



HAL
open science

Épidémiologie et facteurs de risque des infections en post opératoire de transplantation cardiaque

Romain Pasqualotto

► **To cite this version:**

Romain Pasqualotto. Épidémiologie et facteurs de risque des infections en post opératoire de transplantation cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01791768

HAL Id: dumas-01791768

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01791768>

Submitted on 14 May 2018

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE
BASTARAUD

ANNEE : 2017

N° 2017ANTI0248

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SPECIALITE : Anesthésie – Réanimation

PAR

Mr PASQUALOTTO Romain

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

10 mai 2017

à la Pitié Salpêtrière

**Epidémiologie et facteurs de risque des infections en
post opératoire de transplantation cardiaque**

Composition du jury :

Professeur Julien AMOUR
Docteur Charles VIDAL
Professeur Louis PUYBASSET
Professeur Michel CARLES
Docteur Vincent DEGOS

Président du jury
Directeur de thèse

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE
BASTARAUD

ANNEE : 2017

**DIPLOME
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(D.E.S.) DE BIOLOGIE MEDICALE**

qui, conformément aux dispositions du
Décret n°90-810 du 10 septembre 1990 (Article 11, 5)
tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE PRESENTE
ET SOUTENUE**

LE 10 MAI 2017

PAR

Pasqualotto Romain

Titre de la thèse

**Epidémiologie et facteurs de risque des infections en post
opératoire de transplantation cardiaque**

JURY

Président :

Professeur Julien Amour

Membres :

Professeur Louis Puybasset

Professeur Michel Carles

Docteur Vincent Degos

Docteur Charles Vidal

REMERCIEMENTS

Au Professeur Julien AMOUR, qui me fait l'honneur de présider ce jury, pour son encadrement de rigueur, son enseignement de qualité et l'autonomie offerte lors de ce semestre m'ayant permis la plus grande progression en anesthésie et réanimation.

Au Docteur Charles VIDAL, mon directeur de thèse, qui m'a offert la possibilité de réaliser cette étude à ses côtés. Son expérience remarquable en anesthésie-réanimation, sa disponibilité malgré les milliers de kilomètres, ses corrections et ses conseils pointilleux m'ont été de la plus grande aide pour la réalisation de ce travail.

Au Professeur Louis PUYBASSET, pour son accueil au sein du département d'anesthésie-réanimation de la Pitié-Salpêtrière, sa disponibilité et de permettre aux internes de s'intégrer pleinement au sein des équipes médicales des différents secteurs, afin que leur passage à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière soit le plus bénéfique possible.

Au Professeur Michel CARLES, qui me fait l'honneur d'apporter son expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Au Docteur Vincent DEGOS, pour m'avoir offert un enseignement de qualité en neuro-réanimation, donné envi de poursuivre mon post internat avec la grande famille de « Babinski » et de m'accorder sa confiance pour les années à venir.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales de Pointe-à-Pitre, la Meynard, la Pitié Salpêtrière, l'HEGP et Armand Trousseau.

Aux médecins anesthésistes réanimateurs, infirmiers anesthésistes qui m'ont transmis leur savoir au cours de mon cursus.

A Angèle, qui m'a été de la plus grande aide pour le recueil des dossiers pour la réalisation de ce travail.

A mes cointernes

A mes co-internes d'anesthésie réanimation de l'HEGP ou plutôt la « Team COIN » qui m'ont permis de réaliser un semestre inoubliable et dont certains sont devenus de véritables amis : Kékounito, Coinhouz, Rozi, Juju et Guiguito.

A Cyril, toujours présent après une session « recueil de données » pour une séance de « culturisme à Ledru » rythmé aux champs des sirènes et « Guilhem LE THUG » pour un semestre inoubliable entre rooftop et slow motion.

A mes super copines et meilleures co-internes de la Pitié, Agathe et Marion qui m'ont accueillis dans la vie parisienne, fait découvrir les tonus et soutenue durant ces semestres enrichissants, que je rejoins pour la suite de l'aventure.

A tout mes co-internes Parisiens et Antillais du bloc et de la réanimation ; Anna, Mathilde, Ludivine, Margot, Chrichri, Karim, Oliv' et bien d'autres.

A mes deux premiers externes de réanimation antillais, Roro et Nono, à l'avenir prometteur.

A mes amis

A mon ami et meilleur partenaire d'externat, pour toutes ces heures à réviser à tes cotés toujours dans la joie et la bonne humeur tout en organisant ces soirées légendaires et inoubliables du VVV. Si je suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à toi.

A mon CouzkiCouz, pour nos fous rire, ton amitié indatable et persistante malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent.

A mon Jeffouille, mon ami avec qui nous avons partager et vécu ce long parcours difficile depuis nos premiers pats au Parc Impérial.

A Flo, mon ami, mon colloc' et copilote de vie durant ces années aux Antilles, merci pour ton écoute, ton soutien et le partage des premières galères.

A ma grande famille Niçoise-Antillaise ; Dany (médecin surfeur à l'ascendant snowboarder), Po (mon ophtalmo' préférée toujours disponible pour la réalisation d'un petit FO en réa), Amby (La Super Gynéco), Jeanbix (les radiologues sont-ils des médecins ?), Marion et Jojo (le couple de fraîcheur exotique), Titi (el soumarino), Francky Sunshine et Camille, Marie et Guelith (les meilleurs colocs) et les deux petits nouveaux Hugo et Thelma (la famille s'agrandit).

A ma famille

A mes grands parents maternel, pour leur exemples de vie, leur gentillesse et leur grande sagesse.

A mes grands parents paternels, et particulièrement mamie Laure pour son soutien inconditionnel durant toute ces études et à la quantité de cierges déposé à Notre Dame De Laghet.

A la plus merveilleuse maman, pour m'avoir permis de devenir celui que je suis aujourd'hui, pour m'avoir tant soutenue dans les moments les plus difficiles et accompagné pendant ces longues années d'études de la plus belle manière qui soit.

A mon père, merci de m'avoir toujours encouragé et fait confiance, d'avoir respecté ces milliers d'heures d'études dont la grande majorité réalisées à tes cotés.

A mon frère, malgré nos différents chemins professionnel nous avons une grande ressemblance de cœur et notre lien est indestructible.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines et particulièrement à ma marraine Romana, pour, ces soins et sa maîtrise en médecine chinoise qui m'ont été d'une grande aide avant chaque examen important.

A Anne-lise, la femme de ma vie, un petit bout de femme avec des supers pouvoirs lui permettant de réaliser des miracles comme sauver des vies. Merci pour ton amour, ta présence, ton écoute, ta patience mais surtout merci de m'offrir le plus cadeau qu'un homme puisse recevoir dans une vie ; notre futur petit garçon.

(Trois petits points, Trois petits cœurs et Trois cheesburgers)

Merci pour tout, Je t'aime.

ALR

Le Président de l'Université des Antilles : Jacky NARAYANINSAMY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28

André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Vincent MOLINIE	Anatomopathologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 50
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers <i>(Suite)</i>	
Philippe DABADIE	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 96 89 11 82
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Régis DUVAUFERRIER	Radiologie et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Guillaume THIERY	Réanimation CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES Tel : 05 90 89 17 74
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20

Michel DEBANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55

Professeurs Associés de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE

	Tel : 05 94 39 77 37
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BANCEL Paul	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : Tél. : 0590 89 14 60
BORJA DE MOZOTA Daphné	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 0590 89 19 89
DARCHE Louis	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de Martinique Tél. : 0596 55
DE RIVOYRE Benoit	Ophtalmologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50
DEBBAGH Hassan	Chirurgie thoracique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 71
DOURNON Nathalie	Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10
GALLI-DARCHE Paola	Neurologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux
(Suite)

GHASSANI Ali	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89
JACQUES-ROUSSEAU Natacha	Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 11 82
MARY Julia	Rhumatologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 52
MOINET Florence	Rhumatologie-médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72

MOUREAUX Clément	Urologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95
NABET Cécile	Parasitologie et Mycologie CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne Tél. : 0594 39 53 59
PARIS Eric	Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 40
SAJIN Ana Maria	Psychiatrie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
SEVERYNS Mathieu	Chirurgie orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 28

Chefs de Clinique des Universités –Médecine Générale

CARRERE Philippe	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet Tél. : 0690 99 99 11
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de Martinique / Cabinet
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet
MOUNSAMY Josué	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre /Cabinet

Professeurs EMERITES	
CHARLES-NICOLAS Aimé	Psychiatrie Adulte
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE - France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Bernard CARME	Parasitologie

Résumé

Introduction : L'induction d'une immunosuppression expose le transplanté cardiaque à la survenue d'infections post-opératoires augmentant la morbi-mortalité de ces patients. L'objectif de ce travail est de faire une analyse épidémiologique des infections post-opératoires des transplantés cardiaques du service et d'en déterminer les facteurs de risque.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique menée au sein de l'institut de cardiologie du GH Pitié-Salpêtrière. Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque orthotopique (TCO) entre le 01/01/2014 et le 31/12/15 ont été inclus. Toutes les infections post-opératoires symptomatiques ayant conduit à l'administration d'un traitement anti-infectieux durant la période intrahospitalière ont été répertoriées. Les facteurs de risque d'infection post-opératoire étaient déterminés par un modèle de Cox en analyse uni puis en multivariée. Les données sont exprimées en OR [IC95%]. $p < 0,05$ était nécessaire pour rejeter l'hypothèse nulle.

Résultats : Durant la période d'inclusion, 175 patients ont bénéficié d'une TCO. Pour 119 d'entre eux, 233 épisodes infectieux ont été diagnostiqués touchant 68% des patients. Les infections les plus fréquentes étaient les pneumonies (89) et les infections du triangle de Scarpa (60). Les facteurs de risque en analyse multivariée étaient la présence d'une ECMO veino-artérielle (VA) en période pré-opératoire (OR : 1,16 [IC95 :1,00-1,35], $p=0,04$) et en post-opératoire (OR : 1,28 [IC95 :1,10-1,48], $p < 0,01$), la transfusion sanguine > 2 culots globulaires (CGR) en post-opératoire (OR : 1,21 [IC95: 1.05-1.39], $p < 0,01$). Les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) n'étaient pas associés à une majoration du risque infectieux. Les durées de ventilation mécanique, durée de sevrage de l'ECMO VA et du séjour en réanimation étaient significativement plus importantes chez les transplantés infectés. L'incidence des rejets à 1 an était identique. La mortalité à 1 an tendait à être supérieure sans atteindre le seuil de significativité sur cet effectif, 7% vs 15%, OR 2.9 (0.8-10.3) $p=0.15$).

Conclusion : La survenue d'une infection bactérienne post-opératoire est fréquente, principalement pulmonaire ou sur les sites de canulation de l'ECMO VA. Le recours à l'ECMO VA en péri opératoire ainsi que la transfusion sanguine de culots globulaires en post-opératoire augmentent le risque de survenue de complications infectieuses et prolonge les durées d'hospitalisation en réanimation. Le traitement préventif du rejet humoral chez le transplanté hyperimmunisé n'influence pas la survenue d'infection bactérienne. Sur ce collectif, la mortalité n'est pas significativement accrue.

MOTS CLES: TRANSPLANTATION CARDIAQUE, INFECTION POST-OPERATOIRE, ECMO VEINO-ARTERIELLE, TRANSFUSION

ABSTRACT

Introduction

Immunosuppressive therapy used after heart transplantation predispose recipients to post-operative infection and is associated with potential worse outcomes. The objective of this study was to investigate the epidemiology and the risk factors of post-operative infection in recipients benefiting of heart transplantation.

Material and Methods:

We investigated all patients underwent heart transplantation between January 2014 and December 2015. All the post-operative infections occurring during hospitalization were recorded. The « infected » and « non-infected » patients were compared by Wilcoxon or Fisher tests. A test of Log Rank and a Cox model was used for univariate and multivariate analysis.

Results

At all, 175 recipients were retrospectively investigated and 233 post-operative infections occurred in 119 patients (68% of the recipients). Main infections were pneumonias (89) and infections of inguinal cannulation site (60) after veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO). In multivariate analysis, risk factors of post-operative infection were VA ECMO before transplantation (OR: 1,16 [IC95 :1,00-1,35], p=0,04) and after transplantation (OR : 1,28 [IC95 :1,10-1,48], p < 0,01), blood transfusion > 2 units packed cell (OR: 1,21 [IC95: 1.05-1.39], p<0.01. Plasmapheresis and IV Immunoglobulins were not associated with an increased risk of infection. Mechanical ventilation, ECMO device and hospitalization were longer in infected patients. Rejections were similar between the two groups. One year mortality tends to be higher in infected patients but without leading significance level, (7% vs 15%, OR 2.9 [0.8-10.3] p=0.15).

Conclusion

Post-operative infections are frequent after heart transplantation, mainly pneumonias and infections of cannulation site. ECMO before and after the heart transplantation, and blood transfusion increase this risk, and prolong mechanical ventilation and the duration of hospitalization. Prophylactic treatment of humoral rejection in sensitized recipient is not associated with higher rate of infection. In this cohort of recipients, mortality is not significantly increased.

Table des matières

Résumé.....	12
I) Introduction.....	16
Généralités sur la transplantation cardiaque.....	16
Caractéristiques de la population greffée en France en 2015.....	18
Transplantation et immunosuppression.....	19
Les complications infectieuses.....	22
Objectif de l'étude.....	24
II) Matériel et Méthode.....	25
1) Méthodologie.....	25
2) Critères de jugement principal.....	28
3) Analyse statistique.....	33
III) Résultats.....	34
1) Données descriptives et épidémiologiques.....	34
2) Facteurs de risque des infections post-opératoires.....	49
3) Impact des infections post-opératoires.....	52
4) Devenir des patients en post-opératoire.....	52
IV) Discussion.....	55
V) Conclusion.....	62
VI) Références bibliographiques.....	63
Liste des tableaux et figures.....	67
Annexes.....	69

Liste des abréviations

Ac : Anti-corps

CEC : Circulation Extra Corporelle

CGR : Concentrés de Globules Rouges

CMV : Cytomégalovirus

CTINILS : Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins

CUP : Concentré en Unité Plaquettaire

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECBC : Examen Cyto Bactériologique des Crachats

ECMO VA : Extracorporeal Membrane Oxygénation Veino-Artériel

ECMO VV : Extracorporeal Membrane Oxygénation Veino-Veineuse

EER : Epuration Extra Rénale

EME : Etat de Mort Encéphalique

EP : Echanges Plasmatiques

HM 2 : HeartMate II

HSV : Herpes Simplex Virus

HW : HeartWare

Ig IV : Immunoglobuline Intra veineuse

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IVSE : Intra Veineux Seringue Electrique

NA : Non identifié

PAV : Pneumonie Associée au Ventilateur

PCR : Polymerase Chain Reaction

PFC : Plasma Frais Congelé

PPSB : Prothrombine Proconvertine Stuart (facteur anti hémophilique)

SAMS : Staphylocoque Aureus Méricilline Sensible

TC : Transplantation Cardiaque

TCO : Transplantation Cardiaque Orthotopique

TP : Temps de Prothrombine

UFC : Unité Faisant Colonie

I. Introduction

Généralités sur la transplantation cardiaque

Le 3 décembre 1967, Christian Barnard réalise la première transplantation cardiaque en Afrique du Sud à partir d'un greffon issue d'une patiente décédée de mort encéphalique, suite à un accident automobile, et le greffe chez un patient atteint d'insuffisance cardiaque terminale. Quelques jours plus tard, à New-York, un chirurgien pédiatrique, Kantrowiz, pratique la seconde greffe cardiaque sur un très jeune enfant en défaillance cardiaque qui mourra quelques heures après l'intervention. En Europe, la première greffe cardiaque est réalisée en 1968 par le Professeur Christian Cabrol au sein du service de chirurgie cardiaque de la Pitié-Salpêtrière (1). Depuis, 12736 greffes de cœur ont été réalisées en France. Les progrès médico-chirurgicaux dans ce domaine ont permis de repousser les limites et les indications de cette thérapeutique. A ce jour, la transplantation cardiaque reste actuellement le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale, évolutive malgré un traitement médical optimal. Elle permet d'améliorer la survie mais aussi la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance cardiaque terminale.

