



**HAL**  
open science

# Analyse du devenir des patients transplantés cardiaques après assistance circulatoire

Audrey Lepron

► **To cite this version:**

Audrey Lepron. Analyse du devenir des patients transplantés cardiaques après assistance circulatoire. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02455007

**HAL Id: dumas-02455007**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02455007>**

Submitted on 25 Jan 2020

**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 DE ROUEN NORMANDIE**  
**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2019

N°

**THESE**

**Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 octobre 2019

Par

*LEPRON Audrey*

Née le 4 octobre 1994 à Gruchet-le-Valasse

***ANALYSE DU DEVENIR DES PATIENTS  
TRANSPLANTES CARDIAQUES APRES ASSISTANCE  
CIRCULATOIRE***

Directeur de thèse: M. LITZLER Pierre-Yves, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH)

Président du jury : M. BELLIEN Jérémy, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH)

Membres du jury : Mme CANDON Sophie, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH)

M. DUFLOT Thomas, Chargé de recherche

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

**ANNEE UNIVERSITAIRE  
2018 – 2019  
U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN: **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS: **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER Professeur**  
**Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale- Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER</b> (LECLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie



Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>ELGHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
M. Henri <b>GONDE</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOISGUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier*

*Spécialisé du Rouvray CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ –*

*Saint Julien Rouen*

# Table des matières

---

## INTRODUCTION

<b>1.</b>	<b>L'assistance circulatoire .....</b>	<b>22</b>
1.1.	Historique .....	22
1.2.	Les différents types d'assistance.....	24
1.2.1.	Les assistances cardiaques de courte durée .....	24
1.2.2.	Les assistances ventriculaires de longue durée.....	27
1.2.3.	Les cœurs artificiels totaux.....	32
1.3.	Déroulement de l'opération.....	32
1.4.	Le traitement sous assistance circulatoire .....	33
1.5.	Les complications sous assistance circulatoire de longue durée .....	34
<b>2.</b>	<b>La transplantation cardiaque .....</b>	<b>34</b>
2.1.	Historique .....	34
2.2.	Avant la greffe .....	35
2.2.1.	La répartition des greffons .....	35
2.2.2.	Les contre-indications à la greffe cardiaque.....	36
2.3.	L'intervention et la prise en charge post-opératoire .....	36
2.4.	Les mécanismes du rejet .....	38
2.5.	Prise en charge du patient.....	40
2.5.1.	La lutte contre le rejet: l'immunosuppression .....	40
2.5.2.	Les autres complications post-greffe .....	44

## MATERIEL ET METHODES

<b>1.</b>	<b>Les critères d'inclusion.....</b>	<b>47</b>
<b>2.</b>	<b>Description de la population.....</b>	<b>47</b>
<b>3.</b>	<b>Période pré-implantation de l'assistance circulatoire de longue durée.....</b>	<b>48</b>
<b>4.</b>	<b>L'implantation de l'assistance de longue durée.....</b>	<b>48</b>
<b>5.</b>	<b>Post-opératoire .....</b>	<b>49</b>
<b>6.</b>	<b>Complications à long terme de l'assistance circulatoire de longue durée .</b>	<b>50</b>

## **RESULTATS**

<b>1. La transplantation .....</b>	<b>51</b>
1.1. Bilan post-opératoire .....	51
1.2. Les principaux traitements post-transplantation.....	51
1.2.1. Le traitement de l'anémie .....	52
1.2.2. Le traitement immunosuppresseur .....	52
1.2.3. La prise en charge des rejets .....	53
1.2.4. Prise en charge des dysfonctions primaires du greffon .....	54
1.2.5. Prévention de la maladie coronaire du greffon, prise en charge des dyslipidémies et du diabète.....	54
1.2.6. Prise en charge des complications iatrogènes.....	54
1.2.7. Traitement de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil .....	56
<b>2. L'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) .....</b>	<b>56</b>
<b>3. Analyse des décès post-transplantation en fonction du temps passé sous assistance circulatoire de longue durée .....</b>	<b>57</b>
<b>4. Analyse de la survie des patients transplantés post-assistance circulatoire de longue durée .....</b>	<b>58</b>

## **DISCUSSION**

<b>1. Influence de l'assistance circulatoire et de la prise en charge thérapeutique sur le patient transplanté.....</b>	<b>63</b>
1.1. Immunologie du patient greffé après assistance circulatoire de longue durée.....	63
1.1.1. <i>Influence de l'assistance</i> .....	63
1.1.2. <i>Influence des transfusions massives</i> .....	67
1.1.3. <i>Choix du traitement d'induction du patient greffé après assistance circulatoire</i> .	70
1.1.4. <i>Choix du traitement immunosuppresseur chronique dans notre population de patients</i> .....	71
1.2. Saignements et troubles cardio-vasculaires.....	72
1.2.1. <i>Les saignements dus à l'assistance circulatoire</i> .....	72
1.2.2. <i>L'angiogénèse due à l'assistance ciculatoire</i> .....	73
1.2.3. <i>Autres modifications vasculaires périphériques</i> .....	74
1.2.4. <i>Maladie coronaire du greffon et dyslipidémie</i> .....	75
1.3. Altérations rénales due à l'assistance et à la prise en charge du patient transplanté .	77

1.4.	Influence de la prise en charge sur les cancers .....	79
1.5.	L'anémie.....	82
2.	<b>Qualité de vie et survie du patient sous assistance et état psychologique du patient greffé.....</b>	<b>83</b>
2.1.	<i>Qualité de vie et survie sous assistance.....</i>	83
2.2.	<i>Psychologie du patient transplanté.....</i>	83
3.	<b>Quand transplanter les patients sous assistance? .....</b>	<b>84</b>

## **CONCLUSION**

## Liste des abréviations

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Ang-2 : Angiopoïétine-2

AP-1 : Activating Protein 1

ARA II : Antagonistes des Récepteurs à l'Angiotensine II

BCPIA : Ballon de Contre Pulsion Intra Aortique

CD : Cluster de Différentiation

CEC : Circulation Extra Corporelle

CGR : Concentré de Globules Rouges

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : CytoMégaloVirus

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

DACM : Dispositif d'assistance circulatoire mécanique

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

eNOS : Oxyde Nitrique Synthase endothéliale

EPO : Erythropoïétine

FEVG : Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche

FOXP3 : Forkhead Box P3

GMP : Guanosine MonoPhosphate

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leucocyte Antigen

HMG-CoA : hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A

IC: Index Cardiaque

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IFN : Interféron



IgM : Immunoglobuline M  
IgG : Immunoglobuline G  
IL : InterLeukine  
IKK : serine-threonine protein kinase  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IMP : Inosine MonoPhosphate  
IMPDH : Inosine MonoPhosphate DésHydrogénase  
InVS: Institut de Veille Sanitaire  
iTreg : lymphocyte T régulateur induit  
IVAD : Implantable Ventricular Assist Device  
LVAD : Left Ventricular Assist Device  
MAP-K : Mitogen Activated Protein Kinase  
MPA : Acide MycoPhénolique  
mTOR: mammalian Target Of Rapamycin  
mTORC1 : mammalian Target Of Rapamycin complex-1  
NFAT : Nuclear Factor of Activated T cell  
NF- $\kappa$ B : Nuclear Factor kappa B  
NK : Natural Killer  
nTreg : lymphocyte T régulateur naturel  
NYHA : New York Heart Association  
PAF : Platelet Activating Factor  
PD : Programmed Death  
PD-L : Programmed Death Ligand  
PI3K : phosphoinositide-3-kinase  
PVAD : Paracorporeal Ventricular Assist Device  
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
ROS : Reactive Oxygen Species  
TCR : T Cell Receptor

