting heart transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1268–75
17. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al. Consensus conference report. Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor : cardiac recommendations. *Circulation* 2002;106:836-41.
18. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:15-20
19. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29: 914–956.
20. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010;122:173-83.

21. Dorent R, Cantrelle C, Jasseron C, et al. La greffe cardiaque en France. *Press Med* 2014; 43: 813–822
22. Dorent R, Epailly E, Sebbag L. The effect of graft allocation system on outcome in heart transplantation in France: has the time come to take calculated benefit into account? *J Heart Lung Transplant* 2011;30: 1299–300.
23. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95:2660-7.
24. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. *Am J Cardiol* 2003;92:1350-4.
25. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30:315-25.
26. Banner NR, Rogers CA, Bonser RS. Effect of heart transplantation on survival in ambulatory and decompensated heart failure. *Transplantation*. 2008 Dec 15; 86(11): 1515-22.
27. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33.
28. Smits JM, de Vries E, De Pauw M, et al. Is it time for a cardiac allocation score? first results from the eurotransplant pilot study on a survival benefit-based heart allocation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:873-80.
29. Goda A, Williams P, Mancini D, Lund LH. Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle Heart Failure Model (SHFM). *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:1236– 1243
30. Starling RC, Naka Y, Boyle AJ, et al. Results of the post-U.S. food and drug administration-approval study with a continuous flow left ventricular assist device as a bridge to heart transplantation: A prospective study using the INTERMACS (interagency registry for mechanically assisted circulatory support). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1890-8.
31. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:535-41.

32. Barge-Caballero E, Segovia-Cubero J, Almenar-Bonet L et al. Preoperative INTERMACS profiles determine postoperative outcomes in critically ill patients undergoing emergency heart transplantation : analysis of the Spanish National Heart Transplantation Registry. *Circ Heart Fail* 2013;6:763-72
33. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support : first annual report. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2008 Oct;27(10):1065–72.
34. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000 patient database. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2014 Jun;33(6):555–64
35. Weiss ES, Allen JG, Arnaoutakis GJ, George TJ, Russell SD, Shah AS, et al. Creation of a quantitative recipient risk index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT). *Ann Thorac Surg*. 2011; 92: 914–921; discussion 921–912.
36. Kilic A, Allen JG, Weiss ES. Validation of the united states-derived index for mortality prediction after cardiac transplantation (IMPACT) using international registry data. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:492-8.
37. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc Metal. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
38. Noly PE, Martin A, Anselmi A, Lelong B, et al. Les scores pronostiques de mortalité pré et postgreffe sont-ils adaptés à notre pratique ? Résultats d'une étude monocentrique concernant le score SHFM, IMPACT et la classification INTERMACS. *Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire* 2015 ; 19(1) : 44-52
39. Bustami RT, Ojo AO, Wolfe RA, Merion RM, Bennett WM, Mc Diarmid SV, et al. Immunosuppression and the risk of post-transplant malignancy among cadaveric first kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:87–93
40. Zuckermann A, Schulz U, Deuse T, et al. Thymoglobulin induction in heart transplantation: patient selection and implications for maintenance immunosuppression. *Transpl Int*. 2015 Mar;28(3):259-69
41. AFSSAPS. Résumé des Caractéristiques du Produit Néoral, disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0243738.htm>
42. AFSSAPS. Résumé des Caractéristiques du Produit Prograf, disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235253.htm>

43. AFSSAPS. Résumé des Caractéristiques du Produit Cellcept, disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227329.htm>
44. AFSSAPS. Résumé des caractéristiques du produit Certican, disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60298932&typedoc=R&ref=R0219148.htm>
45. Yerly P, Mach F, Kalangos A, et al. Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression. Rev Med Suisse. 2009; 5: 1214-1220.
46. Sommerer C, Giese T, Schmidt J, Meuer S, Zeier M. Ciclosporin A tapering monitored by NFAT- regulated gene expression: a new concept of individual immunosuppression. Transplantation. 2008; 85(1):15–21 15
47. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Steinbrüchel DA, Gluud C. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. Eur J Clin Pharmacol. 2010;66(12):1177–1187
48. Kobashigawa JA, Miller LW, Russell SD, et al. Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report. Am J Transplant 2006; 6:1377-86.
49. Lehmkuhl H, Livi U, Arizon J, et al. Results of a 12-month, multi-center, randomized trial of everolimus with reduced-exposure cyclosporine versus mycophenolate mofetil and standard-exposure cyclosporine in de novo cardiac transplantation recipients. J Heart Lung Transplant 2008;27(2S):S65.
50. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. N Engl J Med. 1995; 333 : 621-6277.
51. Keogh A, Macdonald P, Kaan A, et al. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. J Heart Lung Transplant. 2000; 19: 529-537
52. Schnoor M, Schafer T, Luhmann D, Sievers H H. Bicaval versus standard technique in orthotopic heart transplantation: a systematic review and meta-analysis. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2007; 134(5): 1322-1331