Les principales étiologies conduisant à la transplantation sont les cardiomyopathies à coronaires saines et les cardiopathies d'origine ischémique. Plus de 4 500 transplantations par an sont réalisées dans le monde dont plus de 450 en France. L'évolution de la répartition et du nombre de greffons mondiaux sont représentés sur la Figure 1 (2). La survie à 1 an, en constante amélioration, est de plus de 85% (Figure 2) et les principales causes de décès à 1 an sont la défaillance primaire du greffon, la défaillance multi-viscérale et les complications infectieuses.

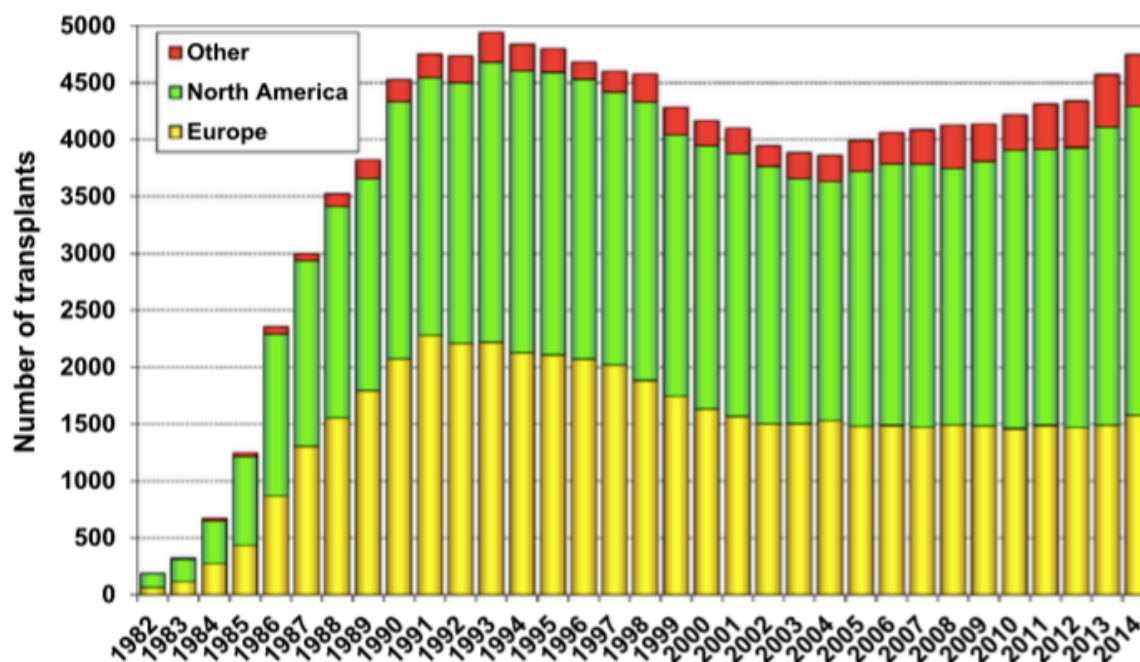


Figure 1 : Nombre de transplantations cardiaques (adultes et pédiatriques) par année et région géographique (1982-2014).

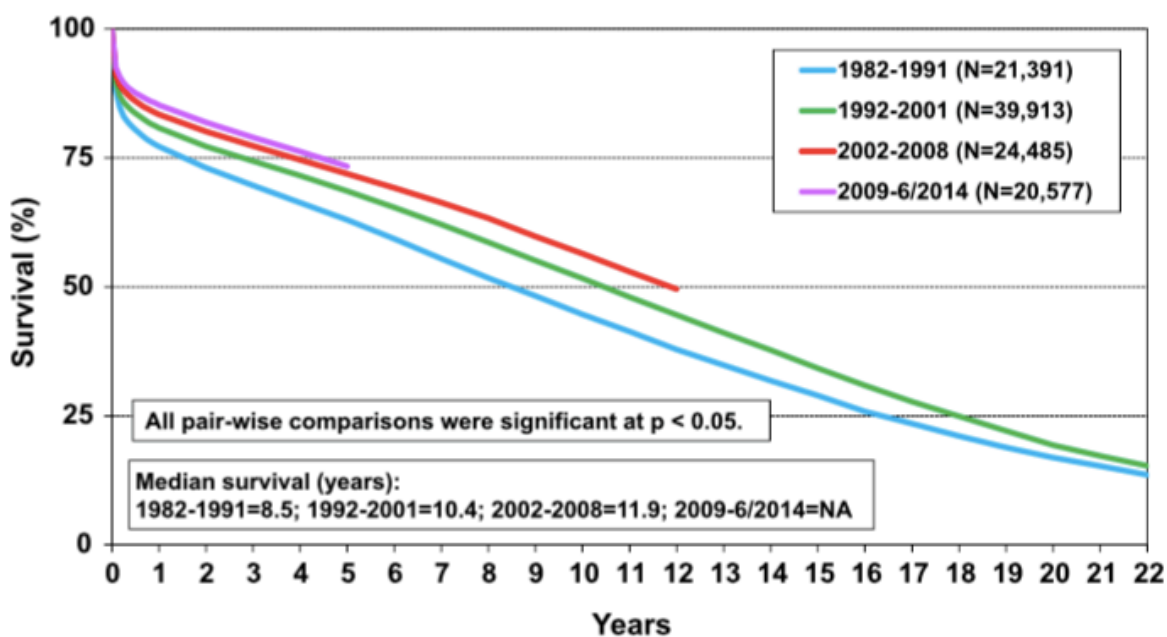


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur la survie post-transplantation cardiaque entre 1982-2014

En 2015, 471 patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque en France. L'âge moyen des malades greffés est de 50 ans et les cardiopathies les plus fréquentes conduisant à la transplantation sont les cardiomyopathies dilatées à coronaires saines (47%) et les cardiopathies ischémiques (35 %). Le nombre de malades inscrits en liste d'attente de transplantation est en constante progression. En 2015, 622 nouveaux malades ont été inscrits sur la liste d'attente soit 9,1% de plus qu'en 2014 et le nombre de malades restant inscrits au 1er janvier 2016 est en augmentation de 5,8% par rapport à l'année précédente.

Neuf pour cent des malades en attente d'une greffe avaient une assistance circulatoire mécanique de longue durée ou un cœur artificiel total et 15% une assistance de courte durée à l'inscription de type ECMO. Ainsi, sur les 471 malades greffés cardiaques en 2015, 218 (46%) l'étaient via une priorisation d'attribution en Super Urgence 1 (SU1), 47 (10%) sous une SU2 active et 4 sous une SU3 active. Seulement 173 patients, soit 37% des receveurs sont transplantés sans priorité.

La survie du receveur après une greffe cardiaque réalisée entre 1993 et 2014 estimée par la méthode de Kaplan-Meier est de 75% à un an, 67% à 5 ans et 54% à 10 ans. (Figure 3).

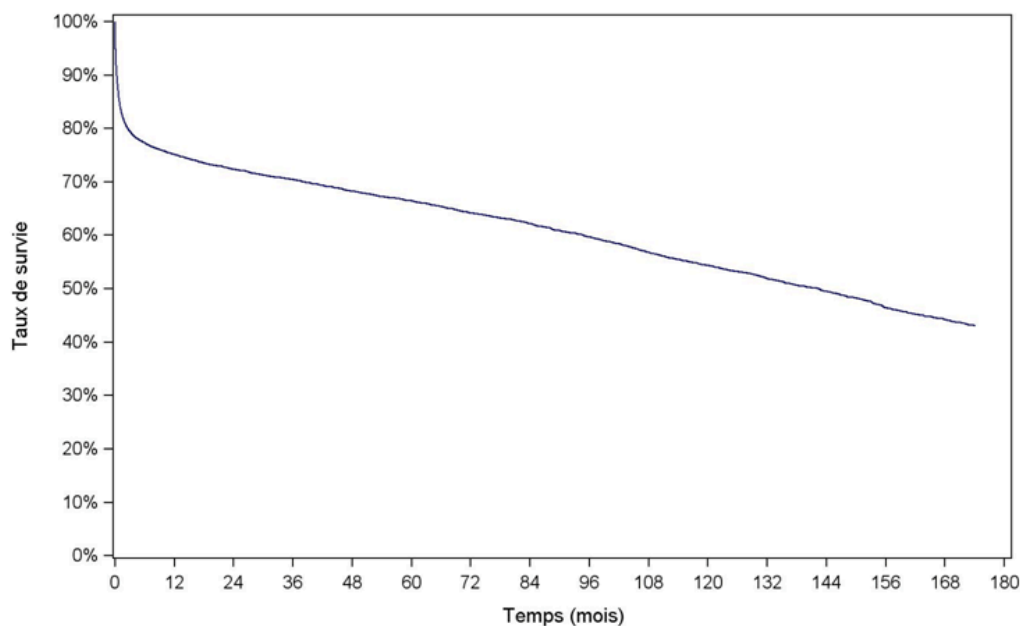


Figure 3 : Courbe de survie du receveur après une greffe cardiaque (1^{ère} inscription en 1993-Juin 2014)

Transplantation et immunosuppression

Dans l'année qui suit la greffe, les principales complications rencontrées sont hémodynamiques (dysfonction du greffon), immunologiques (rejet hyper aigu, aigu ou chronique) et infectieuses (principalement liées à l'immunosuppression) (3). Le rejet du greffon reflète la fonction normale du système immunitaire du receveur, c'est-à-dire la reconnaissance des antigènes présents à la surface du greffon comme du « non soi ». Le rejet fait intervenir des mécanismes de l'immunité innée et surtout de l'immunité adaptative que sont l'immunité humorale et l'immunité cellulaire. Ces phénomènes de rejet induisent des lésions au sein du tissu greffé qui se traduisent à court et moyen terme par une altération de la fonction (Figure 4).

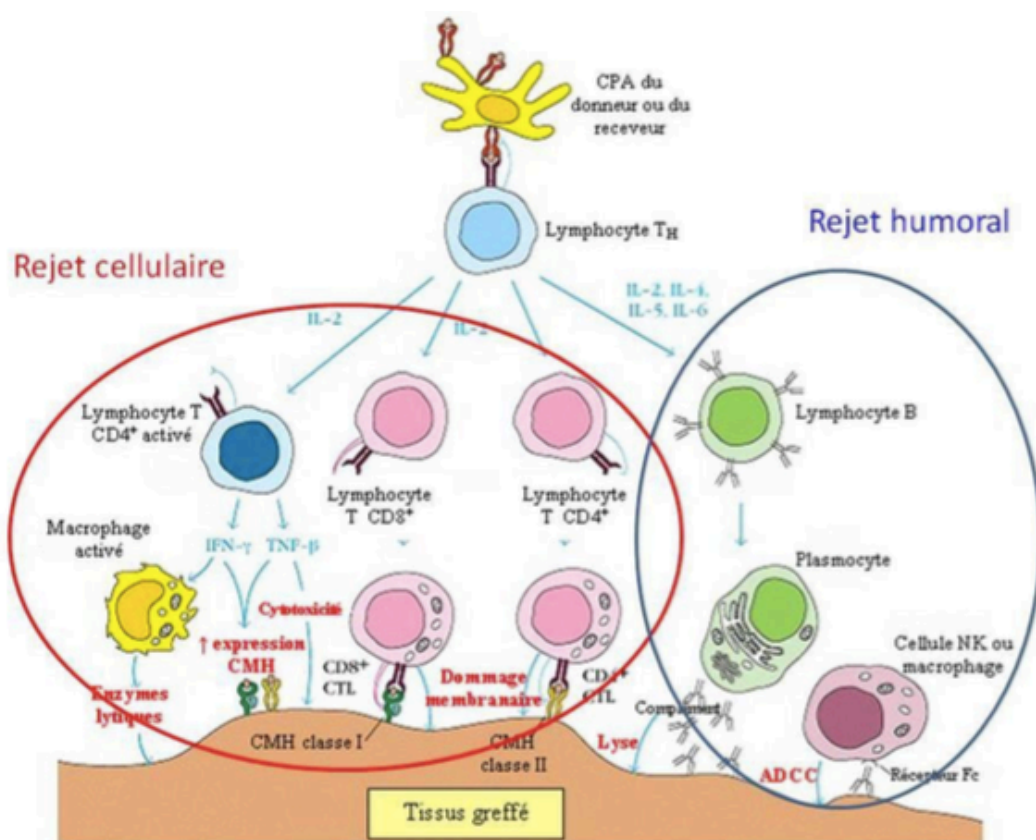


Figure 4 : Différentes réponses de l'immunité adaptative : l'immunité à médiation cellulaire responsable de la destruction du greffon par cytotoxicité et l'immunité à médiation humorale faisant intervenir la synthèse d'anticorps par les plasmocytes, le système du complément et le système ADCC (Antibody-Dependant cell-mediated cytotoxicity).

1. Prévention du rejet cellulaire

L'objectif des traitements immunosuppresseurs est la suppression de la réponse immunitaire normale du receveur afin de prévenir le rejet du greffon. Ils agissent en amont de la réponse adaptative sur la prolifération et l'activation des lymphocytes CD4 en inhibant les différentes voies de signalisation impliquées. Ces traitements sont institués pour toutes les transplantations d'organes solides. L'association de ces molécules en bi ou trithérapie est utilisée dans le traitement prophylactique ou curatif du rejet aigu cellulaire. On peut les classés en 5 catégories :

- Les inhibiteurs de la calcineurine : la ciclosporine et le tacrolimus sont les 2 molécules de cette classe médicamenteuse. Ces molécules sont capables d'inhiber le système calcineurine/calmoduline calcium dépendant, diminuant ainsi la synthèse de facteur de transcription et la synthèse d'IL2.
- Les inhibiteurs de la voie mTor (Target of rapamycine) : le sirolimus et everolimus inhibent l'action de la TOR qui est une protéine kinase impliquée dans la progression du cycle cellulaire inhibant ainsi la prolifération lymphocytaire.
- Les inhibiteurs de la synthèse des cytokines, les glucocorticoïdes : le rôle des stéroïdes est dû essentiellement à un mécanisme de transcription indirect. Les corticoïdes s'associent aux récepteurs intracellulaires et pénètrent dans le noyau pour se lier aux protéines de régulation tel que NF- κ B et inhiber l'expression de gènes codant pour des cytokines.
- Les médicaments cytotoxiques : Les métabolites intracellulaires de l'azathioprine, analogues structuraux des nucléotides puriques endogènes, inhiberaient la synthèse de novo des purines et bloqueraient donc la synthèse d'ADN.
- Les anticorps et sérum anti-lymphocytaire : Les anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires agissent par opsonisation des lymphocytes T et leur phagocytose par le système réticulo-endothélial mais également par un mécanisme de lyse dépendant du complément et un processus d'apoptose.