Teff : lymphocyte T effecteur

TGF : Transforming Growth Factor

TLRs : Toll-Like Receptors

TNF : Tumor Necrosis Factor

t-PA : tissue Plasminogen Activator

Treg : lymphocyte T régulateur

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VWF : Von Willebrand Factor

## Liste des figures

---

<b>Figure 1</b> : Le « Liotta-Cooley Artificial Heart »	23
<b>Figure 2</b> : Principe et fonctionnement de l'ECMO 1/ réchauffeur 2/ oxygénateur 3/ pompe centrifuge 4/ console	25
<b>Figure 3</b> : Console d'ECMO et implantation des canules par voie fémorale	25
<b>Figure 4</b> : L'Impella® (Abiomed) implantée ici par voie axillaire	26
<b>Figure 5</b> : Pompe monoventriculaire gauche pulsatile Novacor®	27
<b>Figure 6</b> : Le système PVAD de Thoratec® (Para-corporel) à gauche et le système IVAD (Implantable) à droite	28
<b>Figure 7</b> : Mise en place du Thoratec PVAD	29
<b>Figure 8</b> : Console pneumatique « Dual Drive Console » à gauche et TLC-II à droite	29
<b>Figure 9</b> : Schéma et Fonctionnement du ventricule pneumatique Thoratec®	30
<b>Figure 10</b> : Schéma d'une pompe axiale (HeartMate II®) à gauche et d'une pompe centrifuge (Heartware®) à droite	31
<b>Figure 11</b> : Pompe axiale du HeartMate II®	31
<b>Figure 12</b> : Mise en place du HeartMate II®	32
<b>Figure 17</b> : Activation du lymphocyte T	40
<b>Figure 18</b> : Mécanisme d'action des médicaments immunosuppresseurs	41
<b>Figure 19</b> : Influence du temps passé sous assistance circulatoire sur la survie des patients décédés en post-transplantation	57
<b>Figure 20</b> : Comparaison des survies des patients avec et sans assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation sur 1 an	61
<b>Figure 21</b> : Comparaison des survies des patients avec et sans assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation sur 5 ans	60
<b>Figure 22</b> : Comparaison des survies des patients avec et sans assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation sur 20 ans	59
<b>Figure 23</b> : Rôle des IgM naturels	65
<b>Figure 24</b> : influence du facteur de Willebrand sur l'angiogénèse	74

# Introduction

---

L'insuffisance cardiaque correspond, d'un point de vue physiopathologique, à l'incapacité du cœur à délivrer un débit suffisant aux besoins de l'organisme à un niveau normale de pression de remplissage.

Cette pathologie touche environ 2% de la population occidentale, avec une prévalence augmentant de 1% chez les individus à partir de 40 ans et de 10% chez les patients de plus de 75 ans.(Lam et al. 2011) D'après l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), cette pathologie représente la troisième cause de mortalité cardiovasculaire après les accidents vasculaires cérébraux et les infarctus.(Gabet et al. 2014)

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque au début de la maladie est hygiéno-diététique et médicamenteuse. Dans une grande majorité des cas, cette prise en charge suffit pour maintenir des fonctions cardiaques suffisantes aux besoins du patient. Cependant, dans les cas les plus sévères, la prise en charge médicamenteuse devient insuffisante au long cours.

La transplantation cardiaque est aujourd'hui la méthode de référence pour traiter les insuffisants cardiaques terminaux. Cependant, il existe de nombreux obstacles à la transplantation et en raison du manque de greffons disponibles, les risques de décès des patients en attente de greffe est élevé. En effet, d'après l'agence de la biomédecine, en 2015, 8% des inscrits sur la liste d'attente de greffe cardiaque sont décédés.

Pour palier à cette impasse thérapeutique, il est possible, depuis quelques années, d'avoir recours à l'implantation d'une assistance circulatoire de longue durée ou d'un cœur artificiel total. Ces dispositifs peuvent être implantées en attendant une greffe mais peuvent aussi être implantés de manière définitive pour les patients non éligibles à la greffe cardiaque.

Depuis l'amélioration des dispositifs d'assistance circulatoire de longue durée, cette opportunité thérapeutique est de plus en plus utilisée à travers le monde. A Rouen, 38

patients auront pu être transplantés suite à une période d'assistance circulatoire de longue durée entre 1998 et 2018.

Notre étude s'intéresse à ces 38 patients, pris en charge à Rouen, afin d'étudier leur devenir après la transplantation et de comprendre en quoi l'assistance circulatoire pourrait influencer leur survie.

Après avoir présenté l'assistance circulatoire de longue durée et la transplantation de manière générale, nous nous intéresserons à notre population de patients durant la période d'assistance circulatoire, puis en post-transplantation.

Nous comparerons ensuite la survie post-transplantation de nos patients à celle des patients transplantés sans avoir reçu d'assistance circulatoire de longue durée.

Nous pourrons ensuite discuter de l'influence de la prise en charge et de l'assistance circulatoire de longue durée sur le devenir de nos patients après leur transplantation.

## **1. L'assistance circulatoire**

Un dispositif d'assistance circulatoire mécanique (DACM) est un appareillage intra- ou extracorporel permettant de suppléer la totalité ou une partie de la fonction hémodynamique du cœur afin d'assurer un débit sanguin satisfaisant pour l'ensemble de l'organisme.

### **1.1. Historique**

Le 4 avril 1969 le Docteur Denton Cooley à Houston réalise la première implantation d'un cœur artificiel, le « Liotta-Cooley Artificial Heart » faisant référence à son inventeur le Docteur Domingo Liotta. Ce cœur permit au patient d'être maintenu en vie pendant 3 jours en attendant une transplantation. Malheureusement cette transplantation fut un échec, mais pour la première fois dans l'histoire de l'humanité, l'homme avait été capable de concevoir et fabriquer une machine lui permettant de remplacer un organe vital de son organisme.



**Figure 1 : le « Liotta-Cooley Artificial Heart »**

Parallèlement au développement du cœur artificiel, d'autres médecins et chirurgiens vont opter pour une solution mécanique différente en développant des systèmes d'assistances circulatoires du ventricule gauche uniquement. Ces systèmes, contrairement au cœur artificiel, laissent le cœur du patient en place et n'assure la suppléance hémodynamique que du seul ventricule gauche. Entre 1975 et 1979, 20 implantations de pompes d'assistance ventriculaire gauche ont été ainsi réalisées.

En 1982 est implanté le premier Jarvik 7, faisant référence à son inventeur le Docteur Robert Jarvik, par le Docteur William DeVries. Cette implantation permit au patient de survivre 112 jours. Parallèlement, grâce au développement du Novacor®, un ventricule d'assistance gauche, un patient survit pour la première fois à une transplantation à la suite de l'implantation d'un système d'assistance réalisant ainsi le premier pont à la transplantation.

En 1985, le Dr Coppeland arrivera à transplanter avec succès un patient après l'implantation d'un cœur artificiel total.

Il faudra attendre 1996 pour que commencent les premiers essais cliniques concernant les pompes d'assistance ventriculaire gauche (HeartMate 1) et bi-ventriculaire (PVAD).

A Rouen, La première implantation d'un système d'assistance bi-ventriculaire PVAD (Thoratec) a été réalisée en 1998. En 2003, est réalisée la première implantation en France d'un système d'assistance bi-ventriculaire implantable.

Ce dispositif permettra au patient d'effectuer le premier retour à domicile réalisé en France. En 2007, le premier Heartmate II est implanté permettant à un premier patient Français de reprendre son travail sous assistance circulatoire.

## **1.2. Les différents types d'assistance**

Il existe plusieurs dispositifs d'assistance cardiaque mécanique de courte ou de longue durée.

### **1.2.1. Les assistances cardiaques de courte durée**

Ces assistances permettent de prendre en charge des patients en insuffisance cardiaque aiguë terminale, c'est à dire des patients présentant un Index Cardiaque (IC) inférieur à 1,8 l/min/m<sup>2</sup>, malgré des thérapeutiques médicamenteuses optimales. Ces systèmes sont implantés dans l'attente d'une récupération hémodynamique ou d'une transplantation en urgence. En cas d'échec de sevrage ou d'impossibilité d'accéder à la transplantation ces patients pourront être implantés avec un dispositif d'assistance de longue durée que nous verrons par la suite.

Il existe deux principaux types d'assistance cardiaque de courte durée:

- l' **ECMO** (ExtraCorporeal Membrane Oxygenation) permet d'assurer l'oxygénation et une assistance circulatoire bi-ventriculaire cardiaque pour une durée courte (7 à 8 jours). Cette durée est limitée car il apparaît après cette période des atteintes biologiques sur les composants du sang avec une hémolyse importante.  
Une canule est introduite dans la veine fémorale et son extrémité, multi-perforées, est placée dans l'oreillette droite. Cette canule est reliée à une pompe centrifuge qui va aspirer le sang et le réinjecter à travers un oxygénateur et un réchauffeur dans l'artère fémorale, l'artère axillaire ou l'aorte. Lorsque la canule est placée dans l'artère fémorale, il est nécessaire de revasculariser en aval le membre inférieur au moyen d'un cathlon de reperfusion. L'ECMO peut débiter jusqu'à 6-7 l/min et ainsi assurer la prise en charge de l'hémodynamique et l'oxygénation nécessaire au patient.