53. Iyer A, Kumarasinghe, Hicks M, et al. Primary graft failure after heart transplantation. *J Transplant* 2011 1;2011:175768
54. Dronavalli, V. B., Rogers, C. A., & Banner, N. R. (2015). Primary Cardiac Allograft Dysfunction-Validation of a Clinical Definition. *Transplantation*.
55. Kobashigawa, J., Zuckermann, A., Mac donald, P., Leprince, P., Esmailian, F., Luu, M., et al. (2014). Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 33(4), 327-340.
56. Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, Serrano-Fiz S, García-Montero C, Castedo E, Ugarte J, Alonso-Pulpón L. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation
57. S. F. Marasco, D. S. Esmore, J. Negri et al., “Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure,” *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 24, no. 12, pp. 2037–2042, 2005
58. Cosío Carmena MD, Gómez Bueno M, Almenar L, et al. Primary graft failure after heart transplantation: Characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1187-95.
59. Weis F, Beiras-Fernandez A, Kaczmarek I, et al. Levosimendan: a new therapeutic option in the treatment of primary graft dysfunction after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:501-4.
60. Taghavi S, Zuckermann A, Ankersmit J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation is superior to right ventricular assist device for acute right ventricular failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1644-9
61. Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, et al. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2010;362:1890-900.
62. Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, Kobashigawa J, Johnson FL, Starling RC, Murali S, Pauly DF, Baron H, Wohlgemuth JG, Woodward RN, Klingler TM, Walther D, Lal PG, Rosenberg S, Hunt S, CARGO Investigators: Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant* 2006, 6:150–160
63. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI et al. Revision of the 1990 Working Formulation for the Standardization of Nomenclature in the Diagnosis of Heart Rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710–20

64. Uber WE, Self SE, Van Bakel AB, Pereira NL. Acute antibody-mediated rejection following heart transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(9): 2064-2074.
65. 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; 30:252–269
66. Rabant M, Bruneval P, Duong Van Huyen JP. Anatomopathologie du rejet de greffe humoral en transplantation rénale et cardiaque. *Revue francophone des laboratoires*. Janv 2014 Volume 2014. No 458. Pages 41-49
67. Berry GJ, Angelini A, Burke MM, Bruneval P, Fishbein MC, Hammond E, et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30:601– 611
68. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy—2010. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. Vol 29 No 7, July 2010
69. Guihaire J, Flécher E, Chababanne C, et al. Maladie coronaire du greffon : une complication silencieuse après transplantation cardiaque. *Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire* 2014;18(1):33-42
70. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003;349:847-58.
71. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601–14.
72. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10:1889–1896
73. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004;77:1777–1782
74. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, Souillou JP. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft

recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet*. 1998;351:623–628

75. Robson R., Cecka J. M., Opelz G., Budde M., Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(12):2954–2960. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01125
76. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report--2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:1078-94.
77. Keogh A, Mac donald P, Kaan A, Aboyou C, Spratt P, Mundy J. Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*.
78. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Aug 30;357(9):885–96
79. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
80. Russell SD, Rogers JG, Milano CA, et al. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009;120:2352-7.
81. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-sixth official adult heart transplant report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007-22.
82. Lietz K, John R, Burke EA, et al. Pretransplant cachexia and morbid obesity are predictors of increased mortality after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72:277– 83
83. Grimm JC, Kilic A, Shah AS, et al. The influence of institutional volume on the incidence of complications and their effect on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jun 10. S1053-2498(15)01286-3.
84. Quin JA, Tauriainen MP, Huber LM, et al. Predictors of pericardial effusion after orthotopic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(5):979–83

85. Al-Dadah AS, Guthrie TJ, Pasque MK, Moon MR, Ewald GA, Moazami N. Clinical course and predictors of pericardial effusion following cardiac transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39:1589–1592
86. Noly PE, Martin A, Anselmi A, et al. Comparaison des résultats de la greffe cardiaque avec priorité à ceux de la greffe sans priorité au CHU de Rennes. *Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire* 2015 ; 19(2) : 77-88
87. Hong KN, Iribarne A, Worku B, et al. Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors. *Ann Thorac Surg* 2011;92:520-7
88. Wittwer T, Wahlers T. Marginal donor grafts in heart transplantation: Lessons learned from 25 years of experience. *Transpl Int.* 2008; 21:113–125
89. Vijay P, Scavo VA, Morelock RJ, Sharp TG, Brown JW. Donor cardiac troponin T: a marker to predict heart transplant rejection. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66:1934–9.
90. Smits JM, De Pauw M, de Vries E et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:387-97.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction. La transplantation cardiaque reste le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale. L'enjeu actuel est de cibler les patients ayant un mauvais pronostic sur liste d'attente avec une bonne survie en post-greffe.

L'étude a pour but de rapporter l'expérience de notre centre en transplantation cardiaque et d'étudier la reproductibilité de la classification INTERMACS et du score IMPACT.

Méthodes. Etude rétrospective monocentrique incluant les patients transplantés cardiaques adultes mono-organe. Description des caractéristiques des receveurs. Analyse des données de survie, des complications au cours du suivi. Recherche des facteurs prédictifs de mortalité. Analyse de la corrélation entre la classification INTERMACS et le score IMPACT et avec la mortalité.

Résultats. 114 patients ont été greffés de 2004 à 2014. Les 21 patients inscrits en super-urgence niveau 1 étaient tous hospitalisés avec 38% de patients sous ventilation mécanique, 42% sous hémofiltration. La survie globale à 1 mois était de 90%, à 1 an de 72% avec une surmortalité pour les patients inscrits sur liste de super-urgence (survie à un an de 57%). A 1 mois, les facteurs associés à la mortalité sont liés aux caractéristiques du receveur (poids, origine congénitale de la cardiopathie, taux de bilirubine), au contexte de la greffe (présence d'amines, d'une ventilation mécanique, d'une hospitalisation en réanimation avant la greffe) et aux complications post greffe. La classification INTERMACS et le score IMPACT sont corrélés à la mortalité avec respectivement un odds-ratio à 0,67 (0,48-0,92) $p=0,02$ et à 1,13 (1,03-1,25) $p=0,01$.

Conclusion. La cohorte bordelaise de greffés cardiaques a un taux de survie global comparable avec la moyenne nationale, avec une surmortalité nette pour les patients inscrits sur liste de super-urgence. Ces derniers sont dans un état plus critique. La classification INTERMACS et le score IMPACT peuvent être une aide à la réflexion de l'équipe médicale.