2. Prévention du rejet humoral

Les principales cibles de la réponse humorale sont les antigènes de groupe sanguin ABO et les molécules HLA allo géniques exprimées par le greffon. Les lymphocytes B sont responsables de la synthèse d'anticorps qui vont fixer les peptides antigéniques exprimés par les cellules endothéliales, principalement les molécules HLA de type I et II du donneur. L'allo immunisation correspond à la présence d'Ac anti HLA chez les futurs receveurs avant même l'exposition à des antigènes HLA « étrangers ». Si au moment de la transplantation, le patient receveur présente des anti HLA dirigés spécifiquement contre les antigènes HLA du greffon, ces Ac anti HLA, alors appelés DSA (pour *Donor Specific Antibody*), peuvent être responsables de rejet suraigu ou aigu pouvant engager le pronostic fonctionnel du greffon et donc celui du receveur. Plusieurs traitements sont disponibles pour prévenir une telle complication chez ces patients pré sensibilisés. Ils doivent être débutés avant même la transplantation et ont pour objectifs soit d'éliminer ou d'inhiber la production d'anticorps circulants, soit de limiter la prolifération et la différenciation lymphocytaire B. (4) (5)

Les échanges plasmatiques permettent une élimination des anticorps de façon non spécifique et sont éventuellement suivi d'un rebond. L'utilisation de ces méthodes repose sur un remplacement du plasma par de l'albumine à 5%, des cristalloïdes ou du plasma de donneur. Le volume échangé à chaque séance est de une à une fois et demi le volume plasmatique permettant l'élimination de 65 à 75% des anticorps circulant. Cependant, il expose à de nombreuses complications dont les principales sont thrombotiques ou infectieuses. (6)

Les Ig IV polyvalentes présentent de nombreuses propriétés immuno modulatrices: augmentation du catabolisme des immunoglobulines, inhibition par compétition des immunoglobulines circulantes, contrôle de la prolifération lymphocytaire T et B.

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre les marqueurs CD20 présents à la surface des lymphocytes B. Ce médicament inhibe la différenciation et la prolifération des lymphocytes B et trouve son application dans de nombreuses pathologies auto-immunes et hématologiques. En transplantation, le rituximab est utilisé en prévention ou dans le traitement du rejet humoral chez les patients sensibilisés.

Les complications infectieuses

Si l'administration de traitement immunosuppresseur est indispensable au bon fonctionnement du greffon, ces thérapeutiques exposent le patient aux complications infectieuses bactériennes, virales et fongiques. Ainsi au cours de la première année post opératoire, les infections représentent les principales complications post-opératoire (7). Les infections bactériennes sont fréquentes dans les premiers jours post-opératoires et sont responsables de 30% des décès à 1 an de la transplantation (8). De nombreux facteurs de risque ont été incriminés, lié à l'hôte lui-même, à l'environnement, à la chirurgie et au traitement immunosuppresseur.

Dans une cohorte de 152 patients greffés cardiaque, Hsu et al. retrouvent que 51% des patients présentaient une infection post-opératoire d'origine bactérienne, 27% une infection d'origine virale et 8% d'origine fongique (9). Dans cette étude, la majorité des infections bactériennes était représentée par des pneumonies. Les bactéries Gram-négatives telles que *Klebsiella pneumoniae* et le *Pseudomonas aeruginosa* étaient les principaux germes retrouvés et représentaient 39% des infections bactériennes. Le taux de survie à 1 an était de 81 %. Dans une autre étude rétrospective, Fischman et al. mettent en évidence que le patient transplanté est le plus à risque d'infection dans les 30 premiers jours qui suivent la transplantation. Ces infections sont souvent liées aux procédures ou aux appareils, comme les infections de cathéters ou les pneumonies associées au ventilateur (7). La nature des germes en cause et leur profil de résistance aux antibiotiques dépendent beaucoup de l'écologie hospitalière, elle-même dépendante de la politique locale de prescription des agents anti-infectieux. Les virus opportunistes, les bactéries, les champignons et les parasites dérivés du donneur, du receveur (ou des deux) peuvent causer une infection pendant ce premier mois.

Une deuxième période à risque d'infection (environ 1 à 6 mois après la transplantation) est caractérisée par la présence de l'infection à CMV qui, lui-même peut avoir un effet immunosuppresseur exposant davantage le greffé aux germes opportunistes et qui contribue à près de deux tiers des épisodes fébriles pendant cette période (7). L'infection par le CMV peut se manifester par des symptômes systémiques tels que fièvre, arthralgies, myalgies ou

symptômes spécifiques à un organe et sa prévalence varie géographiquement allant de 60% à 100% (9) (10). Il est pourvoyeur d'une morbidité importante et d'une mortalité non négligeable (11). Une immunodépression passagère ou chronique favorise l'expression du virus qui peut alors devenir pathogène (13). L'incidence de l'infection à CMV est comprise entre 9 et 35% chez les greffés cardiaques (14). Hartmann et al. ont observé que l'infection et la maladie à CMV étaient des facteurs de risque de rejet et que l'infection à CMV, même asymptomatique, était un facteur de risque de mortalité à long terme chez les patients greffés rénaux (11).

De ce fait, la prise en charge des infections après une transplantation d'organe solide constitue un véritable challenge diagnostique et thérapeutique. Les manifestations cliniques sont variables rendant parfois difficile le diagnostic de l'infection post-opératoire avec pour conséquence une mise en jeu du pronostic fonctionnel et vital du greffon et du patient. Les incidences cumulatives de chacune des infections susceptibles de survenir après une transplantation cardiaque ainsi que leur taux de mortalité ne sont pas établies et sont variables selon l'organe transplanté. Cependant dans les jours post-opératoires, les infections bactériennes restent prédominantes quel que soit l'organe transplanté (7).

Peu de données épidémiologiques sont retrouvées dans la littérature du fait de difficulté diagnostique, d'une grande variabilité des micro-organismes, des variations épidémiologiques géographiques, d'une influence des protocoles de traitement utilisés (schémas immunosuppresseurs mais aussi traitements anti-infectieux prophylactiques) sensiblement différents d'un centre à l'autre.

De plus, l'impact des traitements immunosuppresseurs sur la survenue des infections en post-opératoire n'a jamais été étudié notamment chez les patients bénéficiant de plasmaphérèse.

En transplantation rénale et pulmonaire des facteurs de risque d'infections post-opératoires sont clairement identifiés depuis plusieurs années (12).

En transplantation cardiaque, bien que de nombreux facteurs de risque soient incriminés, l'identification des facteurs de risque d'infections en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque reste un objectif principal.

Objectif de l'étude

L'objectif principal de ce travail était de faire un recueil épidémiologique des infections en post-opératoires de transplantation cardiaque, d'en déterminer les facteurs de risque et d'en évaluer l'impact.

II. MATERIEL ET METHODE

1) Méthodologie

a) Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique réalisée au Centre Hospitalier universitaire de la Pitié-Salpêtrière à Paris, chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation orthotopique cardiaque entre le 01 janvier 2014 et le 31 décembre 2015.

b) Critères d'inclusion

Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque orthotopique entre le 01 janvier 2014 et le 31 décembre 2015 étaient inclus dans l'étude. Les patients ayant bénéficié d'une greffe « cœur-rein » ou « cœur-foie » n'ont pas été inclus. Toutes les complications infectieuses symptomatiques (bactériennes, virales et fongiques) ayant conduit à l'introduction d'un traitement anti-infectieux par voie intraveineuse durant l'hospitalisation ont été recueillies (site infecté et germe responsable de l'infection). L'incidence des décès et leur cause ont également été relevées.

c) Recueil des données

A partir de l'identification des patients, l'ensemble des données de la période pré opératoire à la sortie de l'hôpital du patient ont été recueillies en utilisant les dossiers numériques et informatisés par l'intermédiaire des logiciels suivant : DxCare® (Medasys SA, Clamart, France), Métavision® (iMDSOft, Düsseldorf, Allemagne) et Mediweb®. Les données ont été recensées à l'aide du logiciel Excel® (Microsoft, Redmond, Washington, Etats-Unis).

Concernant la période pré-opératoire :

Les données démographiques suivantes ont été recueillies :

- Le sexe
- L'âge
- SOFA à l'admission

Les comorbidités suivantes ont été recherchées :

- HTA
- Diabète
- BPCO

Les différentes étiologies de cardiomyopathie conduisant à la greffe cardiaque :

- Dilatée
- Ischémique
- Congénitale
- Valvulaire

La mise en place d'une assistance mécanique en pré-opératoire :

- ECMO VA
- Double ECMO
- HM 2
- HW
- Jarvik
- Cardiowest

Les différents traitements instaurés lors de la période d'attente du greffon :

- Ventilation mécanique
- Drogues vaso actives
- Echanges plasmatiques

Les données biologiques recueillies étaient :

- La créatinine
- Le TP
- Le Facteur V
- La bilirubine totale

Concernant les infections pré-opératoire; ont été retenus :

- Les pneumonies
- Les infections du Scarpa
- Les médiastinites
- Les infections de drive
- Les infections urinaires
- La présence d'une bactériémie

Avec identification du germe, de l'antibiothérapie initiée puis modifiée avec la durée totale et l'intervalle entre l'arrêt du traitement et la réalisation de la greffe cardiaque.

Concernant le statut virologique du donneur et du receveur :

- CMV
- EBV
- Toxoplasmose
- Autre (VHB, VHC, VIH...)

Associé à la recherche d'un Mismatch.

Au niveau immunologique :

- Présence de DSA
- Type 1 ou 2
- Score 4, 6 ou 8
- Présence d'un Cross Match

Concernant la période per-opératoire, ont été retenus :

- Le temps d'ischémie du greffon
- La durée de la CEC
- La durée du clampage aortique
- La durée de l'assistance
- Le recours à une transfusion en CGR, PFC, CUP ou PPSB.
- La mise en place d'un traitement inotrope et/ou vasoconstricteur
- La mise en place d'une assistance de type ECMO VA périphérique ou centrale, ECMO VV

Pour la période post-opératoire, les variables suivantes ont été recueillies :

- Le score IGS II (Indice de Gravité Simplifié) calculé pour chaque patient à 24 heures d'hospitalisation
- Les différentes durées d'hospitalisation en réanimation, en USI et la durée totale d'hospitalisation avant la sortie vers un centre de convalescence
- Les durées totales de catécholamines, d'assistance et de ventilation mécanique
- Les complications chirurgicales post-opératoires
- Le recours à une transfusion en post-opératoire
- Les complications infectieuses bactériennes, fongiques et virales
- Le recueil bactériologique a pu être réalisé grâce au logiciel Stare® permettant la récupération de tous les prélèvements qu'ils soient mycologiques, virologiques, ou bactériologiques
- Les différents traitements immunosuppresseurs instaurés dans la période post-transplantation tels que les plasmaphérèses associées à leurs nombres de séances, le recours à des Immunoglobuline IV, au sérum anti lymphocytaire Thymoglobuline®, le basiliximab (Simulect®) , corticoïdes, ciclosporine (Néoral®), mycophenolate mofetil (Cellcept®)
- La présence d'un rejet humoral ou cellulaire, avec le délai de survenue, la sévérité, le retentissement clinique et les traitements instaurés
- La survenue d'un décès

2) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était défini par la présence d'une infection symptomatique qu'elle soit bactérienne, virale ou fongique suivant les recommandations de l'American Society of Transplantation. (13)

a) Les infections bactériennes : Définitions

1) Pneumonie

Les critères diagnostiques d'une pneumonie nosocomiale d'après le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS), sont présentés dans l'encadré 1 (14).

Signes radiologiques :

- ◇ Deux clichés radiologiques ou plus avec une image évocatrice de pneumonie
- ◇ Une seule radiographie ou un seul examen scannographique en l'absence d'antécédent de cardiopathie ou de maladie pulmonaire sous-jacente

Et au moins un des signes suivants :

- ◇ Hyperthermie supérieure à 38°C sans autre cause
- ◇ Leucopénie inférieure à 4×10^9 /ml
- ◇ Hyperleucocytose supérieure à 12×10^9 /ml

Et au moins un des signes suivants :

- ◇ Apparition de sécrétions purulentes
- ◇ Aggravation des gaz du sang ou besoin accru en oxygène
- ◇ Auscultation en faveur

Documentation microbiologique :

- ◇ Aspiration bronchique : seuil $\geq 10^6$ UFC/ml
- ◇ Prélèvement distal protégé : seuil $\geq 10^3$ UFC/ml
- ◇ Lavage broncho-alvéolaire : seuil $\geq 10^4$ UFC/ml

Encadré 1 : Critères diagnostiques de suspicion d'une pneumonie nosocomiale d'après le CTINILS

Selon les recommandations sur la pneumonie associée aux soins, la définition pour le diagnostic de pneumonie post opératoire était la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- Modification des expectorations,
- Hyperthermie > 38°C,
- Hyperleucocytose > 12×10^9 /ml ou leucopénie < 4×10^9 /ml

Associés à l'apparition d'une opacité à la radiographie de thorax et d'une documentation bactériologique (hémocultures, Examen Cytologique et Bactériologique des Crachats (ECBC)).

La pneumonie associée à un ventilateur a été diagnostiquée par des cultures de lavage broncho-alvéolaire distal qui produisaient $\geq 10^4$ unités formant des colonies (UFC)/ml ou un PDP révélant > 103 UFC/ ml sur un prélèvement distal protégé (15).

2) Médiastinite

Les critères diagnostic d'une médiastinite devaient comprendre au moins 1 des 3 critères :

- Isolement d'un micro-organisme par prélèvement médiastinal
- Evidence de médiastinite à la ré-exploration chirurgicale
- Douleur thoracique, instabilité sternale, hyperthermie > 38°C + écoulement purulent ou hémocultures positives. (16)

3) Infection du triangle de Scarpa

La définition retenue était une infection de site de canulation fémorale avec aspect purulent de ce même site de canulation :

- Associé à une culture positive d'un prélèvement
- Sous cutané ou profond du triangle de Scarpa (17)

Le prélèvement étant réalisé soit dans les tissus profonds au bloc opératoire, soit par instillation-aspiration de sérum physiologique dans le tissu sous cutané.

4) Infections de cathéters associées ou non à une bactériémie

Les critères pour l'infection liée à un cathéter comprenaient la culture de la pointe intravasculaire d'un cathéter veineux ou artériel central produisant au moins 10³ unités formant des colonies/ml associée à l'inflammation du site de sortie du cathéter.

Les bactériémies ont été classées comme étant liées au cathéter lorsque le même organisme été retrouvé dans le sang et au niveau de la pointe intravasculaire des cultures de cathéter.

A noter que pour les staphylocoques coagulase négatifs plus de 2 cultures étaient nécessaires pour établir le diagnostic (17).

5) Infection urinaire

L'infection urinaire se définissait par l'association de signes et de symptômes cliniques et plus accessoirement morphologiques avec un critère bactériologique.

Un ECBU était indiqué devant toute suspicion clinique d'infection urinaire.

Le seuil de leucocyturie devait être > 10⁴/ml.