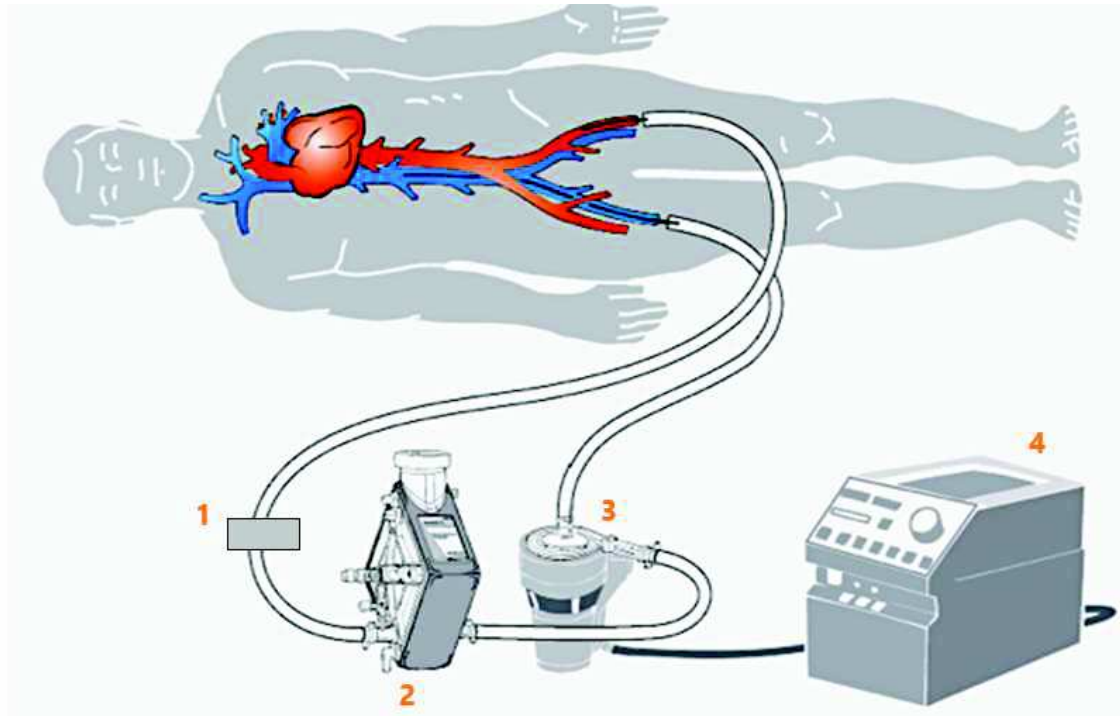


Figure 2: Principe et fonctionnement de l'ECMO 1/ réchauffeur 2/ oxygénateur 3/ pompe centrifuge 4/ console

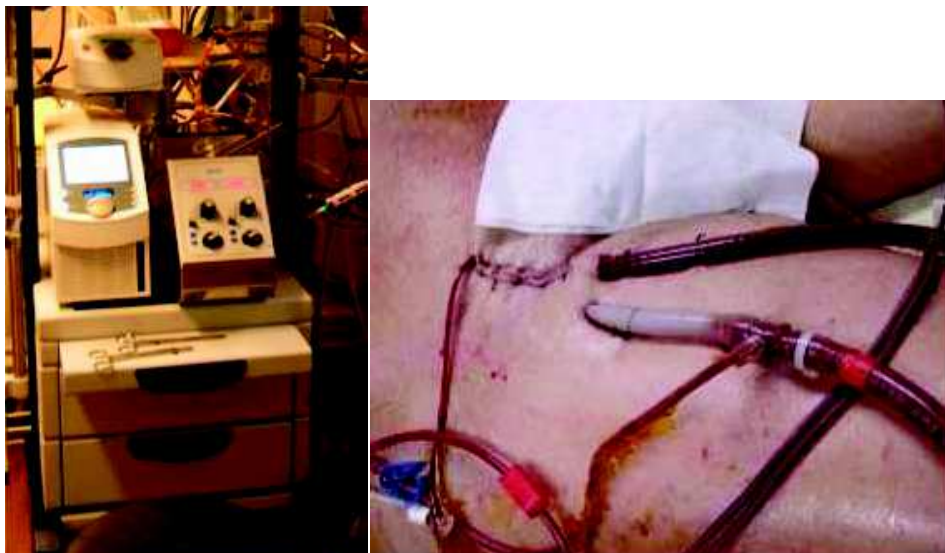
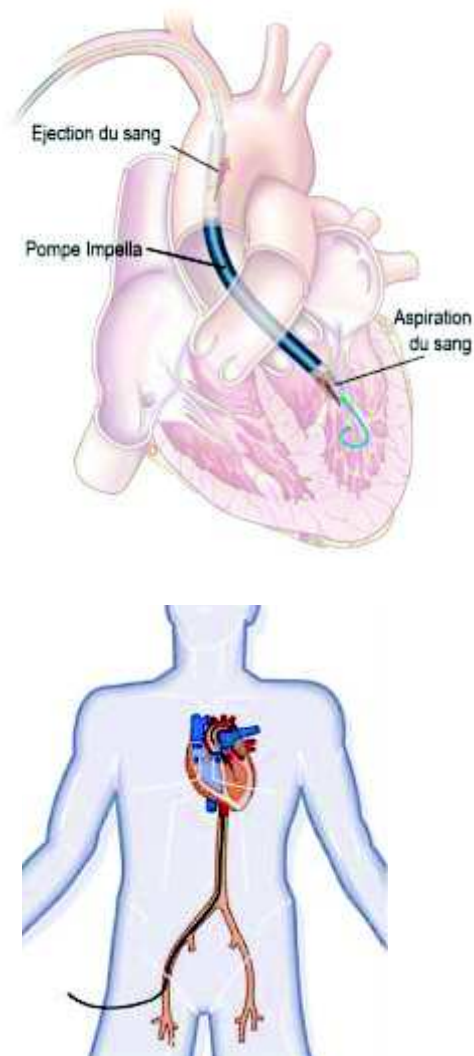


Figure 3 : Console d'ECMO et implantation des canules par voie fémorale



- **l'Impella®** de la société Abiomed (Danvers, Massachusetts) permet d'assurer une assistance mono-ventriculaire gauche. La pompe est implantée au moyen d'une technique de cathétérisme dans l'artère fémorale ou axillaire et est placée à travers la valve aortique. Cette pompe permet ainsi d'assurer un débit cardiaque suffisant et une décharge du ventricule gauche. Il existe trois tailles de pompes permettant d'assurer un débit de 2,5 à 5 l/min avec une vitesse de rotation de 30000 tr/min. Les limitations de cette pompe sont l'absence d'oxygénation du sang et la nécessité d'avoir un ventricule droit capable d'assurer un débit cardiaque suffisant. Comme pour l'ECMO, cette pompe entraîne une hémolyse plus ou moins importante durant son utilisation. La durée d'assistance peut atteindre 20 jours.



**Figure 4 : L'Impella®(Abiomed) implantée ici par voie axillaire**

### 1.2.2. Les assistances ventriculaires de longue durée

Il s'agit de systèmes permettant d'assurer l'hémodynamique du patient en procurant l'assistance mono-ventriculaire du ventricule gauche ou l'assistance bi-ventriculaire du ventricule droit et gauche. Ces systèmes fonctionnent en parallèle du cœur du patient, et le cœur natif du patient est donc laissé en place contrairement à la mise en place d'un cœur artificiel total où il est nécessaire de retirer les ventricules natifs droit et gauche.

Plusieurs types d'assistances existent actuellement:

- Les systèmes à flux pulsatiles assurent un débit sanguin pulsé similaire à la circulation physiologique. Il en existe deux types:
  - **les pompes électriques** (par exemple : HeartMate XVE<sup>®</sup>, NovacorN100<sup>®</sup>,...), qui sont uniquement mono-ventriculaires. Mais ce type de pompe n'est plus produit. A Rouen, un seul patient a été implanté avec ce type de pompe (HeartMate XVE).



Figure 5 : Pompe monoventriculaire gauche pulsatile Novacor<sup>®</sup>

- **les pompes pneumatiques** (PVAD et IVAD de la société Thoratec<sup>®</sup> (Pleasanton, CA), Excor<sup>®</sup> de la société Berlin Heart (Berlin, Allemagne)). Ces pompes peuvent être utilisées en mono ou en bi-ventriculaires. A Rouen, deux systèmes ont été utilisés, utilisant la même

technologie, mais le premier système est para-corporel (PVAD) alors que le deuxième (IVAD), commercialisé en 2003, est implantable en raison de la présence d'une coque en titane. La première implantation française de ce système a été effectuée à Rouen.



**Figure 6 : Le système PVAD de Thoratec<sup>®</sup> (Para-corporel) à gauche et le système IVAD (Implantable) à droite**

Cette assistance circulatoire pneumatique, para-corporelle ou implantable, est composée de deux ventricules artificiels indépendants permettant d'assister chacun des ventricules. Cette assistance peut donc être utilisée en mono- ou en bi-ventriculaire. Le ventricule d'assistance droit sera placé entre l'oreillette droite et l'artère pulmonaire et le ventricule d'assistance gauche entre l'apex du ventricule gauche et l'aorte ascendante. Chaque ventricule étant relié à une console pneumatique bi-chambre, (Dual-Drive Console (DDC)) en post opératoire immédiat ou sur une console portable mono-chambre (TLC-II) utilisée pour le retour à domicile et pesant environ 9 kg.

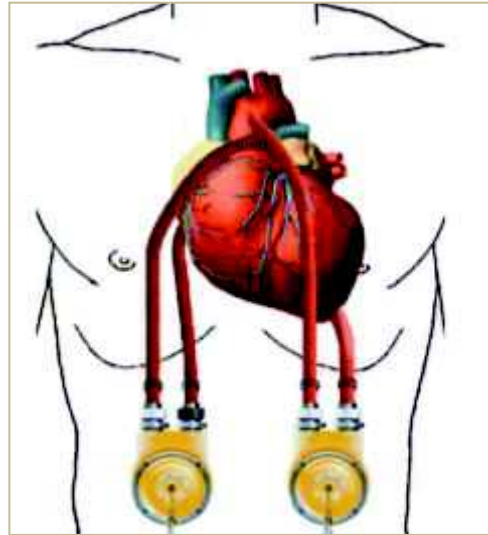


Figure 7 : Mise en place du Thoratec PVAD



Figure 8 : Console pneumatique « Dual Drive Console » à gauche et TLC-II à droite

Pour pouvoir assister chaque ventricule, le sang est aspiré dans un sac souple au sein d'une enceinte rigide mise en dépression par la console pneumatique. Lorsque le ventricule est rempli, le sang exerce une pression sur un interrupteur qui va déclencher l'injection d'air sous pression dans l'enceinte rigide et ainsi entraîner la compression du sac souple et l'éjection du sang. Le dispositif possède deux valves mises en opposition permettant d'assurer un flux unidirectionnel.

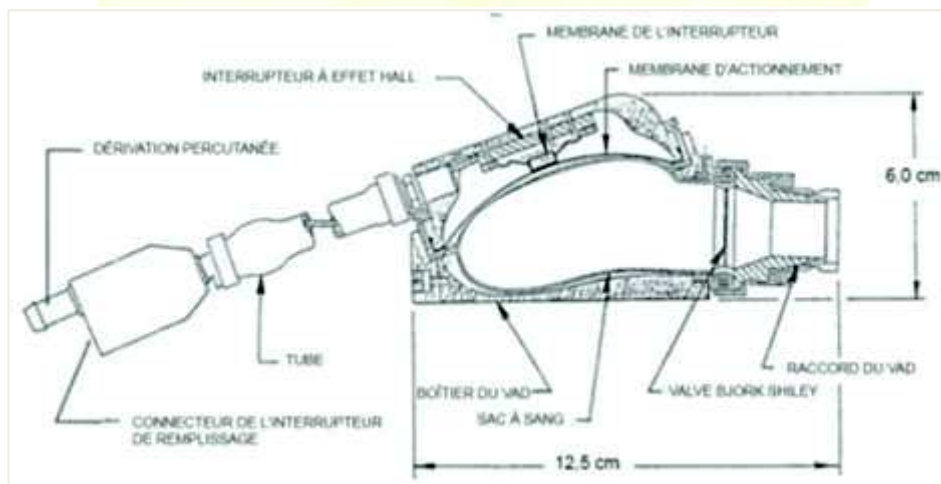
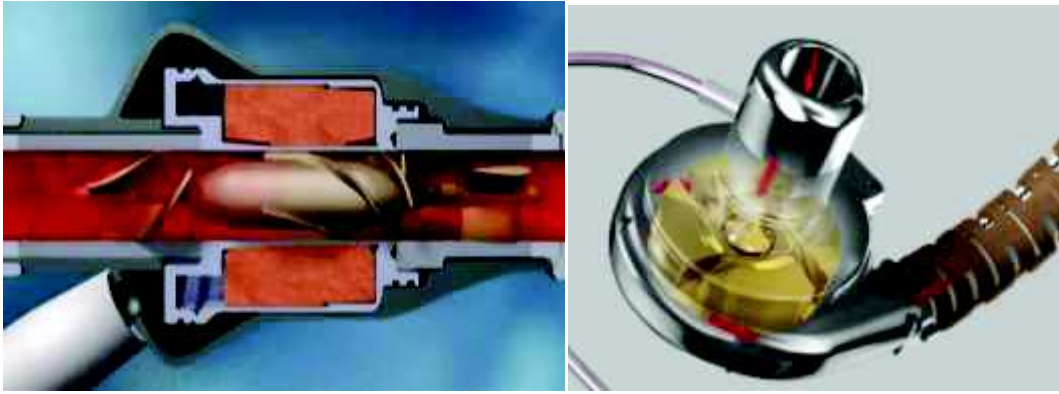


Figure 9 : Schéma et Fonctionnement du ventricule pneumatique Thoratec®

- Les systèmes à flux continu sont, eux, basés sur un système de pompe axiale ou centrifuge qui fait circuler le sang de façon continue. Ce sont des pompes mono-ventriculaires reliant la pointe du ventricule gauche à l'aorte. Ces pompes à flux continu peuvent fonctionner selon deux types de fonctionnement. Le premier est constitué par les pompes axiales (HeartMate II®, Jarvik 2000®, InCor®), où le flux traverse la pompe de façon linéaire. Le deuxième est constitué par les pompes centrifuges (HeartMate III®, HeartWare®) où le sang est aspiré au centre de la pompe et éjecté en périphérie.

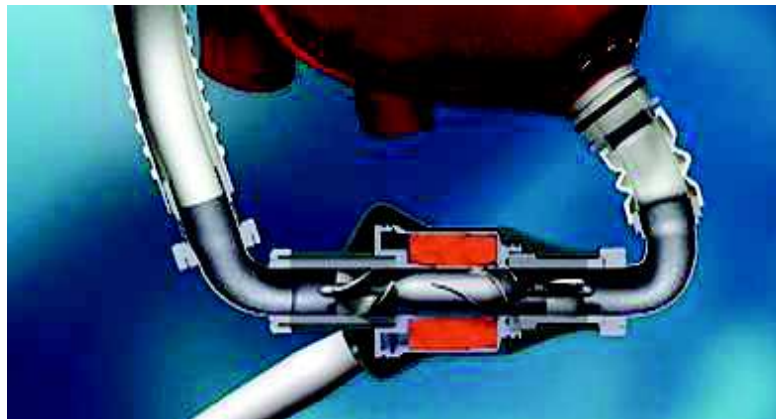


**Figure 10 : : Schéma d'une pompe axiale (HeartMate II®) à gauche et d'une pompe centrifuge (Heartware®) à droite**

Notre étude s'est portée sur les patients du CHU de Rouen, qui ont été principalement implantés avec le système HeartMate II® de la société Thoratec que nous décrivons plus précisément.

### **Pompe à débit continu: le HeartMate II®**

Le HeartMate II® est une assistance mono-ventriculaire gauche de longue durée. Il s'agit d'une assistance intracorporelle à débit continu, basée sur un système de turbine axiale.



**Figure 11: Pompe axiale du HeartMate II® (source Thoratec)**

La pompe est reliée à un boîtier de contrôle à l'extérieur du corps permettant sa gestion. Ce boîtier de contrôle est relié à deux batteries permettant l'alimentation électrique de l'ensemble du système.

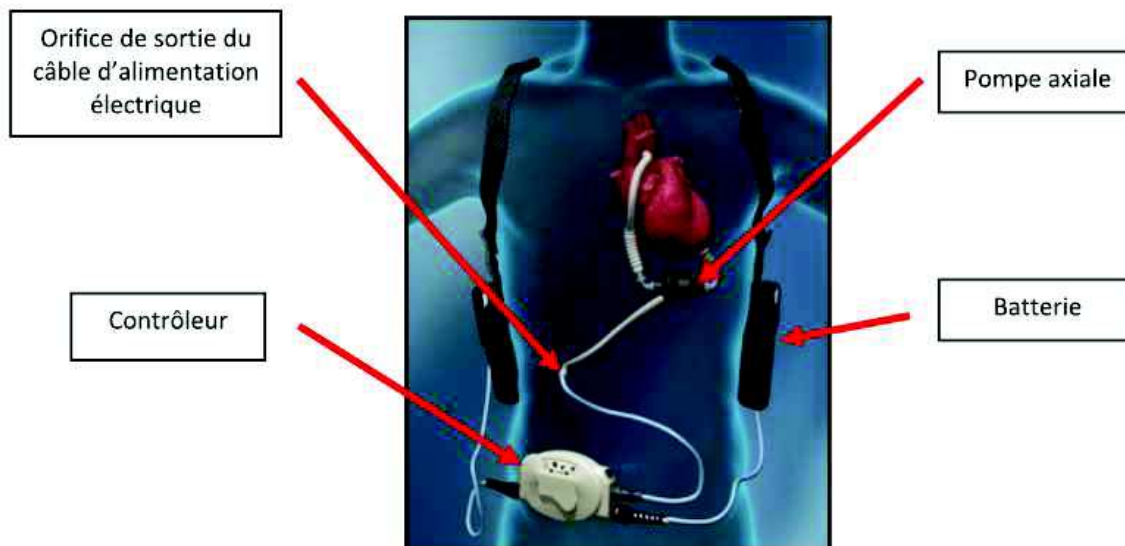


Figure 12 : Mise en place du HeartMate II<sup>®</sup> (source Thoratec)

### 1.2.3. Les cœurs artificiels totaux

Les cœurs artificiels totaux permettent de remplacer complètement le cœur des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque terminale. (TAH<sup>®</sup> de Syncardia, AbioCor<sup>®</sup>, ...)