Le seuil de bactériurie significative dépend de l'espèce bactérienne en cause et du sexe du patient. (18)

6) Bactéries multirésistantes

Les bactéries sont dites multirésistantes aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises à plusieurs familles d'antibiotiques, elles ne sont plus sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques utilisables en thérapeutique. Cette définition inclut le staphylocoque doré résistant à la methicilline (SARM) ou aux glycopeptides, les entérocoques résistant à la vancomycine (ERV), les entérobactéries productrices de Béta lactamase à Spectre Etendu (BLSE) et/ou de carbapénémase et le *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime ou à l'imipénème.

b) Les infections virales : Définition

Le CMV est l'infection virale la plus fréquente dans les suites de la transplantation cardiaque. N'ont été répertoriées que les réactivations CMV symptomatiques c'est-à-dire une réactivation CMV > 4 log et associée à des manifestations cliniques et biologiques imputables à la réactivation ayant nécessité l'administration d'un traitement anti-viral par voie intraveineuse. Nous avons volontairement écarté les réactivations CMV asymptomatiques et les patients ayant reçu une prophylaxie primaire dans un contexte de mismatch D+/R- lors de la transplantation.

c) Les infections fongiques (19)

Les moyens de diagnostic pour l'identification et le suivi des candidoses et des aspergilloses invasives étaient :

- la mise en évidence en culture sur milieu de Sabouraud en considérant que seuls les prélèvements tissulaires ou de sites normalement stériles étaient spécifiques
- la présence de *Candida* spp dans les sécrétions pulmonaires n'avait pas de valeur diagnostique

- associé à la présence d'une hémoculture positive qui était toujours prise en compte pour le candida et considérée comme une contamination pour l'*Aspergillus* spp.

3) Analyse statistique

Les données continues ont été exprimées en moyenne (+/- écart type) et en médiane avec interquartiles (25%-75%). Les données quantitatives ont été comparées par un test de Wilcoxon et par un test de Fisher pour les données qualitatives. Une analyse Kaplan Meier de survie a été utilisée. Il a été réalisé ensuite des tests du Log Rank sur les variables supposées facteurs de risque d'infection, puis un modèle de Cox univarié sur les variables ayant une valeur de $p < 0,05$. Pour finir un modèle multivarié à été utilisé pour les variables significatives.

III. RESULTATS

1) Données descriptives et épidémiologiques

a) La population

Pour la période du 01 janvier 2014 au 31 décembre 2015, 175 patients ont bénéficié, au sein de l'institut de cardiologie du GHPS, d'une transplantation cardiaque orthotopique sans transplantation rénale ou hépatique associée et ont été inclus rétrospectivement dans notre étude. L'âge moyen des receveurs était de 50 ans (± 13). Concernant le sexe 73,7% des patients greffés était des hommes (n=129) et 26,3% des femmes (n=46). Les cardiopathies dilatées et ischémiques étaient les principales étiologies motivant la greffe, avec respectivement 52% et 30% des patients (Figure 5). Quarante-et-un patients (45%) avaient une assistance durant la phase d'attente en pré-opératoire de la transplantation. Les différents types d'assistances sont représentées dans le graphique ci-dessus (Tableau 2 annexe). Avant la transplantation, lors de la phase d'attente du greffon, quinze patients étaient sous ventilation mécanique (8,6%), 87 étaient sous inotrope IVSE (49,7%) et 10 sous vasoconstricteur IVSE soit 5,7% (Tableau 3 annexe).

Caractéristiques	Données
Sexe masculin (%)	129 (74)
Age (année)	50 (± 13)
HTA (%)	39 (22)
Diabète (%)	25 (14)
BPCO (%)	9 (5,1)
SOFA admission	6,3 ($\pm 3,3$)
IGS2	42 (± 15)
Créatinine en $\mu\text{mol/l}$	107 (± 47)
Bilirubine totale en $\mu\text{mol/l}$	29 (± 19)
HTAP (%)	73 (41)
EER pré Tx (%)	59 (33)

Tableau 1 : Caractéristiques des 175 patients inclus dans l'étude. Les données sont exprimées en pourcentage pour les variables binaires et en moyenne \pm écart type pour les variables continues.

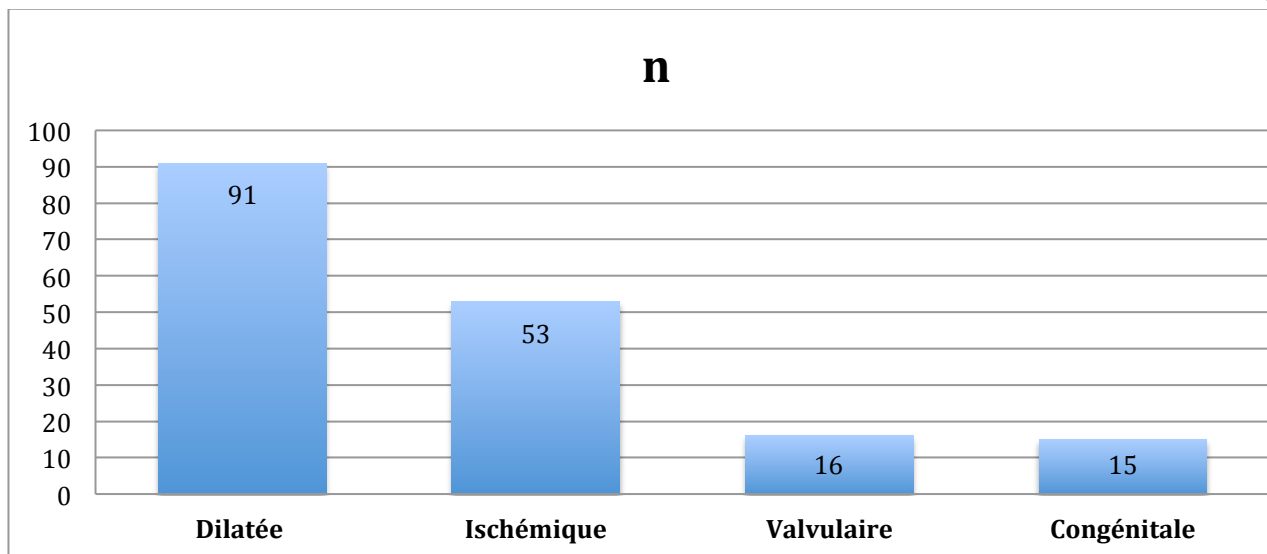


Figure 5 : Etiologie des cardiopathies en valeur absolue. Trente pour cent des greffes étaient réalisées dans le cadre d'un antécédent de chirurgie cardiaque.

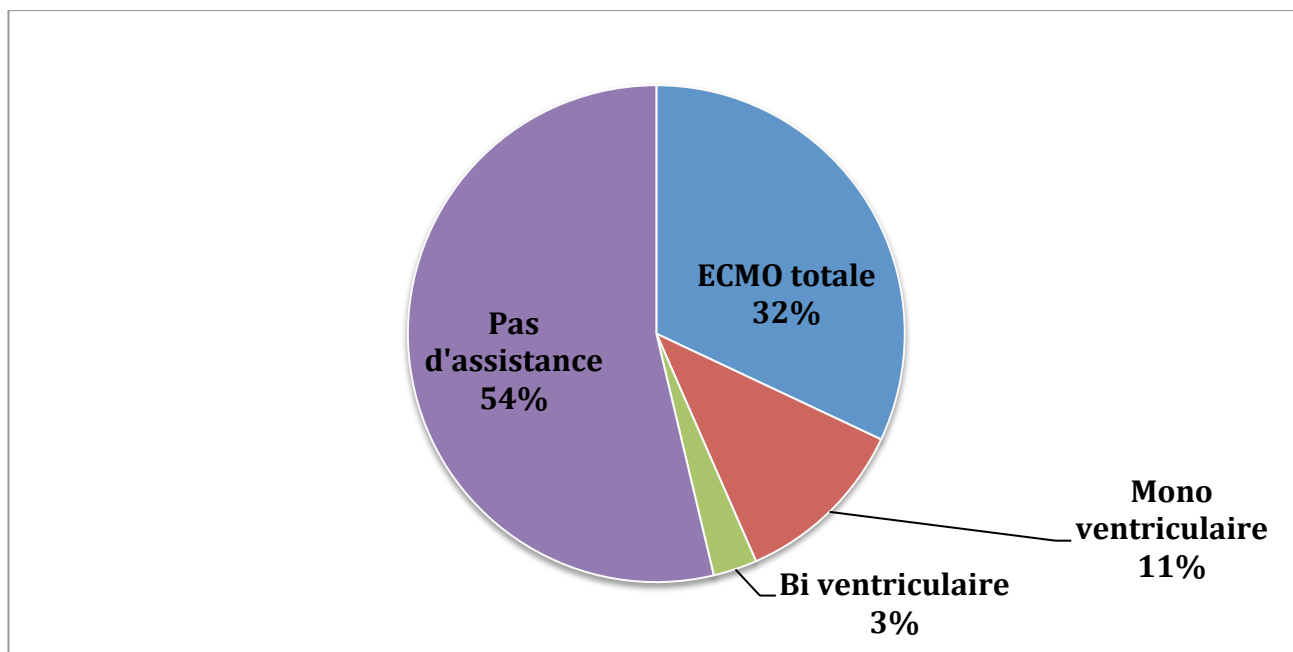


Figure 6 : Répartition des différents types d'assistances en pré-opératoire (n=175)

b) Les infections pré opératoire

Au total 36,5% (n= 64) de la cohorte présentait une infection en pré transplantation cardiaque.

Les 3 infections les plus présentes étaient les pneumonies (25% des infections), les infections de drive à 23,4% et les infections du triangle de Scarpa à 21,8% (Tableau 4).

Type d'infection	n/175
Pneumonie	16
Infection Drive	15
Infection du triangle de Scarpa	14
Bactériémie	11
Infection Cathéter A/V	8
Infection Urinaire	5
Médiastinite	2
Infection loge de PM/DAI	2
Ostéite	1
Cellulite du siège	1
Thrombophlébite septique	1
Lymphangite	1
Abcès cervical	1
Fièvre isolé	1
NA	1

Tableau 4 : Répartition en valeur absolue des différentes infections pré-opératoires.

Les germes les plus retrouvés étaient les *SAMS* à 20,2% et le *Pseudomonas aeruginosa* à 14,1%.

c) Données per opératoire

Les différentes données étudiées étaient le temps d'ischémie du greffon, la durée de la CEC, la durée du clamage aortique et la durée d'assistance lors de l'intervention en per-opératoire (Tableau 5).

	Moyenne	Max	Min
Temps ischémie (min)	191	338	60
Durée de CEC (min)	121	304	60
Durée Cao (min)	67	156	21
Durée Assistance (min)	42	139	4

Tableau 5 : Durée per opératoire des temps clés de la transplantation

Sur notre cohorte de 174 patients, 133 ont bénéficié d'une transfusion soit 79,1%.

La proportion de patient ayant bénéficié de CGR était de 68,8% et de 71,6% pour les PFC (Tableau 6). Le nombre moyen de CGR transfusés était de 3,34 et de 4,28 pour les PFC.

Produits Transfusés	n	%
CGR	115	68,8
CPA	99	39,6
PFC	119	71,6
PPSB	54	33,1

Tableau 6 : Nombre « n » de produits transfusés en per opératoire

d) Données post-opératoires

1) Assistance post opératoire

Cent quatorze patients étaient porteurs d'une ECMO après la transplantation (VA périphérique, central ou veino-veineuse) (Tableau 7). Cinquante six patients avaient une ECMO en pré-opératoire et 58 patients ont bénéficié de la pose d'une ECMO alors qu'ils n'en n'avaient pas.

En post opératoire	n	%
ECMO total	114	65,5
ECMO VA périphérique	109	62,7
ECMO Va centrale	4	2,2
ECMO VV	1	0,5

Tableau 7 : Assistance post opératoire

Les différentes étiologies de pose d'assistance en post opératoire sont représentées sur la figure 7. La défaillance bi ventriculaire est l'étiologie principale justifiant la pose d'une assistance à 65,5%.

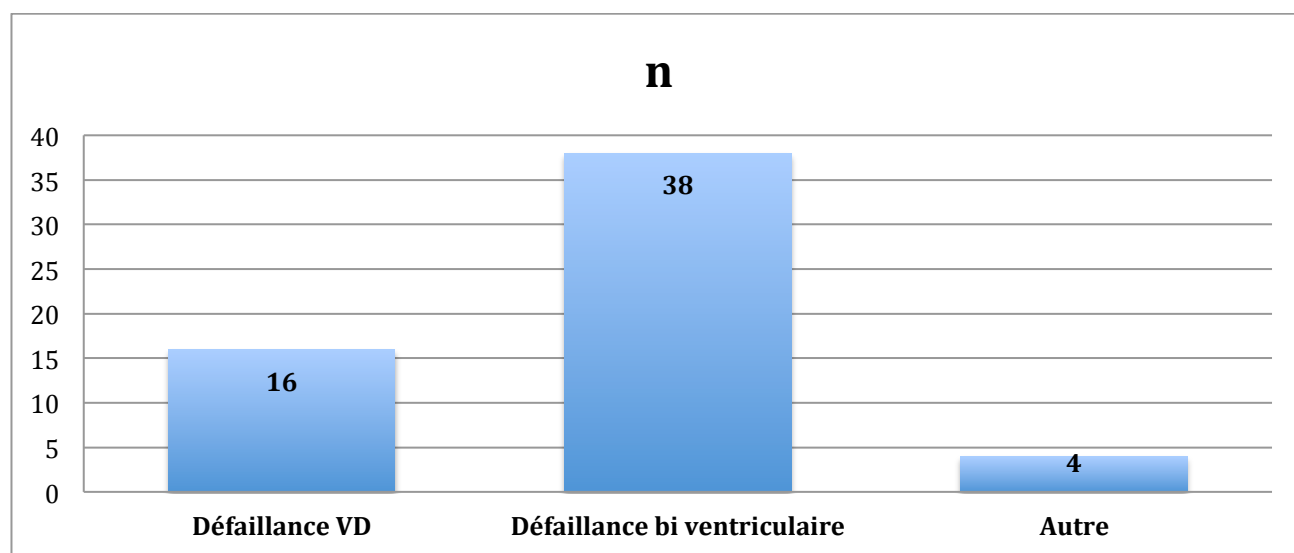


Figure 7 : Etiologie des défaillances cardiaques post-opératoires en valeur absolue nécessitant la pose d'assistance.

2) Les complications chirurgicales

40,6% des patients présentait au moins une complication chirurgicale en post-opératoire présentée par le tableau ci-dessous.

Complication chirurgicale	Nombre	%
Totale	70	40,6
Saignement tamponnade	40	23,3
Scarpa	20	11,4
Médiastinite	12	7
Autre	7	4,02

Tableau 8 : Complications chirurgicales post-opératoire

Six patients étaient multi-complicqués avec au moins deux complications.