Le cœur artificiel total TAH<sup>®</sup> de la société Syncardia (Tucson, Arizona) a été utilisé au CHU de Rouen chez trois patients mais ce système étant d'un principe totalement différent de l'assistance circulatoire, ces patients n'ont pas été inclus dans notre étude.

### 1.3. Déroulement de l'opération

L'intervention chirurgicale d'implantation du HeartMate II (Thoratec, Pleasanton) est réalisée sous anesthésie générale avec circulation extracorporelle et a été réalisée chez tous les patients par sternotomie. Dans un premier temps, une poche pré-diaphragmatique va être réalisée au niveau de la gaine des grands droits afin de pouvoir y placer, à la fin de l'intervention, le corps de la pompe. Une circulation extra corporelle (CEC) est alors implantée avec une canule veineuse placée au niveau de l'oreillette droite ou au niveau des deux veines caves lorsqu'une annuloplastie tricuspидienne est envisagée en geste complémentaire. La canule de réinjection de la CEC est placée au niveau de l'aorte ascendante, au pied du tronc artériel brachio-céphalique. La cardioplégie sera

injectée en antérograde au niveau de l'aorte ascendante et en rétrograde dans le sinus coronaire au moyen d'une canule de Gundry. La canule de réinjection du HeartMate II va ensuite être reliée à l'aorte ascendante au moyen d'une anastomose termino-latérale par un surjet de Prolene 5/0. Après démarrage de la CEC et injection de la cardioplégie permettant d'obtenir un arrêt cardiaque, un orifice est réalisé au moyen d'un emporte pièce, au niveau de la pointe de la paroi latérale du ventricule gauche. La canule d'admission est implantée au moyen d'une succession de point en U renforcés par des attelles de feutre. La pompe du HeartMate II est ensuite reliée aux deux canules et placée dans la poche sus diaphragmatique précédemment réalisée. La CEC va ensuite est progressivement sevrée avec parallèlement augmentation progressive du débit de la pompe HeartMate II.

#### **1.4. Le traitement sous assistance circulatoire**

Le principal risque associé à l'assistance circulatoire est le risque de déclenchement de la cascade de coagulation au contact de la paroi de la pompe ainsi qu'une possible agrégation plaquettaire. Les traitements anti-coagulants et anti-agrégants plaquettaires protègent les patients du risque thrombo-embolique, mais ils les exposent cependant à un risque hémorragique.

Le risque hémorragique sous pompe à flux continu semble majoré par une dégradation du facteur de Von Willebrand dépendant de la vitesse de la pompe à flux continu augmentant les forces de cisaillement au sein de la circulation. Ce phénomène est aussi observé lorsque les patients sont sous ECMO ou Implella<sup>®</sup> alors qu'il serait peu présent lors d'implantation de pompes à flux pulsatile. (Rauch 2014) Il a alors été suggéré une prise en charge des patients uniquement par anti-coagulant, sans ajouter d'anti-agrégant plaquettaire afin de diminuer le risque d'hémorragie. (Litzler et al. 2013)

Concernant le traitement de l'insuffisance cardiaque, il peut être maintenu en fonction des besoins du patient (béta-bloquants, IEC...).



### **1.5. Les complications sous assistance circulatoire de longue durée**

Les principales complications sous assistance circulatoire de longue durée sont l'hémorragie, la thrombose, l'hémolyse, les infections, les dysfonctions de la machine. D'autres risques tels que l'insuffisance ventriculaire du ventricule non assisté lorsque l'assistance est mono-ventriculaire ou la survenue de défaillances multi-viscérales peuvent également survenir en fonction de l'évolution du patient. (Combes 2010)

## **2. La transplantation cardiaque**

La transplantation cardiaque est une procédure thérapeutique par laquelle le cœur d'un donneur approprié est implanté à un receveur.

### **2.1. Historique**

C'est en 1905 qu'Alexis Carrel et Charles Guthrie réalisent la première transplantation cardiaque canine hétérotopique. Alexis Carrel, malgré le manque de connaissance en immunologie à l'époque, prend conscience qu'un élément à l'échelle cellulaire avait pour conséquence un échec de la greffe.

Cependant, dès 1900, Karl Landstener avait découvert les groupes sanguins et observé les réactions d'agglutination entre les globules rouges et le sérum de différents individus. Ces découvertes vont lui permettre de faire évoluer les pratiques de transfusion et de recevoir le Prix Nobel en 1930.

Les découvertes successives vont ensuite permettre de comprendre pourquoi les greffes n'avaient pu aboutir jusqu'alors au succès. En 1952, Jean Dausset découvre l'existence de leuco-agglutinine chez les patients polytransfusés démontrant la réaction immunitaire du corps contre les cellules du "non-soi". Il observa ensuite que les anticorps formés étaient indépendants du système ABO des globules rouges, et décrit alors le système HLA (Human Leukocyte Antigen), élément clé du rejet. (Telerman et al. 2009)

Devant l'impasse thérapeutique provoquée par le rejet lors des greffes rénales, Jean Hamburger fut le premier à suggérer l'utilisation de la cortisone pour limiter le rejet dès 1950 ainsi que l'utilisation d'irradiations non-mortelles afin de détruire l'immunité du

greffé, technique utilisée par John Merrill et lui-même en 1959.(Legendre Ch et Kreis H. 2010)

Sur le plan chirurgical, c'est à partir de 1955 que Norman Shumway, à l'université de Stanford, met au point les techniques d'implantation du cœur greffé ainsi que le moyen de conserver le cœur au froid pour mieux le conserver.

Le 3 décembre 1967, Christian Barnard réalise la première transplantation cardiaque au Cap (Afrique du Sud) à partir des travaux de Norman Shumway.

Plusieurs greffes cardiaques vont alors être réalisées dans le monde entier mais avec une survie limitée en raison de la survenue de phénomènes de rejet. Ce n'est qu'en 1969 que la ciclosporine sera découverte par Jean-François Borel, révolutionnant par la découverte en 1972 de ses propriétés immunosuppressives, le devenir des greffes d'organes.

## **2.2. Avant la greffe**

### **2.2.1. La répartition des greffons**

Afin de répondre au mieux à la demande de greffon tout en évitant le risque de rejet, une gestion de la répartition des greffons a été mise en place. Celle-ci prend en compte de nombreux facteurs de compatibilité entre le donneur et le receveur tels que la morphologie (poids, taille...), le groupe sanguin, les complexes d'histo-compatibilités... Cette répartition peut aussi prendre en compte la gravité de l'atteinte du receveur ("urgence vitale") et la répartition géographique. Il existe des priorités nationales, reposant sur le principe de l'urgence (super-urgences 1, 2 et 3), mis en place en 2004. (Agence de la biomédecine 2017)

Dernièrement, afin d'attribuer au mieux les greffons, l'Agence de la biomédecine a mis en place un système de score national permettant un classement des patients. (Agence de la biomédecine 2017) Ce classement s'étant mis en place très récemment, les patients étudiés dans notre étude n'ont pas été sélectionnés par ce système de score.

### **2.2.2. Les contre-indications à la greffe cardiaque**

Toute situation exposant le patient à une limitation de sa survie au cours des 5 années qui suivent doit être considérée comme une contre-indication relative. (Seydoux 2005)

Il existe différents cas de contre-indications à la transplantation cardiaque:

#### **Les contre-indications absolues:**

- Hypertension artérielle pulmonaire fixée non réversible
- Maladie néoplasique évolutive ou récente de moins de cinq ans
- Foyers infectieux évolutif non maîtrisés
- Toute maladie évolutive de mauvais pronostic à court terme

#### **Les contre-indications relatives:**

- Insuffisance hépatique ou rénale
- Certaines pathologies digestives (hépatites virales...)
- Certaines atteintes pulmonaires (broncho-pneumopathies obstructives,...)
- Diabète insulino-dépendant, selon le nombre et le type de complications dégénératives
- Instabilité psycho-sociale (alcoolisme, toxicomanie, pathologie psychiatrique)

(Montagnat-Tatavin 2012)

Ces contre-indications à la greffe, s'ajoutant au manque de donneur, sont de véritables inconvénients dans la prise en charge des patients dont le dernier recours est la transplantation. Les assistances circulatoires sont alors des issues thérapeutiques indispensables pour leur prise en charge.