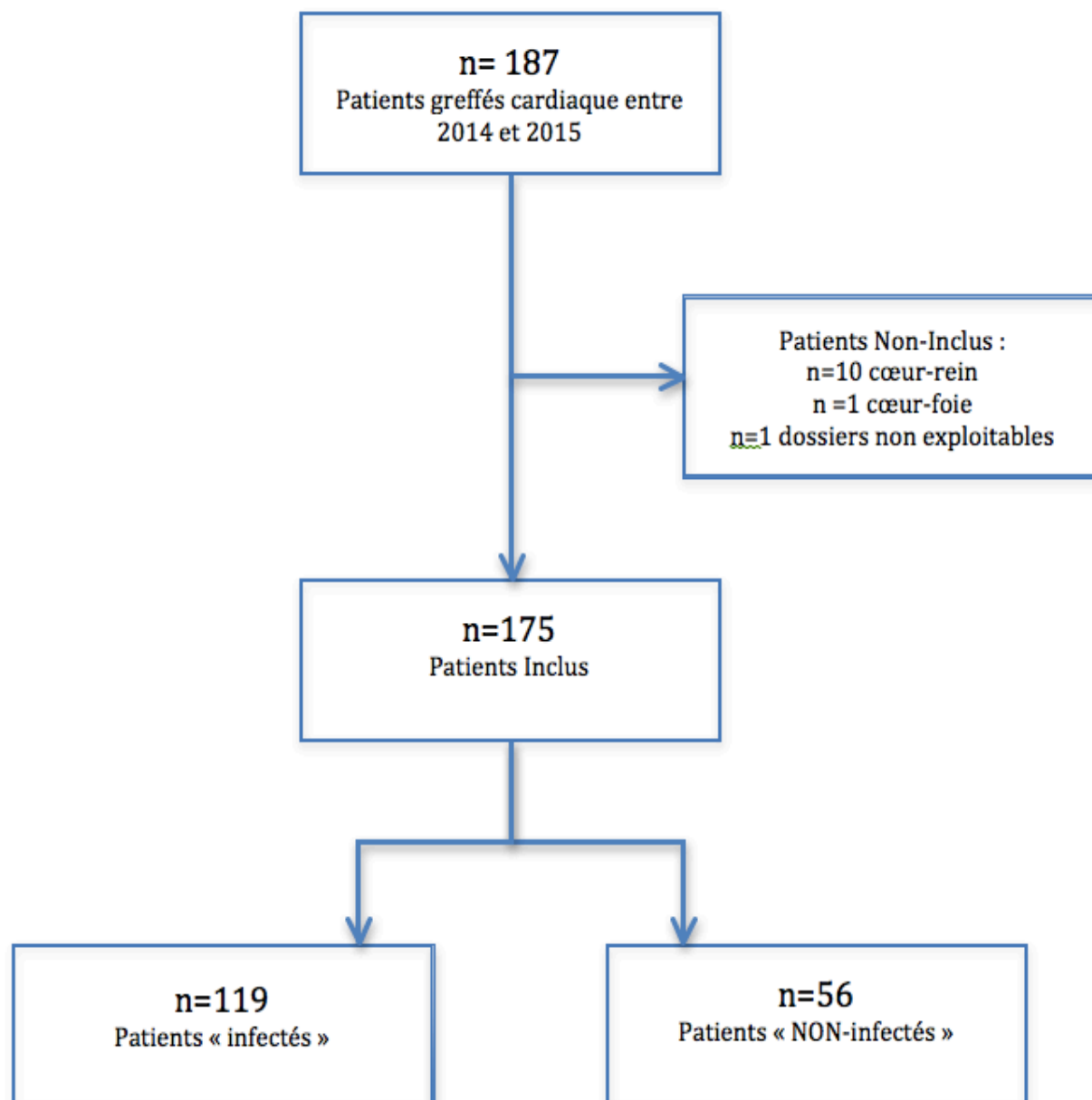
Associé à ces complications 34,4% (n=60) des patients ont bénéficié d'une transfusion post-opératoire en culot sanguin globulaire.

Sur les 60 patients transfusés, 29% ont reçu plus de 3 culots sanguins globulaires.

3) Les infections post-opératoires

Sur notre cohorte, 119 patients ont présenté 233 complications infectieuses en post-opératoire soit 68,3% des patients transplantés (Figure 8).

Figure 8 : Diagramme de flux



Concernant les infections bactériennes, l'ensemble des patients infectés ont été traité par une antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée aux germes retrouvés. Les différents types d'infections bactériennes sont répartis dans le tableau ci-dessous (tableau 9).

INFECTIONS	n	%
Pneumonie	89	41
Scarpa	60	27
Médiastinite	21	9,5
Infection urinaire	10	4,5
Cathéters	10	4,5
Bactériémie isolée	16	7,3
Autre	13	6

Tableau 9 : Répartition des infections bactériennes post-opératoires

La bactériologie de l'ensemble des infections est représentée dans le Tableau 10 et la Figure 9. Les infections à BGN représentent 66% des épisodes infectieux avec pour prédominance des germes tels que la *Klebsiella pneumoniae* (14% des germes) ou le *Pseudomonas aeruginosa* (21%). Dix-neuf pourcent des BGN impliqués sont porteurs d'une BLSE, dont la *Klebsiella pneumoniae* BLSE qui représente 15% des BGN impliqués. Par ailleurs les entérobactéries représentent 42% des infections post-opératoires.

Les infections à CGP représentent 15% des infections, le staphylocoque est mis en évidence dans 10% des infections dont 6,2% attribuable au *Staphylococcus epidermidis*, le Staphylocoque doré n'est responsable que de 1,8% des infections.

L'Enterocoque (faecalis ou faecium) est responsable de 4,6 % des infections post-opératoires

Classification	Nom des germes	Total en N	%
Bacilles Gram négatif			
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0,7
	<i>Citrobacter fameri</i>	1	0,36
	<i>Citrobacter freundii</i>	6	2,1
	<i>Citrobacter Koserii</i>	4	1,4
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	2,1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	16	5,8
	<i>Escherichia coli</i>	19	7
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5	1,8
	<i>Hafnia</i>	1	0,36
	<i>Klebsielle ocytoca</i>	5	1,8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39	14
	<i>Morganella morganii</i>	4	1,4
	<i>Prevotella</i>	1	0,36
	<i>Proteus mirabilis</i>	8	2,9
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,36
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	59	21
	<i>Serratia marcescens</i>	7	2,5
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1
Cocci Gram positif			
	<i>Entérocoque faecalis</i>	10	3,6
	<i>Entérocoque faecium</i>	3	1
	<i>Staphylocoque aureus méti R</i>	1	0,36
	<i>Staphylocoque aureus méti S</i>	5	1,8
	<i>Staphylocoque capitis</i>	1	0,36
	<i>Staphylocoque coagualse négative</i>	4	1,4
	<i>Staphylocoque épidermitis</i>	17	6,2
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,36
Autres			
	<i>Clostridium difficile</i>	2	0,7
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	0,36
Flore oro pharyngée		16	5,8
Mycologie			
	<i>Aspergillus Fumigatus</i>	3	1
	<i>Candida albicans</i>	7	2,5
	<i>Trichosporon inkin</i>	1	0,36
	NA	3	1
HSV		2	0,7
NA		9	3,2

Tableau 10 : Bactériologie de l'ensemble des infections post-opératoires

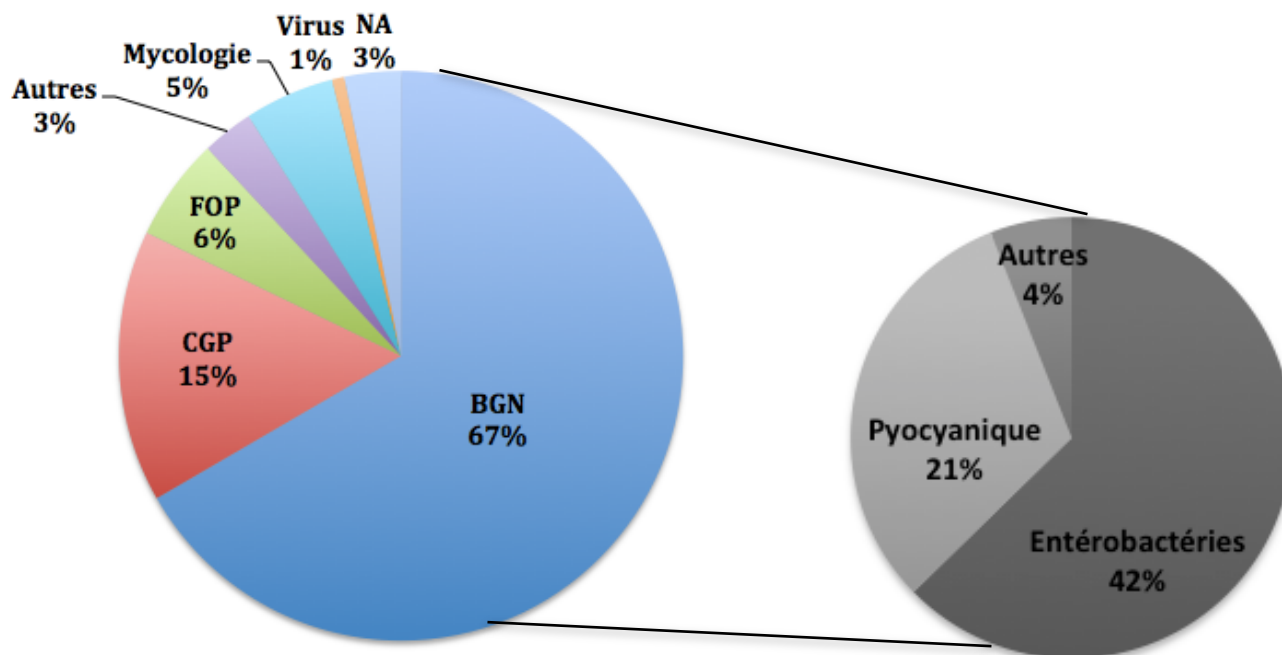


Figure 9 : Bactériologie de l'ensemble des infections post-opératoires

A) Les infections bactériennes post-opératoires

1) Les pneumonies

Sur les 119 patients infectés, il y a eu 89 épisodes d'infections pulmonaires survenant chez 59 patients.

Les trois germes les plus présents, responsable de pneumonie étaient le *Pseudomonas aeruginosa* (28%), la flore oro pharyngée (14,%) et la *Klebsiella pneumoniae* (16%) dont 8,7% de *Klebsiella pneumoniae* BLSE (Tableau 11).

Classification	Nom des germes	Nombre	%
Bacilles Gram négatif		87	74,8
	<i>Citrobacter freundii</i>	5	4,3
	<i>Citrobacter koserii</i>	1	0,8
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	4,3
	<i>Enterobacter cloacae</i>	8	7
	<i>Escherichia coli</i>	2	1,7
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5	4,3
	<i>Hafnia</i>	1	0,8
	<i>Klebsielle ocytoca</i>	1	0,8
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	16
	<i>Morganelle morganii</i>	1	0,8
	<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	28
	<i>Serratia marcescens</i>	3	2,6
	<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	2	1,7
Cocci Gram positif		4	3,2
	<i>Entérocoque faecalis</i>	1	0,8
	<i>Entérocoque faecium</i>	1	0,8
	<i>Staphylocoque aureus méti S</i>	1	0,8
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0,8
Flore oro pharyngée		16	14
Mycologie		3	2,4
	<i>Aspergillus Fumigatus</i>	2	1,7
	<i>Candida albicans</i>	1	0,8
HSV		2	1,7
NA		2	1,7

Tableau 11: Bactériologie des pneumonies post-opératoires

2) Les infections du triangle de Scarpa

De notre cohorte de 119 patients infectés en post-opératoire, il y a eu 60 épisodes d'infections du triangle de Scarpa chez 51 patients.

Les principaux germes responsables étaient le *Pseudomonas aeruginosa* à 17,5%, l'*Escherichia coli* à 12,3% et l'*Enterococcus faecalis* à 12,3% (Tableau 12).

Classification	Nom des germes	Nombre	%
Bacilles Gram négatif		71	73,1
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2
	<i>Citrobacter fameri</i>	1	1
	<i>Citrobacter koseri</i>	3	3
	<i>Enterobacter cloacae</i>	7	7,2
	<i>Escherichia Coli</i>	12	12,3
	<i>Klebsielle ocytoca</i>	4	4,1
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	15,4
	<i>Morganella morganii</i>	3	3
	<i>Proteus mirabilis</i>	4	4,1
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	17,5
	<i>Serratia marcescens</i>	2	2
Cocci Gram positif		21	21,6
	<i>Entérocoque faecalis</i>	12	12,3
	<i>Entérocoque faecium</i>	1	1
	<i>Staphylocoque capitis</i>	1	1
	<i>Staphylocoque épidermitis</i>	7	7,2
Bacille Gram Positif		2	2
	<i>Clostridium difficile</i>	1	1
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	1
NA		3	3

Tableau 12 : Bactériologie des infections du triangle de Scarpa

3) Les médiastinites

Dans notre cohorte de 119 patients infectés en post-opératoire, sur les 233 infections post-opératoires, il y a eu 21 épisodes de médiastinites chez 17 patients.

Le principal germe retrouvé est le *Pseudomonas aeruginosa* avec plus de 30% des infections.

La bactériologie des médiastinites est représentée dans le tableau ci dessus (Tableau 13).

Classification	Nom des germes	Nombre	%
Bacilles Gram négatif		12	44,4
	<i>Citrobacter freundii</i>	1	3,7
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	3,7
	<i>Escherichia Coli</i>	1	3,7
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,7
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	29,6
	<i>Stenotrophomonas maltophila</i>	1	3,7
Cocci Gram positif		12	44,4
	<i>Entérocoque faecalis</i>	2	7,4
	<i>Entérocoque faecium</i>	1	3,7
	<i>Staphylocoque aureus méti S</i>	2	7,4
	<i>Staphylocoque épidermitis</i>	7	26
Mycologie		2	7,4
NA		1	3,7

Tableau 13: Bactériologie des médiastinites post-opératoires

4) Autres infections

Dans les autres infections post-opératoires, les bactériémies isolées représentaient 7,3% des infections, les infections urinaires 4,5% et les infections de cathéters 4,5%.

Les bactériologies des infections urinaires, des bactériémies isolées et des infections de cathéters sont représentées dans les tableaux 14, 15 et 16. Nous avons également répertorié d'autres infections comme une péritonite à *Klebsiella pneumoniae* BLSE, une cholécystite gangreneuse à *Enterococque faecalis*, un abcès cervical à SAMS, deux infections du liquide de transport du greffon à SAMS.

Classification	Nom des germes	Nombre	%
Bacilles Gram négatif		8	72,7
	<i>Escherichia Coli</i>	5	45,4
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1	9
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	9
	<i>Serratia Marcescens</i>	1	9
Cocci Gram positif		3	27,2
	<i>Entérocoque faecalis</i>	2	18
	<i>Staphylocoque épidermitis</i>	1	9

Tableau 14 : Bactériologie des infections urinaires post-opératoires

Classification	Nom des germes	Nombre	%
Bacilles Gram négatif		5	29,4
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	5,8
	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	2	11,7
	<i>Prevotella</i>	1	5,8
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5,8
Cocci Gram positif		6	35,2
	<i>Entérocoque faecalis</i>	2	11,7
	<i>Staphylocoque Coagulase négative</i>	2	11,7
	<i>Staphylocoque épidermitis</i>	2	11,7
Mycologie		6	35,2
	<i>Aspergillus Fumigatus</i>	1	5,8
	<i>Candida albicans</i>	3	17,6
	<i>Trichosporon inkin</i>	1	5,8
	<i>Levure non précisé</i>	1	5,8

Tableau 15 : Bactériologie des bactériémies isolées

Classification	Nom des germes	Nombre	%
Bacilles Gram négatif		3	30
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	20
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	10
Cocci Gram positif		4	40
	<i>Entérocoque faecalis</i>	1	10
	<i>Staphylocoque aureus méti R</i>	1	10
	<i>Staphylocoque coagulase negative</i>	2	20
Mycologie		1	10
	<i>Candida albicans</i>	1	10
NA		2	20

Tableau 16 : Bactériologie des infections de cathéters

Sur notre cohorte de 119 patients infectés en post-opératoire d'une transplantation cardiaque, parmi les 233 épisodes infectieux, 12 épisodes sont d'origine mycologique soit 5,1% de l'ensemble des infections post-opératoires.