### **2.3. L'intervention et la prise en charge post-opératoire**

La transplantation d'un patient porteur d'un DACM présente quelques particularités liées à la gestion d'un dispositif d'assistance. Tout d'abord l'installation du patient va nécessiter de maintenir une accessibilité au contrôleur et aux connectiques du dispositif d'assistance afin de pouvoir gérer l'arrêt du dispositif. D'autre part un contrôle permanent de l'assistance étant nécessaire jusqu'au démarrage de la CEC, le patient est

relié obligatoirement à la console de contrôle en début d'intervention. Sur le plan chirurgical, des adhérences très serrées vont être présentes au sein du médiastin en raison de la présence du dispositif d'assistance et de la réintervention. Dans un premier temps une dénudation des vaisseaux fémoraux va être effectuée afin de pouvoir débiter une CEC périphérique si un problème hémorragique ou hémodynamique survenait lors de la dissection du médiastin. Ensuite, la sternotomie est reprise et l'ouverture du thorax doit être réalisée précautionneusement. En effet malgré la mise en place de membrane anti adhérentielle, il existe toujours le risque de léser le cœur ce qui peut entraîner rapidement une embolie gazeuse car les dispositifs d'assistance fonctionnent en dépression. Après dissection de la face latérale droite du cœur, les canules de la CEC peuvent être implantées de façon standard avec la mise en place de 2 canules de drainage au niveau de la veine cave inférieure et supérieure et d'une canule d'injection au niveau de l'aorte ascendante.

A l'arrivée du greffon en salle, la CEC va pouvoir être débutée et le système d'assistance circulatoire arrêté. On procède alors à la résection de l'ensemble du massif cardiaque avec des sections au niveau de l'aorte, de l'artère pulmonaire et des deux veines caves. Les veines pulmonaires pourront selon les cas être laissés en monobloc en laissant une cupule postérieure d'oreillette gauche ou être sectionnées en 2 cupules droite et gauche.

Le greffon est ensuite réimplanté par plusieurs surjets de fils monobrin en commençant par les veines pulmonaires puis par les veines caves et en finissant par les gros vaisseaux : artère pulmonaire et aorte. Après déclampage du greffon, on va effectuer une période d'assistance du greffon sous CEC pendant environ une heure. Le greffon sera ensuite remis en charge et la CEC progressivement sevrée dès que l'hémodynamique est satisfaisante. Durant cette période, le cœur transplanté est assisté par des agents vasoactifs et inotropes, par exemple par l'isoprénaline (Isuprel®), traitement sympathomimétique. De l'oxyde nitrique pourra être donné au patient pour diminuer la pression intra-pulmonaire afin d'éviter des dysfonctions du ventricule droit. Le sevrage de ces traitements se fera sur plusieurs jours après la greffe. Si l'hémodynamique n'est pas satisfaisante, le patient pourra être placé sous ECMO pour plusieurs jours.

Compte tenu de la présence préalable du dispositif d'assistance et afin de diminuer le risque infectieux, un drainage du péricarde et des orifices cutanés est mis en place.

Durant l'intervention, les innervations sympathiques et parasympathiques du cœur sont sectionnées provoquant une absence de régulation nerveuse du cœur. Chez un patient transplanté, le rythme cardiaque avoisine alors les 90 à 110 battements par minute. Ce rythme cardiaque particulièrement élevé étant dû à la perte de dominance physiologique au repos de l'activité parasympathique innervant le cœur.

En post-opératoire, le traitement immunosuppresseur devra être mis en place, ainsi qu'une prise en charge psychosociale et une prise en charge adaptée de la douleur.

#### **2.4. Les mécanismes du rejet**

La réponse adaptative du système immunitaire du receveur est le mécanisme immunologique central dans le rejet d'une allogreffe. On assiste à une infiltration au sein du tissu greffé de nombreuses cellules de l'immunité qui vont créer des dommages au niveau du greffon. La réponse immunitaire face à une allogreffe nécessite l'activation de nombreuses voies de signalisation. Les cellules clés du rejet sont principalement les lymphocytes T, elles seront alors les principales cibles des immunosuppresseurs.

Afin de comprendre les mécanismes d'action des immunosuppresseurs, nous allons d'abord décrire le mécanisme d'activation du lymphocyte T.

Le lymphocyte T est activé à la suite de 3 signaux d'activation:

Le **premier signal** survient quand la cellule présentatrice de l'antigène, via son complexe majeur d'histo-compatibilité, présente l'antigène et ainsi active le complexe TCR (T cell receptor)/ CD3 (cluster de différenciation 3) présent sur le lymphocyte T spécifique de l'antigène.

Par la suite, de nombreux signaux de co-stimulation vont avoir lieu entre les deux cellules.

C'est alors que va s'exprimer à la surface du lymphocyte, un antigène appelé CD40L (ligand de CD40), qui va se fixer à la protéine de surface CD40 présente sur la cellule présentatrice de l'antigène.

Une co-stimulation, se déclenche lorsque CD80 et CD86, protéines de surfaces présentes sur la cellule présentatrice de l'antigène se fixe à CD28, protéine de surface présente sur le lymphocyte T.

Ces signaux co-stimulations correspondent au **deuxième signal** d'activation.

Ces signaux de co-stimulation activent trois voies de transduction :

- celle de la calcineurine, activant le NFAT (Nuclear Factor of Activated T cell)
- celle des MAP-K (Mitogen Activated Protein Kinase) activant l'AP-1 (Activating Protein 1)
- et celle des IKK (serine-threonine protein kinase) activant le NF-κB (Nuclear Factor kappa B).

Ces voies de transduction permettent l'expression de nombreuses molécules dont l'interleukine-2 (IL-2) et de nombreuses autres cytokines.

L'IL-2 et ces autres molécules sécrétées vont ensuite, par fixation sur leur récepteur (**signal 3**), activer une voie de prolifération cellulaire, faisant intervenir mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). Cette voie de prolifération cellulaire provoque alors une multiplication importante du lymphocyte T.

(Hunt et Haddad 2008)

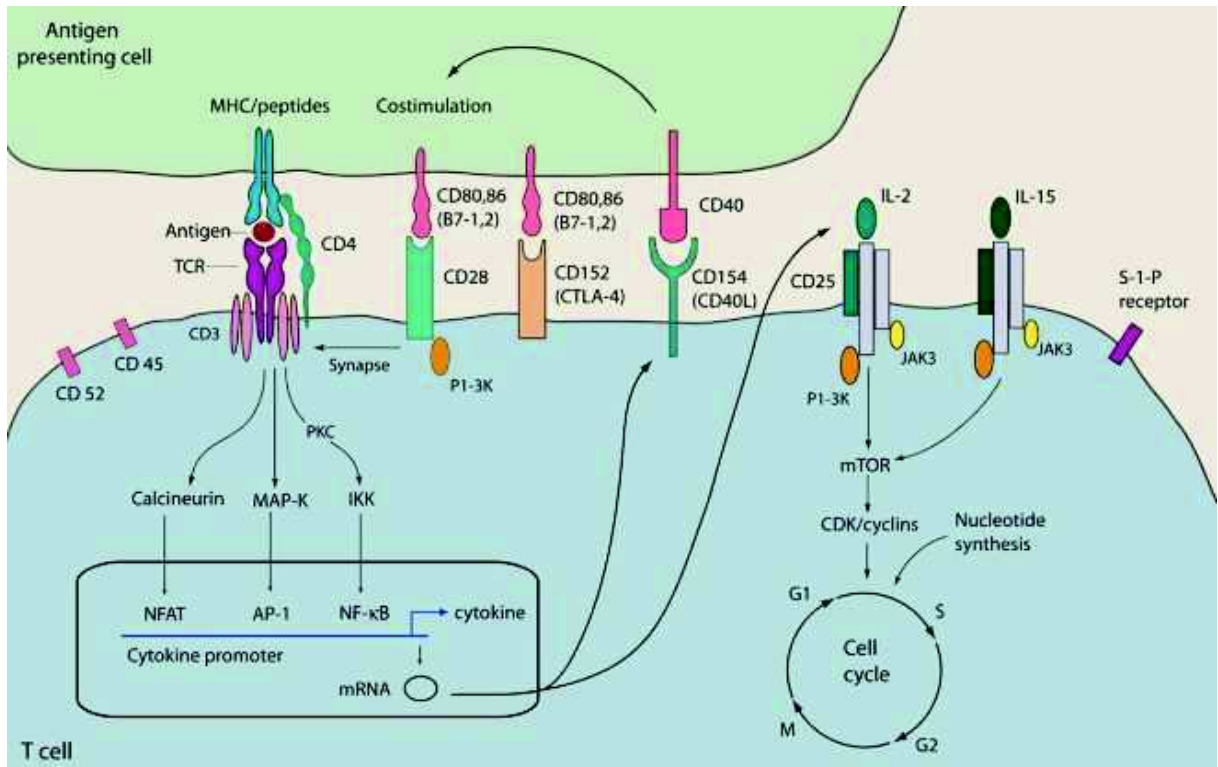


Figure 13 : Activation du lymphocyte T (Hunt et Haddad 2008)

## 2.5. Prise en charge du patient

### 2.5.1. La lutte contre le rejet: l'immunosuppression

Lors d'une greffe, la réponse immunitaire est particulièrement forte en phase précoce de la transplantation. Il est alors nécessaire d'induire précocement une immunosuppression intense et rapide. Cependant, les immunosuppresseurs présentent de nombreux effets indésirables et il faudra donc trouver un équilibre entre le rejet et les complications du traitement.

Différentes molécules ont été développées afin d'empêcher le rejet du greffon. Elles présentent différents mécanismes d'action et pourront être associées entre-elles afin d'assurer l'efficacité de l'immunosuppression.

Même si le lymphocyte T est une cellule clé, de nombreuses autres cellules sont impliquées dans le mécanisme de rejet du greffon, ce qui nous amène à utiliser des molécules d'action plus générale, comme des agents anti-prolifératifs.

Les principales molécules utilisées pour éviter le rejet du greffon seront exposées par la suite.

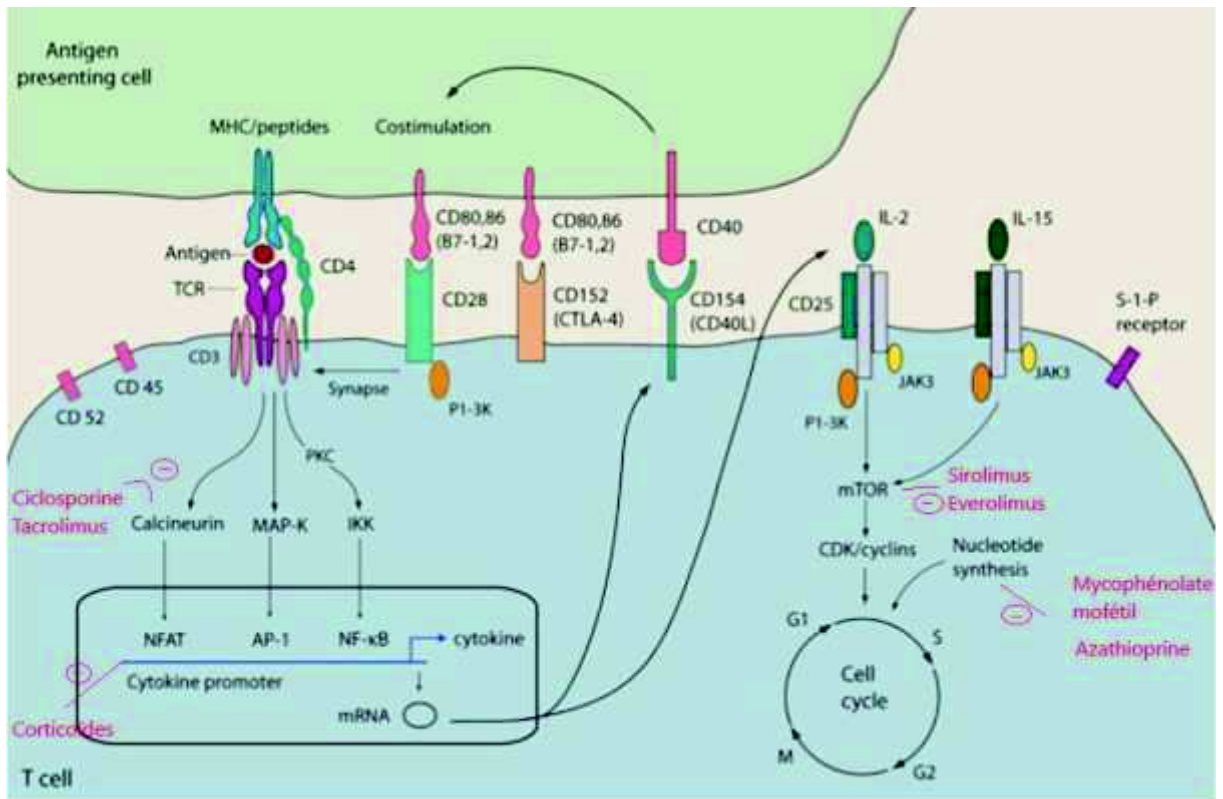


Figure 14 : Mécanisme d'action des médicaments immunosuppresseurs (Hunt et Haddad 2008)

Le traitement d'induction de l'immunosuppression est composé du sérum anti-lymphocytaire ou du Simulect®, associé à un corticoïde par voie parentérale. Le Simulect®, bien qu'il ne présente pas d'AMM dans la greffe cardiaque, est préféré en raison du terrain infectieux des patients suite à l'assistance circulatoire de longue durée.

Suite au traitement d'induction, le traitement d'entretien de l'immunosuppression est débuté. Il est composé de l'association de différentes molécules sélectionnées dans la liste de molécules décrites ci-dessous.



#### **2.5.1.1. Le sérum anti-lymphocytaire**

Le sérum anti-lymphocytaire est constitué d'anticorps dirigés contre les lymphocytes T humains. Il peut être produit à partir du cheval (ATGAM®) ou du lapin (Thymoglobuline®). Les perfusions durent 4 à 5 jours. La ciclosporine y est associée pour leur action complémentaire ainsi que des corticoïdes pour éviter une maladie sérique.

Ce sérum induit dans les premières semaines une baisse des plaquettes, des globules blancs et des globules rouges.

#### **2.5.1.2. Le basiliximab (Simulect®)**

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain dirigé contre le récepteur de l'IL-2, l'antigène CD25, récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique.

#### **2.5.1.3. La ciclosporine et le tacrolimus**

Ces deux molécules sont des inhibiteurs de la calcineurine. Par ce mécanisme, ils permettent l'inhibition de la déphosphorylation du NFAT, afin d'inhiber la transcription des gènes codant pour des cytokines.

#### **2.5.1.4. Le sirolimus et l'évérolimus**

Ces deux molécules sont des inhibiteurs de mTOR, enzyme permettant la régulation du processus de division cellulaire.

#### **2.5.1.5. Le mycophénolate mofétil et l'azathioprine**

Ces molécules empêchent la synthèse normale de l'ADN. Elles présentent deux mécanismes d'action différents.

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase, enzyme intervenant dans la biosynthèse des bases puriques et permettant la transformation de l'inosine monophosphate (IMP) en guanosine monophosphate (GMP).

L'azathioprine, lui, est un analogue de la 6-mercaptopurine. Il s'agit donc d'un analogue des purines, agissant comme un faux nucléotide, inhibant leur incorporation à l'ADN.

Ils empêchent ainsi la prolifération cellulaire.

#### **2.5.1.6. Les corticoïdes**

Les corticoïdes agissent via leurs récepteurs nucléaires permettant de réguler l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes. Si l'on se concentre sur leur action immunologique, ils présentent de multiples effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs sur une grande variété de cellules, y compris les lymphocytes, les granulocytes, les macrophages, les monocytes et les cellules endothéliales.

Ils régulent l'expression de cytokines par les lymphocytes, antagonisent la différenciation des macrophages, inhibent l'adhésion des cellules de l'immunité aux cellules endothéliales diminuant ainsi leur extravasation sur le site de l'inflammation. Ils diminuent aussi le nombre d'éosinophiles et de basophiles en circulation, inhibent la libération d'histamine et de leucotriènes par les basophiles et inhibent la dégranulation des mastocytes.

De plus, les glucocorticoïdes régulent la fonction cellulaire endothéliale, y compris l'expression du CMH de classe II et l'expression des molécules d'adhésion. (Girlanda 2013)

Les corticoïdes ont la capacité d'agir directement contre les facteurs de transcription (ex: AP-1, NF- $\kappa$ B...) impliqués dans la synthèse des protéines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 et IL-2, cyclooxygénase 2...). Ils provoquent une diminution de la synthèse des prostaglandines, du thromboxane, des leucotriènes, du PAF (Platelet Activating Factor), du t-PA (tissue Plasminogen Activator).

Par ces effets multiples sur les différents composants cellulaires de la réponse immunitaire, les corticostéroïdes sont très efficaces pour prévenir et traiter le rejet d'allogreffe. (Girlanda 2013)

### **2.5.2. Les autres complications post-greffe**

Durant les six premiers mois après la transplantation, l'infection et le rejet représentent deux des trois causes principales de décès. C'est aussi durant la première année qu'apparaissent les effets secondaires de l'immunosuppression qui vont aussi influencer le pronostic à long terme et la qualité de vie des patients.(Yerly et al. 2009)

#### **2.5.2.1. Les complications dues au rejet**

##### **- La dysfonction du greffon**

Elle est influencée par de nombreux facteurs comme les traumatismes du cœur transplanté, les techniques de préservation du cœur, un temps d'ischémie trop long, des pathologies préexistantes du cœur du donneur, une dysfonction du cœur suite à l'état de mort cérébral du donneur...