L'ensemble des sites infectés et des champignons ou levures responsables des infections mycologiques sont représentés dans le tableau ci dessous.

Site infecté	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichosporon inkin</i>	Levure non précisée
Poumon	2	1	0	0
Médiastin	0	0	0	2
Sang	1	3	1	1
Cathéters	0	1	0	0

Tableau 17 : Mycologie post-opératoire et site infecté

Sur notre cohorte de 175 patients, il y a eu 81 patients (46,2%) ayant bénéficié d'un traitement anti-CMV en post-opératoire par du ROVALCYTE (Valganciclovir) 80% ou du Cymevan (Ganciclovir) 20% :

- 28 patients en prophylaxie primaire car mismatch CMV lors de la greffe
- 3 primo-infections CMV

- 50 réactivations CMV

Parmi cette cohorte de patient, 17% (n=14) ont présenté une infection à CMV symptomatique nécessitant un traitement antiviral par voie intra veineuse à type de Cymevan que nous avons inclus dans nos analyses statistiques.

2) Facteurs de risque des infections post-opératoires

Soixante huit virgule cinq pourcent de la population greffée cardiaque a présenté une infection post-opératoire.

Deux groupes ont été défini : « infecté » et « non infecté » afin d'étudier les facteurs de risque de survenue de l'infection post-opératoire.

L'analyse statistique comparant le groupe « infecté » au groupe « non infecté » a mis en évidence une différence significative sur les paramètres suivants:

- La présence d'une ECMO en pré-opératoire (14,5% vs 39,5%, avec $p < 0,01$)
- La présence d'une ECMO en post-opératoire (40% vs 77,3%, avec $p < 0,01$)
- La transfusion > 2 CGR en per-opératoire (66% vs 84,6%, avec $p < 0,01$)
- La transfusion > 2 CGR en post-opératoire (14,5% vs 43,7%, avec $p < 0,01$)

La présence d'une infection pré-opératoire diffère également dans les deux groupes, (23,6% vs 42,9%, avec un $p = 0,02$) (Tableau 18).

		Non infecté	Infecté	p
	n	56	119	
Caractéristiques générales	Sexe masculin (%)	44 (80.0)	84 (70.6)	0.26
	Liste SU 1(%)	17 (32.1)	33 (29.5)	0.87
Caractéristiques cliniques	ECMO pré op (%)	8 (14.5)	47 (39.5)	<0.01
	Vasoconstricteur pré op (%)	1 (1.8)	9 (7.6)	0.17
	VM pré op (%)	2 (3.6)	13 (11.1)	0.15
	Infection pré op (%)	13 (23.6)	51 (42.9)	0.02
	DSA (%)	30 (54.5)	63 (52.9)	0.97
Bilan pré opératoire	créatinine (median [IQR])	35.50 [10.50, 69.75]	44.00 [15.50, 69.50]	0.59
	TP (median [IQR])	30.00 [7.00, 44.50]	31.00 [13.00, 43.00]	0.80
	Bili (mean (sd))	20.27 (19.49)	23.08 (17.63)	0.35
Données per opératoires	Temps ischémie du greffon (median [IQR])	209.50 [157.75, 234.75]	200.50 [165.50, 227.25]	0.63
	Durée CEC (mean (sd))	120.58 (39.93)	121.41 (40.22)	0.90
	Transfusion peropératoire > 2CGR (%)	33 (66.0)	99 (84.6)	0.01
Traitements immuno supresseurs	Plasmaphérèse (%)	22 (40.0)	47 (39.5)	1.00
	Ig IV (mean (sd))	0.49 (0.50)	0.49 (0.50)	0.99
	Thymoglobulines (%)	53 (96.4)	113 (95.0)	1.00
	Simulect (%)	1 (1.8)	5 (4.2)	0.67
Données post opératoires	Reprise chirurgical (%)	8 (14.5)	31 (26.7)	0.12
	Transfusion postopératoire > 2 CGR (%)	8 (14.5)	52 (43.7)	<0.01
	ECMO post opératoire (%)	22 (40.0)	92 (77.3)	<0.01

Tableau 18 : Analyse statistique des facteurs de risque d'infection post-opératoire en fonction du statut « infecté » ou « non infecté »

Après utilisation d'un test du Log rank sur les variables supposées facteurs de risque d'infection, il a été réalisé un modèle de Cox multivarié sur les variables ayant un p value inférieur à 0.05 au test du Log Rank.

En analyse multivariée, la présence d'une ECMO en pré et post-opératoire ainsi que la transfusion de CGR en post opératoire > 2CGR apparaissent comme des facteurs de risque. (Tableau 19)

	OR (IC95%)	p
ECMO pré opératoire	1.16 (1,00-1,35)	0,04
Transfusion per opératoire	1,14 (0,97-1,34)	0,11
ECMO post opératoire	1,28 (1,10-1,48)	<0,01
Transfusion post opératoire > 2CGR	1,21 (1,05-1,39)	<0,01

Tableau 19 : Analyse multivariée

3) Impact des infections post-opératoires

Concernant l'impact des infections en post-opératoire on ne retrouve pas de différence sur l'incidence des rejets à 1 an. Cependant la durée de ventilation mécanique et la durée d'assistance ventriculaire étaient significativement plus élevées chez les patients infectés. La mortalité globale à 1 an était de 12 % et tendait à être supérieure chez les patients présentant une infection post-opératoire sans atteindre le seuil de significativité sur cet effectif (7% vs 15%, OR 2.9 [0.8-10.3] p=0.15).

	Non infecté (n=56)	Infecté (n=119)	OR (IC _{95%})	p
Durée de ventilation mécanique (en jours) - med (IQR)	1 (1)	4 (8)	-	<0,01
Durée d'assistance ventriculaire (en jours) - med (IQR)	0 (8)	4 (10)	-	<0,01
Durée de séjour en soins intensif (en jour) - med (IQR)	11 (9)	23 (22)	-	<0,01
Durée d'hospitalisation (en jour) - med (IQR)	21 (12)	37 (27)	-	<0,01
Epuration extra-rénale - n (%)	6 (11)	52 (44)	6.4 (2.6 - 16.2)	<0,01
Rejet - n (%)	28 (51)	60 (50)	0.9 (0.5 - 1.9)	1
Décès à 30 jours - n (%)	4 (7)	10 (8)	1.2 (0.4 - 3.9)	1
Décès à 1 an - n (%)	4 (7)	18 (15)	2.9 (0.8 - 10.3)	0,15

Tableau 20 : Impact des infections post-opératoires en fonction du statut « infecté » ou « non infecté »

4) Devenir des patients en post-opératoire

La durée d'hospitalisation était définie du jour de la greffe cardiaque jusqu'à la date de transfert dans un centre de rééducation ou de convalescence. La durée d'hospitalisation au sein de l'institut de cardiologie de la Pitié-Salpêtrière à Paris était de 41,11 jours.

Sur notre cohorte de 175 patients nous avons un taux de mortalité à 1 an de 12% (n=21).

Les différentes causes sont répertoriées dans le tableau 21.

Sur les 21 patients décédés à 1 an, 50%, sont décédés lors du premier mois post-opératoire (Figure 10). Les complications septiques représentaient plus de la moitié, soit 52% des étiologies des décès en post-transplantation cardiaque à 1 an (Figure 11).

	n	%
Décès (1an)	21	100
Complications hémorragiques	2	9,5
Septique	11	52
choc mixte	2	9,5
neurologique EME	4	19
inconnu	1	4,7
ischémie mésentérique	1	4,7

Tableau 21 : Etiologie des décès post-transplantation cardiaque

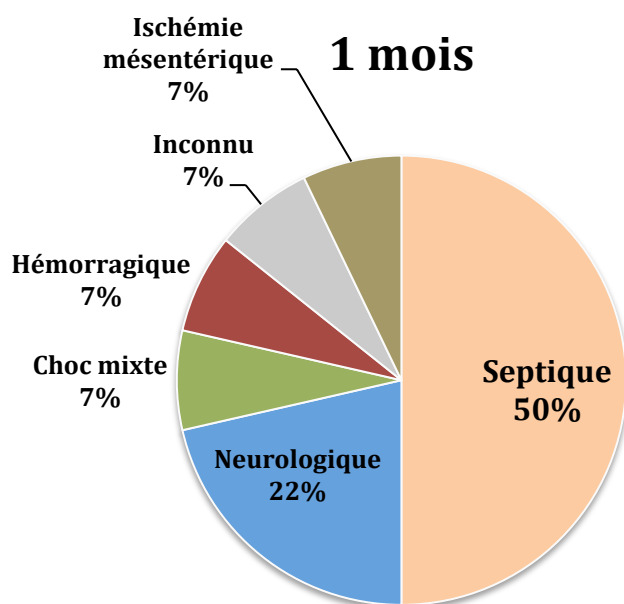


Figure 10 : Etiologie et répartition des décès à 1 mois

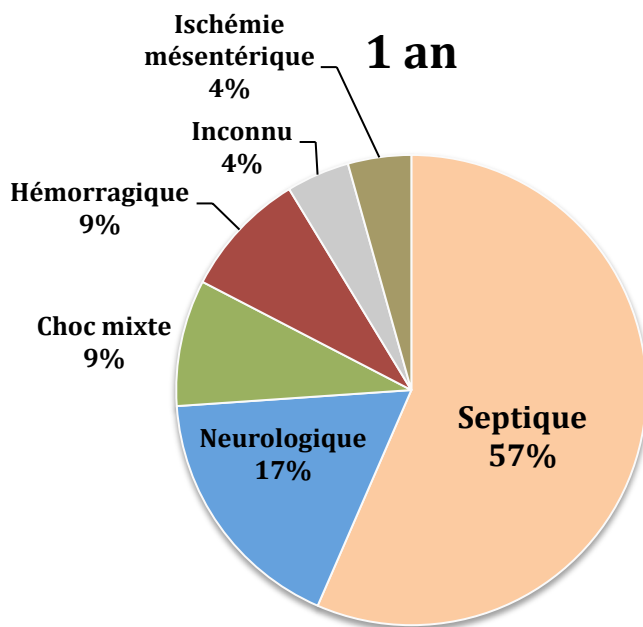


Figure 11: Etiologie et répartition des décès à 1 an

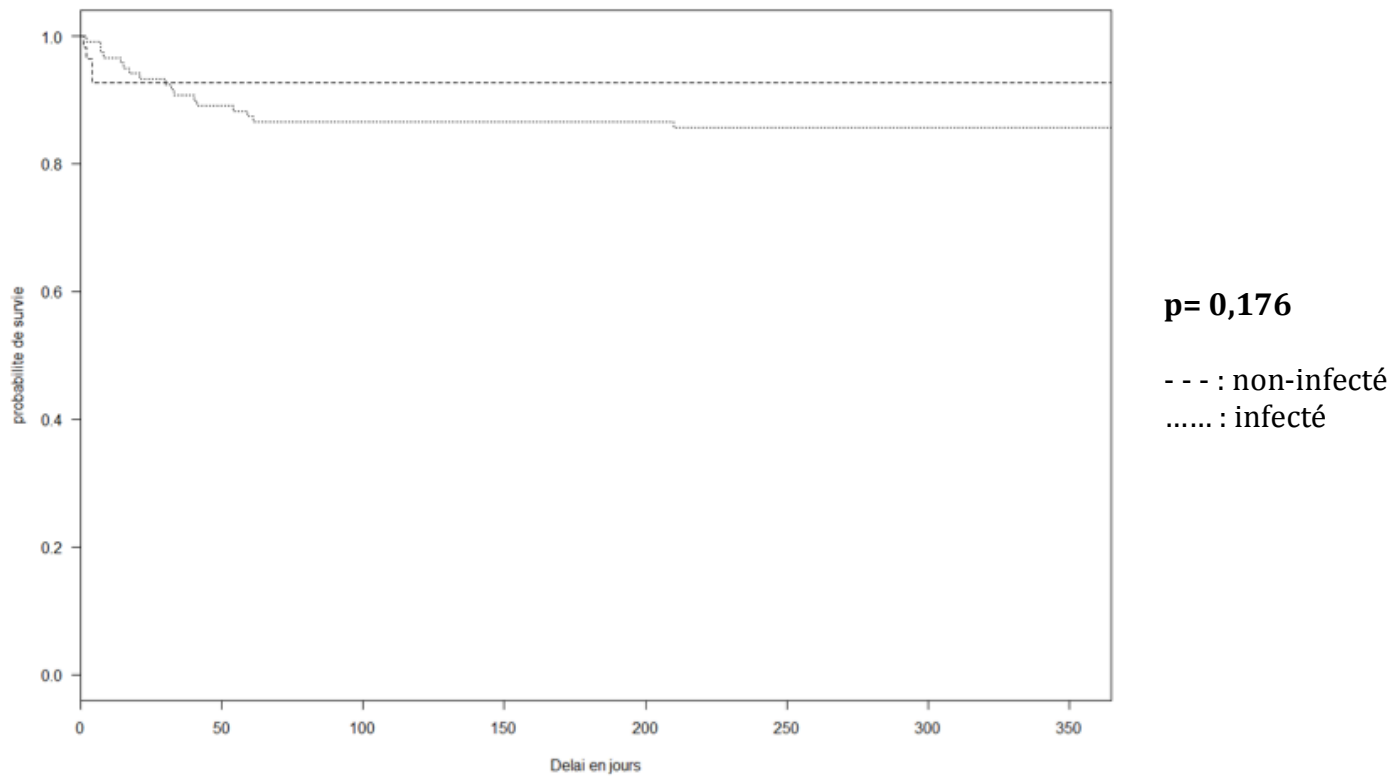


Figure 12 : Courbe de survie à 1 an selon le statut infecté

IV.DISCUSSION

Durant la période d'inclusion, 175 patients ont bénéficié d'une transplantation cardiaque exclusive au sein de l'institut de cardiologie dont 21 sont décédés dans l'année suivant la greffe. Ce taux de mortalité de 12% est comparable à celui retrouvé dans les registres nationaux et internationaux et ce malgré une proportion importante de patients greffés en urgence (57% des patients sont transplantés en condition de Super Urgence 1) et assistés par ECMO au moment de la transplantation (32% des patients). Dans le registre 2016 de l'ISHLT (2), la survie à 1 an, est de plus de 85% (Figure 2) et selon l'agence de biomédecine la survie à un 1 an est de 80% pour les malades opérés entre 2013 et juin 2014 en constante amélioration par rapport à celui des malades opérés entre 2005 et 2008 (72%) et entre 2009 et 2012 (77%). Montoya et al. (20) mettent en évidence dans une cohorte de 620 transplantations cardiaques que l'infection est la principale cause de morbi-mortalité lors de la période post-opératoire avec 43,6% des infections d'origines bactériennes. Dans cette étude, les pneumonies post-opératoires représentent 28,1% soit la majorité des infections post-opératoires. Dans l'étude de O. Zuckermann et al. (21) les survies à 30 jours et à 1 an sont respectivement de 91 et 85%, avec pour cause principale de décès les complications infectieuses responsables de 35% des décès. Enfin, Medrano et al. (23) mettent en évidence que l'incidence des infections bactériennes est significativement plus élevée pendant la période précoce (3,5 épisodes pour 1 000 jours de transplantation au cours des 6 premiers mois) par rapport à la phase tardive (0,4 épisodes pour 1 000 jours de transplantation au delà du 6ème mois). Nos données retrouvent des résultats similaires, la majorité des décès surviennent dans la période intra-hospitalière suivant la transplantation et le choc septique représente la principale cause de mortalité chez nos patients dont la majorité (63%) est à point de départ pulmonaire. Les bactéries sont les germes les plus fréquemment impliqués dans les infections post-opératoires du patient transplanté. La plupart des bactéries responsables de ces infections post-opératoires restent comparables aux germes habituellement retrouvés dans les infections post-opératoires de chirurgie cardiaque « classique » à savoir les entérobactéries, le *Pseudomonas aeruginosa* et les staphylocoques (dorés ou à coagulase négative)(22). Ainsi les germes opportunistes (virus et champignons) attendus du fait de l'immunosuppression, n'apparaissent que tardivement dans l'histoire

infectieuse des patients transplantés (7). On peut alors conclure que le patient greffé cardiaque doit être avant tout considéré comme un patient « standard » de réanimation de chirurgie cardiaque et que l'administration de traitements anti-infectieux inhabituels, tel que des antifongiques ou les anti viraux, doit reposer sur des arguments cliniques et para-cliniques et non sur le seul fait de l'immunosuppression induite. Ces conclusions peuvent également s'appuyer sur le fait que la réalisation de plasmaphérèse ou l'administration d'IgIV ne majorent pas le risque infectieux. Le recours aux échanges plasmatiques et aux IgIV permet aux patients allo-immunisés de bénéficier d'une transplantation cardiaque même en présence d'antigène HLA dit « interdit » au niveau du greffon sans majoration du risque de rejet (23). Pourtant cette stratégie d'immunosuppression plus agressive devrait exposer davantage le patient aux complications infectieuses. Dans notre travail, un tel impact n'a pas été mis en évidence et les patients ayant bénéficié de séances de plasmaphérèse ou de l'administration d'IgIV ne présentent pas plus d'infections post-opératoires. Cela peut s'expliquer par le fait que ces techniques entraînent davantage une immunomodulation plutôt qu'une immunosuppression supplémentaire. L'objectif de ces traitements est d'éliminer les anticorps anti HLA impliqués dans le rejet humoral en les diluant par l'administration IgIV ou en le remplaçant par les échanges plasmatiques mais sans pour autant entraîner un déficit global en anticorps. Par ailleurs les suspensions temporaires et partielles des autres traitements immunosuppresseurs, notamment le mycophenolate mofetil dans notre pratique courante, ne semble pas influencer sur le risque de rejet du greffon puisque la survenue d'infections post-opératoires n'est pas associée à une majoration d'incidence des rejets, qu'ils soient cellulaires ou humoraux.

Notre travail met en évidence que les pneumonies sont les infections les plus fréquentes en post-opératoire de transplantation cardiaque. Les pneumonies sont une préoccupation constante dans les services de réanimation. En effet, elles représentent la complication infectieuse la plus fréquente chez les patients ventilés mécaniquement avec une incidence globale de 12% d'après le dernier rapport du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) (24). Leur impact est important puisqu'elles sont responsables d'une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la durée de séjour en réanimation (25). Elles sont également associées à une mortalité élevée:

de 24 à 50% selon les études, voire 70% chez les patients les plus graves (26). La surmortalité attribuable est de l'ordre de 13%. Hortal et al. se sont intéressés aux facteurs de risque de développement d'une pneumonie après une chirurgie cardiaque. Ils décrivent dans leur étude que la moitié des patients ventilés pendant plus de 48 heures développent une pneumonie secondaire à des agents nosocomiaux. Les facteurs de risque de développer une PAV étaient l'âge supérieur à 70 ans, une chirurgie réalisée en urgence, une chirurgie redux, la transfusion per-opératoire, une ventilation mécanique prolongée, la nécessité d'une réintubation et d'un support inotrope per-opératoire (27). Nos résultats sont en accord avec ces données de la littérature et nos patients transplantés cumulent ces facteurs de risque. En effet la transplantation cardiaque peut être considérée comme une chirurgie réalisée en urgence, plus de 30% de nos patients transplantés avaient bénéficié d'une chirurgie cardiaque au préalable, une très grande majorité des patients est transfusée en péri-opératoire et enfin près de deux tiers des patients sont assistés par ECMO en post-opératoire. En effet, parmi les facteurs de risque mis en évidence par l'analyse multivariée, la présence d'une ECMO veino-artérielle en post-opératoire serait un facteur de risque d'infection post-opératoire (OR : 1,21). La pneumonie est une complication fréquente sous ECMO et son incidence est de plus de 50% chez les patients assistés par ce dispositif (17). Elles sont responsables d'une augmentation de la durée d'assistance ventilatoire et circulatoire et sont associées à une augmentation de la mortalité. Enfin, Les infections respiratoires sont les complications infectieuses post-opératoires les plus fréquemment retrouvées après une chirurgie cardiaque (22) et le germe le plus souvent impliqué reste le *Pseudomonas aeruginosa*. Nos données sont également en accord avec celles de la littérature, le pyocyanique représentait plus de 27% des germes impliqués dans les pneumonies post-opératoires. Les autres germes retrouvés étaient les entérobactéries (42%), la flore oro pharyngée (14%), l'*Haemophilus influenzae* (4,3%) et les Cocci Gram positifs (2,4%) dont seulement 1% de *Staphylococcus aureus*. La faible proportion de *Staphylococcus aureus* dans notre population, pourtant fréquemment impliqué dans les PAVM précoces en réanimation, va dans le sens du dernier rapport REA-raisin qui fait état d'une baisse des infections à *Staphylococcus aureus* dans les services de soins intensifs depuis 2009 (24). Devant la prévalence importante des PAVM chez ces patients, certaines équipes se sont intéressées à l'utilité de moyens spécifiques de prévention. Ainsi, Bouza et al. ont étudié l'intérêt d'une antibiothérapie prophylactique de 3 jours par méropénème et linézolide dans

une cohorte de 234 patients de chirurgie cardiaque nécessitant une ventilation mécanique prolongée de plus de 48h. Ils n'objectivaient pas de réduction du nombre de PAVM ni de baisse de la durée de séjour en réanimation, mais une augmentation du nombre de staphylocoques résistants au linézolide chez les patients traités de manière prophylactique (28). Pérez Granda et al. ont montré qu'en associant une formation spécifique du personnel, une aspiration continue des sécrétions sus glottiques, le maintien d'une position proclive à 45° et des soins de bouche à la chlorhexidine toutes les 8h, l'incidence des PAVM en péri-opératoire de chirurgie cardiaque diminuait de 45% (29).

Les infections du site de canulation de l'ECMO sont la deuxième cause d'infection post opératoire dans notre travail. Ces infections, dans leur très majorité au niveau du triangle de Scarpa, sont des affections graves, associées à une morbi-mortalité importante et sont principalement favorisées par un saignement local (30). Le traitement associe une prise en charge chirurgicale et une antibiothérapie. Dans notre cohorte, les infections du triangle de Scarpa représentaient 27,8% des infections, soit 60 épisodes infectieux survenant chez 51 patients avec une médiane d'apparition à 9 jours. Les principaux germes responsables étaient le *Pseudomonas aeruginosa* (17,5% des germes), l'*Escherichia coli* (12,3%) et l'*Enterococcus faecalis* (12,3%). L'incidence des infections du triangle de Scarpa habituellement retrouvée dans la littérature varie de 10 à 16% (31)(32) avec un délai d'apparition entre 12 et 23 jours après implantation. Cependant des travaux plus récents (30) tendent à montrer une incidence plus élevée de l'ordre de 25 à 30%. L'analyse de la cartographie bactérienne montrait que plus de 80% des germes sont issus de la sphère urodigestive, en faveur d'un mécanisme d'infection par contiguïté. Néanmoins, une colonisation puis une infection par voie hématogène serait également possible. Actuellement, il n'existe aucune recommandation sur le traitement de ces infections notamment sur la durée de l'antibiothérapie. Concernant la prévention de cette complication, une hémostase rigoureuse au niveau du site de canulation permettant une épargne transfusionnelle et une durée la plus courte possible de l'assistance serait la principale mesure en plus des soins antiseptiques locaux réguliers. L'antibioprophylaxie à la pose ne semble pas réduire l'incidence de cette complication, probablement du fait que l'infection apparaît plusieurs jours après l'implantation et donc bien à distance de l'antibioprophylaxie (31)(30).

L'ECMO apparait comme un facteur de risque d'infection qu'elle soit implantée avant la transplantation ou en post-opératoire. Les progrès médicaux et chirurgicaux tels que le développement des supports hémodynamiques type ECMO ont permis d'obtenir des résultats encourageants chez les patients présentant un état de choc cardiogénique réfractaire aux traitements médicamenteux usuels (33). L'ECMO VA est un moyen rapide et efficace de contrôle et de stabilisation du choc cardiogénique, laissant espérer une récupération fonctionnelle des dysfonctions d'organes secondaire au bas débit (reins, foie) (34). La précocité d'implantation est alors déterminante. Dans notre étude, 32% (n=56) des patients sont assistés par ECMO au moment de la transplantation, proportion plus importante que les données nationales de l'agence de biomédecine (25% des patients). Ceci s'explique par la plus grande proportion de patients transplantés dans un contexte d'urgence (57% des patients) dans notre centre de référence. Par ailleurs, 33% (n=58) des patients ont bénéficié de la pose d'une ECMO en post-opératoire alors qu'ils n'étaient pas assistés par ce dispositif en pré-opératoire. La défaillance primaire du greffon est une complication fréquente en post-opératoire de transplantation cardiaque avec une incidence globale de 35% (35). Au total 114 patients étaient porteur d'une ECMO en post opératoire soit 65,1% (n=114) de notre cohorte. Les données de la littérature rapportent qu'au-delà de la 48^{ème} heure après la pose d'une ECMO, 2/3 des patients développent une infection nosocomiale. On peut d'ailleurs remarquer que plus de la moitié (53%) des patients ayant présenté une infection préopératoire étaient sous ECMO et que 60% des patients sous ECMO avaient présenté une complication infectieuse avant la greffe. Pour autant la présence d'une infection en pré-opératoire n'apparait pas comme un facteur de risque d'infection post-opératoire. Chez les patients présentant une infection sous ECMO, Schimdt et al. mettent en évidence que les bacilles à Gram-négatifs représentent 68,8% des germes isolés (*Stenotrophomonas maltophilia* et *Pseudomonas aeruginosa*) (17). Ces résultats sont comparables avec notre étude, 78% (n=93/119) de la population « infectée » en post-opératoire était porteur d'une ECMO et les bacilles à Gram-négatifs représentaient plus de 66% des infections post-opératoires. Le *Pseudomonas aeruginosa* restait le principal germe retrouvé dans les prélèvements. Ces données nous incitent à recommander une antibiothérapie initiale probabiliste couvrant systématiquement le pyocyanique en tenant compte évidemment de l'écologie du service transplantateur et de l'histoire bactériologique du patient.

La transfusion apparaît comme un facteurs de risque d'infection post-opératoire après une transplantation cardiaque. Il est difficile de distinguer les rôles respectifs de l'anémie et de la transfusion dans l'augmentation de morbi-mortalité observée en post-opératoire. Si l'étude de Carson et al. (36) permet de montrer un rôle propre de l'anémie dans la morbi-mortalité en post-opératoire, la transfusion en post-opératoire et en réanimation est associée à une majoration du risque infectieux. Dans l'étude de Beattie WS et al (37), sur une cohorte de 8000 patients opérés d'une chirurgie non cardiaque, le risque de mortalité augmente dès la transfusion du premier culot globulaire.

Plus récemment, Glance et al (38), ont montré sur une cohorte de plus de 10 000 patients opérés d'une chirurgie non cardiaque que la transfusion, en dehors du contexte hémorragique était associée à une augmentation de la mortalité. Les mécanismes physiopathologiques sont multiples. Une modulation de la réaction immunitaire par la transfusion pourrait favoriser la survenue de complications infectieuses. Cette immuno-modulation est une combinaison d'effet immunosuppresseur qui rappelle que la transfusion est une transplantation de cellules (39)(40). L'effet immuno-modulateur de la transfusion sanguine a longtemps fait l'objet de controverse. Si le sur-risque de cancer ne semble pas avéré (41), il existe bien une augmentation du risque d'infection du site opératoire liée à la transfusion (42). Dans une méta-analyse regroupant 13'152 patients, la transfusion sanguine est associée à une aggravation du risque infectieux post-opératoire, et les malades transfusés ont 3,45 fois plus de probabilité de développer une infection post-opératoire (43).

Dans notre cohorte, en post-opératoire 34,4% des patients ont bénéficié d'une transfusion en CGR et parmi eux 29,4 % recevaient plus de deux CGR majorant ainsi le risque de complications infectieuses en post-opératoire.

Une analyse comparative de la survie des patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque et recevant une à deux poches de sang par rapport à ceux qui ne sont pas transfusés dans un collectif de 3'254 cas démontre une augmentation globale de la mortalité de 16% chez les transfusés et un risque de décès multiplié par 1,7 (44). Dans une autre série de 1'915 patients de chirurgie cardiaque suivis à 5 ans, la transfusion (34% du collectif) a entraîné une augmentation de mortalité de 70% (*RR* 1,7) sur le long terme, même après correction pour les comorbidités et les facteurs associés; en analyse multivariée, la transfusion reste un déterminant indépendant de la mortalité (45).

Enfin il n'existe pas de recommandations fortes sur le seuil transfusionnel à partir duquel la transfusion pourrait être bénéfique. Si le seuil de 7 g/dl d'hémoglobine est admis par l'ensemble des sociétés savantes, le bénéfice d'une transfusion pour des seuils supérieurs fait encore l'objet de débat et devrait dépendre non pas d'un simple chiffre d'hémoglobémie mais aussi tenir compte du contexte hémodynamique du patient ainsi que de ces comorbidités associées (46).

La survenue d'une infection en post-opératoire est associée à une morbidité certaine. Les patients infectés présentent des durées de ventilation mécanique et des durées d'assistance circulatoire significativement plus longues et des durées d'hospitalisation plus importantes probablement associées à un surcoût financier de la transplantation. Par ailleurs, les patients présentant une infection post-opératoire nécessitent plus souvent une épuration extrarénale dans leurs suites opératoires. Néanmoins, à travers notre travail il n'est pas retrouvé de différence significative sur la mortalité même si celle-ci tendait à être supérieure chez les patients présentant une infection post-opératoire (7% vs 15%, OR 2.9 [0.8-10.3] p=0.15). Cette absence de significativité peut s'expliquer par une faible puissance statistique du fait d'un faible nombre de sujet étudié. De plus en fonction du type d'infection, les conséquences sur la survie du patient ne sont probablement pas les mêmes, une pneumonie post-opératoire ayant probablement plus d'impact qu'une infection urinaire même symptomatique.

Notre travail présente plusieurs limites. En effet il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective reposant sur l'expérience d'une seule équipe de transplantation. Le recueil d'information s'effectuait à travers la saisie de dossier papier et numérique et certaines données pouvaient être manquantes entraînant ainsi un biais d'information. Concernant l'étude les infections à CMV ou sa réactivation, nous avons choisi de ne répertorier que les infections ou réactivations symptomatiques ou ayant un impact fort sur la prise en charge du patient, c'est-à-dire nécessitant l'administration d'un traitement anti viral par ganciclovir qui constitue un biais de recrutement. Les primo-infections ou les réactivations du CMV sont associées à un risque plus élevé de rejet du greffon (47) et peut prédisposer du fait de ses propriétés immuno-modulatrices, à certaines infections fongiques (pneumocystose, aspergillose), bactériennes (48) et parasitaires. Ainsi, l'impact de cette infection n'a pu être étudiée. Enfin, le faible effectif de notre cohorte peu limité notre étude dans sa puissance.

V) CONCLUSION

La survenue des infections en post-opératoire d'une transplantation cardiaque est un phénomène fréquent qui constitue un réel challenge dans la gestion du patient greffé. Les infections les plus fréquentes sont les pneumonies post-opératoires et les infections du triangle de Scarpa. Les germes les plus fréquemment mis en évidence sont le *Pseudomonas aeruginosa* et les Enterobactéries. Les principaux facteurs de risque mis en évidence après une analyse multivariée sont la présence d'une ECMO en pré et en post-opératoire de la transplantation et la transfusion de plus de 2 culots globulaires en post-opératoire. Les échanges plasmatiques et l'administration d'IgIV ne semblent pas majorer ce risque. Ces infections post-opératoires sont associées à une morbidité certaine dont une augmentation des durées de ventilation mécanique et d'assistance circulatoire responsables d'une durée d'hospitalisation plus importante. Néanmoins la survenue de ces infections ne semble pas être associée à une majoration du risque de rejet du greffon et un impact significatif sur la mortalité n'a pas pu être mis en évidence.

VI) REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cabrol, C. & Associates. Human heart transplantation. *Am. J. Cardiol.* 1968; 22, 833–837.
2. Roger D. Yusen, Leah B. Edwards, Anne I. Dipchand, Samuel Goldfarb, Anna Y. Kucheryavaya, Bronwyn J. Levvey, Bruno Meiser, Joseph W. Rossano, Josef Stehlik, and for the International Society for Heart and Lung Transplantation. Thirty-third Adult Heart Transplantation Report—2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation.* 2016.
3. Zarragoikoetxea Jáuregui I , Agüero Ramón-Llin J , Almenar Bonet L , Vela Rubio A , Porta Marín J, Martínez-Dolz L. Major complications in the recovery unit following heart transplant: incidence and risk factors. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2008; 55(9):535-40.
4. Montgomery, R. A. et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *NEJM.* 2011; 365, 318–326.
5. Zachary AA, Montgomery RA, Ratner LE et al. Specific and durable elimination of antibody to donor HLA antigens in renal transplant patients. *Transplantation.*2003;
6. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Shemin D. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apheresis.* 2007;
7. Fischman et al. Infection in solid-organ transplant recipient. *NEJM.*2007; 357:2601.
8. 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.
9. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother.*2013;45(3):260 -71.
10. Grossi P, Mohacsi P, Szabolcs Z, Potena L. Cytomegalovirus Immunoglobulin After Thoracic Transplantation: An Overview. *Transplantation.* 2016;100 Suppl 3:S1-4.
11. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmesaeth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006;82(2 Suppl):S15 - 17.
12. Rarasuraman R, Julina K, AST Infectious Diseases Community of Practice. Urinary tract infection in solid organ transplantation. *Am J Transpl.* 2103; 4327-36.

13. A. Humar et al. American Society of Transplantation Recommendations for Screening, Monitoring and Reporting of Infectious Complications in Immunosuppression Trials in Recipients of Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2006;
14. CTINILS. Définition des infections associées aux soins. 2007.
15. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;
16. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;
17. Matthieu Schmidt, Nicolas Bréchet, Sarah Hariri, Marguerite Guiguet, Charles Edouard Luyt, Ralouka Makri, Pascal Leprince, Jean-Louis Trouillet, Alain Pavie, Jean Chastre, and Alain Combes. Nosocomial Infections in Adult Cardiogenic Shock Patients Supported by Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *OXFORD JOURNAL*. 2012;
18. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. *SPILF*. 2015;
19. Conférence de consensus sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. 2004;
20. Montoya JG, Giraldo LF, Efron B, Stinson EB, Gamberg P, Hunt S, Giannetti N, Miller J, Remington JS. Infectious complications among 620 consecutive heart transplant patients at Stanford University Medical Center. *Clin Infect Dis*. 2001;33(5):629.
21. Andreas O. Zuckermann, Petra Ofner, Cristoph Holzinger, Michael Grimm, Robert Mallinger, Gunther Laufer, Ernst Wolner. Pre and early postoperative risk factors for death after cardiac transplantation: A single center analysis. *Transpl Int*. 2000;
22. Cove ME et al. Infectious complications of cardiac surgery: a clinical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012; 26:1094-100.
23. Varnous S, Optimization of Heart Transplant Immunosuppression *ISHLT 34th Annual Meeting & Scientific Sessions*. 2014.
24. REA-Raisin R. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. France 2014.

25. Nair GB, Niederman MS. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med.* 2015; 41(1):34-48.
26. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(7):867-903.
27. Hortal J, Gianella M, Perez MJ et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia after major heart surgery. *Intensive Care Med.* 2009; 35:1518-25.
28. Bouza E, Granda MJ, Hortal J, Barrio JM, Cercenado E, Muñoz P. Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(9):1547-1555.
29. Pérez-Granda MJ, Barrio JM, Muñoz P, Hortal J, Rincón C, Bouza E. Impact of four sequential measures on the prevention of ventilator-associated pneumonia in cardiac surgery patients. *Crit Care.* 2014; 18(2):R53.
30. Coroir M. et al. Epidemiology and risk factor of femoral cannula infections after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery. *SFAR.* 2016;
31. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S, Guiguet M, Luyt CE, Makri R, Leprince P, Trouillet JL, Pavie A, Chastre J, Combes A. Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Clin Infect Dis.* 2012;
32. Bizzarro, Conrad, Kaufman, & Rycus. Extracorporeal Life Support Organization Task Force on Infections, Extracorporeal Membrane Oxygenation. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Intensive Crit. Care* (2011) Soc. 12, 277–281;
33. Baron O, Le Guyader A, Trochu JN, Burbán M, Chevalier JC, Treillaud M et al. The pretransplant UNOS status modify the short and long term cardiac transplant prognosis? *The Annals of Thoracic Surgery.*2003;
34. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ. Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anest Analg* 2014; 118:731- 43.
35. Agence de la biomédecine rapport sur la greffe 2015.
36. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet.* 1996;

37. Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2009;
38. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011; 114(2): 283-92.
39. Engelbrecht S et al. Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *Med J*.2013;
40. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. *Anesthesiology*. 1999;
41. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;
42. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health Care-Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion. *JAMA*. 2014;
43. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE et al. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infections: A meta-analysis. *J Trauma*. 2003;
44. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM et al. The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2009; 108:1741-6.
45. Engoren MC, Habib RH, Zacharia A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002;
46. Gavin J et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery . *NEJM*. 2015; 372: 997-1008.
47. Fishman JA, Emery V, Freeman R, Pascual M, Rostaing L, Schlitt HJ, et al. Cytomegalovirus in transplantation-challenging the status quo. *Clin Transplant*. 2007; 21 (2):149 58.
48. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, Werner BG. Exposure to cytomegalovirus from the donated organ is a risk factor for bacteremia in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. *Clin Infect Dis*.1996;23(3):468 74.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Nombre de transplantations cardiaques (adultes et pédiatriques) par année et région géographique (1982-2014).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur la survie post-transplantation cardiaque entre 1982-2014.

Figure 3 : Courbe de survie du receveur après une greffe cardiaque (1^{ère} inscription en 1993-Juin 2014).

Figure 4 : Différentes réponses de l'immunité adaptative

Figure 5 : Etiologie des cardiopathies en valeur absolue. Trente pour cent des greffes étaient réalisées dans le cadre d'un antécédent de chirurgie cardiaque.

Figure 6 : Répartition des différents types d'assistances en pré-opératoire (n=175).

Figure 7 : Etiologie des défaillances cardiaques post-opératoires en valeur absolue nécessitant la pose d'assistance.

Figure 8 : Diagramme de flux

Figure 9 : Bactériologie de l'ensemble des infections post-opératoires

Figure 10 : Etiologie et répartition des décès à 1 mois

Figure 11 : Etiologie et répartition des décès à 1 an

Figure 12 : Courbe de survie à 1 an selon le statut infecté

Encadré 1 : Critères diagnostiques de suspicion d'une pneumonie nosocomiale d'après le CTINILS

Tableau 1 : Caractéristiques des 175 patients inclus dans l'étude.

Tableau 2 : Répartition des différentes assistances en pré-opératoire

Tableau 3 : Thérapeutiques pré-opératoires

Tableau 4 : Répartition en valeur absolue des différentes infections pré-opératoires

Tableau 5 : Durée per opératoire des temps clés de la transplantation

Tableau 6 : Nombre « n » de produits transfusés en per opératoire

Tableau 7 : Assistance post opératoire

Tableau 8 : Complications chirurgicales post-opératoire

Tableau 9 : Répartition des infections bactériennes post-opératoires

Tableau 10 : Bactériologie de l'ensemble des infections post-opératoires

Tableau 11 : Bactériologie des pneumonies post-opératoires

Tableau 12 : Bactériologie des infections du triangle de Scarpa

Tableau 13 : Bactériologie des médiastinites post-opératoires

Tableau 14 : Bactériologie des infections urinaires post-opératoires

Tableau 15 : Bactériologie des bactériémies isolées

Tableau 16 : Bactériologie des infections de cathéters

Tableau 17 : Mycologie post-opératoire et site infecté

Tableau 18 : Analyse statistique des facteurs de risque d'infection post-opératoire en fonction du statut « infecté » ou « non infecté »

Tableau 19 : Analyse multivariée

Tableau 20 : Impact des infections post-opératoires en fonction du statut « infecté » ou « non infecté »

Tableau 21 : Etiologie des décès post-transplantation cardiaque

ANNEXES

Assistances	Population totale
ECMO totale	56/175 (32%)
Mono ventriculaire	20/175 (11%)
Bi ventriculaire	5/175 (2,8%)

Tableau 2 : Répartition des différentes assistances en pré-opératoire.

Thérapeutique	Population totale
Ventilation mécanique	15/175 (8,6%)
Vasoconstricteur	10/175 (5,7%)
Inotrope	87/175 (49,7%)

Tableau 3 : Thérapeutiques pré-opératoires

**UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

**Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Médecine Spécialisée)**

Présentée par : **Mr. PASQUALOTTO ROMAIN**.....

Né(e) leà.....

Département (06) Pays.....

Et

Intitulée :Epidémiologie et facteurs de risque des infections en post opératoire de
transplantation cardiaque

Jury proposé

Président : ~~Mme~~ ou M le Professeur AMOUR Julien.....

Juges : ~~Mme~~ ou M le Professeur PUYBASSET Louis.....

~~Mme~~ ou M le Professeur CARLES Michel.....

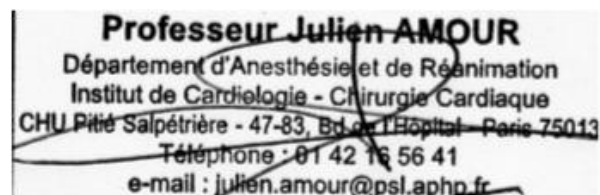
~~Mme~~ ou M le Docteur VIDAL Charles.....

~~Mme~~ ou M le Docteur DEGOS Vincent.....

Vu

Paris, le 09 avril 2017

Le Président de Thèse



Professeur Julien AMOUR

Pour accord

Pointe-À-Pitre, le

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Raymond CESAIRE

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE

Pointe-À-Pitre, le

Le président de l'Université des Antilles

Professeur Eustase JANKY

UFR SCIENCES MEDICALES HYACINTHE BASTARAUD**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

NOM ET PRENOM : Pasqualotto Romain

SUJET DE LA THESE : Epidémiologie et facteurs de risque des infections en post opératoire de transplantation cardiaque.

THESE : Médecine

QUALIFICATION : Médecine spécialisée

ANNEE : 2017

NUMERO D'IDENTIFICATION : 2017ANTIO248

MOTS CLEFS : Transplantation cardiaque, Infection post-opératoire, ECMO veino-artérielle, Transfusion.

RESUME : L'induction d'une immunosuppression expose le transplanté cardiaque à la survenue d'infections post-opératoires augmentant la morbi-mortalité de ces patients. L'objectif de ce travail est de faire une analyse épidémiologique des infections post-opératoires des transplantés cardiaques du service et d'en déterminer les facteurs de risque. Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique menée au sein de l'institut de cardiologie du GH Pitié-Salpêtrière. Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque orthotopique (TCO) entre le 01/01/2014 et le 31/12/15 ont été inclus. Toutes les infections post-opératoires symptomatiques ayant conduit à l'administration d'un traitement anti-infectieux durant la période intra-hospitalière ont été répertoriées. Les facteurs de risque d'infection post-opératoire étaient déterminés par un modèle de Cox en analyse uni puis en multivariée. Les données sont exprimées en OR [IC95%]. $p < 0,05$ était nécessaire pour rejeter l'hypothèse nulle. Durant la période d'inclusion, 175 patients ont bénéficié d'une TCO. Pour 119 d'entre eux, 233 épisodes infectieux ont été diagnostiqués touchant 68% des patients. Les infections les plus fréquentes étaient les pneumonies (89) et les infections du triangle de Scarpa (60). Les facteurs de risque en analyse multivariée étaient la présence d'une ECMO veino-artérielle (VA) en période pré-opératoire (OR : 1,16 [IC95 :1,00-1,35], $p=0,04$) et en post-opératoire (OR : 1,28 [IC95 :1,10-1,48], $p < 0,01$), la transfusion sanguine > 2 culots globulaires (CGR) en post-opératoire (OR : 1,21 [IC95: 1.05-1.39], $p < 0,01$). Les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) n'étaient pas associés à une majoration du risque infectieux. Les durées de ventilation mécanique, durée de sevrage de l'ECMO VA et du séjour en réanimation étaient significativement plus importantes chez les transplantés infectés. L'incidence des rejets à 1 an était identique. La mortalité à 1 an tendait à être supérieure sans atteindre le seuil de significativité sur cet effectif, 7% vs 15%, OR 2.9 (0.8-10.3) $p=0.15$). La survenue d'une infection bactérienne post-opératoire est fréquente, principalement pulmonaire ou sur les sites de canulation de l'ECMO VA. Le recours à l'ECMO VA en péri opératoire ainsi que la transfusion sanguine de culots globulaires en post-opératoire augmentent le risque de survenue de complications infectieuses et prolonge les durées d'hospitalisation en réanimation. Le traitement préventif du rejet humoral chez le transplanté hyperimmunisé n'influence pas la survenue d'infection bactérienne. Sur ce collectif, la mortalité n'est pas significativement accrue.

JURY : Président Professeur Julien Amour

Directeur Docteur Charles Vidal

Professeur Louis Puybasset

Professeur Michel Carles

Docteur Vincent Degos