Elle peut aussi se développer durant les semaines et les années suivant la transplantation à cause d'un rejet, d'une infection, d'une vasculopathie du greffon,... (Freeman et al. 2016)

##### **- la vasculopathie du greffon**

La maladie coronaire du greffon résulte de l'interaction de nombreux facteurs pathogènes immunologiques (entraînant un épaissement vasculaire intimal) et non immunologiques. Peuvent être mis en cause l'atteinte ischémique pré-transplantation, les épisodes de rejet aigu cellulaire, les infections, les troubles lipidiques...(Montagnat-Tatavin 2012)

#### **2.5.2.2. Les complications liées au traitement**

##### **- Le risque infectieux**

Il s'agit d'un risque commun à tous les immunosuppresseurs. (Montagnat-Tatavin 2012)

Une prévention des infections opportunistes en mise en place aussitôt après l'opération. Les infections les plus communes sont : l'infection à cytomégalovirus, la réactivation du virus varicelle-zona, de l'herpes simplex, la toxoplasmose, et les infections à *Pneumocystis*

*jirovecii*. Concernant les infections fongiques, les plus commune sont la candidose et l'aspergillose. (Freeman et al. 2016; Montagnat-Tatavin 2012)

Une couverture anti-virale, anti-bactérienne et anti-fongique est parfois nécessaire chez les patients greffés. Souvent sont associés du valganciclovir, du Bactrim® et du Fungizone®.

Aucune vaccination ne doit être réalisée dans les six mois post-greffe. De plus, les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez le transplanté. (Montagnat-Tatavin 2012)

#### - **les néoplasies**

Les deux principaux risques liés à l'immunosuppression sont les troubles lymphoprolifératifs et les cancers de la peau. (Hunt et Haddad 2008) Il est nécessaire de surveiller l'apparition d'un éventuel cancer de la peau par un examen dermatologique annuel.(Guidon et al. 2014)

De plus, les recommandations concernant le dépistage des cancers du côlon, du sein, de la prostate doivent être suivies chez le transplanté.

#### - **l'insuffisance rénale chronique**

Elle résulte généralement d'une hypoperfusion, d'une infection, d'une diurèse agressive, du "clamping" de l'aorte, de la dysfonction ventriculaire, ou encore d'une embolie. Elle dépend aussi du temps de circulation extra-corporelle. (Freeman et al. 2016)

Une surveillance rénale est nécessaire pour les greffés cardiaques.

L'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine devrait être réduite le plus possible tout en gardant une immunodépression suffisante afin de préserver les reins. (Guidon et al. 2014)

#### - **l'hypertension artérielle**

C'est un risque à part entière de perte du greffon et de mortalité. Les inhibiteurs de la calcineurine en sont la principale cause.

Les traitements les plus utilisés pour la traiter sont les traitements classiques de l'hypertension artérielle (inhibiteurs des canaux calciques, les IEC, et les ARAll...).

Les règles hygiéno-diététiques telles que le régime pauvre en sel, la pratique d'une activité physique et la perte de poids sont bien sûr indispensables. (Montagnat-Tatavin 2012)

De plus, l'ajustement de l'immunodépression et tout particulièrement des corticoïdes peut aider à gérer l'hypertension. (Guidon et al. 2014)

- **Les arythmies cardiaques**

Elles sont souvent dues à l'instabilité des électrolytes dont le cœur est sensible : magnésium, potassium, phosphore. Il est important de maîtriser le taux de ces électrolytes, qui peuvent être perturbés par les traitements. (Freeman et al. 2016)

- **Le risque de diabète**

Il faudrait autant que possible éviter les inhibiteurs de la calcineurine. Un potentiel diabète devra être détecté le plus rapidement possible afin d'instaurer un traitement précocement et d'éviter les complications vasculaires. (Guidon et al. 2014)

- **L'hyperlipémie**

Cette hyperlipémie peut être liée à de nombreuses causes, mais elle est aussi liée en partie à l'utilisation de corticoïdes et d'inhibiteurs de la calcineurine. On utilise généralement les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), parfois associés à d'autres molécules hypolipémiantes, afin de traiter ces dysfonctionnements.

Chez le greffé cardiaque, quelque soit le taux de cholestérol, il est recommandé d'utiliser des statines après la transplantation cardiaque. (Montagnat-Tatavin 2012)

- **L'ostéoporose due aux corticoïdes**

Il est recommandé un apport journalier de calcium et de vitamine D pour tous les candidats à la transplantation et pour tous les greffés. La densité osseuse devra être surveillée. (Guidon et al. 2014) On recommande aussi un exercice physique régulier. (Montagnat-Tatavin 2012)

# Matériel et méthode

---

Notre travail est une étude descriptive rétrospective afin d'analyser le devenir des patients porteurs d'assistance circulatoire de longue durée transplantés au sein du CHU de Rouen au cours des vingt dernières années.

A travers cette étude, nous pourrions déterminer si le fait d'avoir reçu une assistance circulatoire de longue durée impacte la survie des patients en post-transplantation.

## **1. Les critères d'inclusion**

A Rouen, entre juin 1998 et juin 2018, 38 patients ont été transplantés après implantation d'une assistance circulatoire de longue durée mono ou bi ventriculaire. L'ensemble des patients a été inclus dans notre étude.

Ont été exclus de l'étude les patients maintenus sous assistance de longue durée et les patients décédés sous assistance circulatoire de longue durée.

Une analyse comparative de la survie a été faite avec le groupe des patients transplantés sans avoir été préalablement assisté durant la même période.

## **2. Description de la population**

La population étudiée était constituée de 5 (13,2%) femmes et de 33 (86,8%) hommes.

Le faible nombre de femmes peut s'expliquer par le fait que l'assistance circulatoire mécanique de longue durée est sous-utilisée chez les femmes. Les femmes présentent un taux de mortalité plus élevé sous assistance et un taux de transplantation plus faible. (DeFilippis et al. 2019)

L'âge moyen des patients lors de l'implantation de l'assistance était de  $48,8 \pm 11,6$  (15,8 - 65,8) ans.

La surface corporelle moyenne de ces patients était de  $1.99 \pm 0,25$  (1.36-2.6) m<sup>2</sup>.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen était de  $26,5 \pm 5,3$  et se répartissait de la façon suivante:  $IMC < 18,5$  : 2 (5,3%) patients,  $18,5 \leq IMC \leq 25$  : 17 (44,7%) patients,  $IMC > 25$  : 19 (50%) patients.

Cette population présentait les risques cardio-vasculaires suivants: tabac 30 (78,9%) patients, diabète 9 (13,2%) patients, dyslipidémie 22 (57,9%) patients, hypertension artérielle 10 (26,3%) patients, éthyliste chronique 9 (23,7%) patients.

Vingt-et-un (55,3%) patients présentaient une cardiopathie ischémique et 17 (44,7%) patients présentaient une cardiomyopathie dilatée.

### **3. Période pré-implantation de l'assistance circulatoire de longue durée**

Avant l'implantation de l'assistance, 2 (5,3%) patients avaient été opérés d'un remplacement de valve aortique (dont une intervention de Bentall). Deux (5,3%) patients présentaient des antécédents de double pontages coronariens. Douze (31,6%) patients ont été implantés avec des stents coronariens et 3 (7,9%) patients ont subi une angioplastie simple.

Vingt (52,6%) patients ont été implantés avec un défibrillateur.

La Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) a pu être déterminée avant l'implantation de l'assistance chez 32 patients. La moyenne de la FEVG était de  $21,6 \pm 7,6$  (8-34)%.

Douze patients étaient implantés au préalable avec un système d'assistance circulatoire de courte durée: ECMO 3 (7,9%) patients, Impella 8 (21,1%) patients, ECMO et Impella 1 (2,6%) patient et BCPIA 7 (18,3%) patients.

### **4. L'implantation de l'assistance de longue durée**

Treize (34,2%) patients ont reçu une assistance bi-ventriculaire. Parmi eux, 6 (15,8%) patients ont reçu un PVAD et 7 (18,4%) patients ont reçu un IVAD.

D'autre part, 25 (65,8%) patients ont reçu une assistance mono-ventriculaire dont 24 (63,2%) patients ont reçu un HeartMate II et 1 (2,6%) patient a reçu un HeartMate I (XVE).

Le temps moyen de Circulation Extra Corporelle (CEC) lors de l'intervention était de 134,3 ± 49,1(87-434) min.

## **5. Post-opératoire**

En réanimation, 22 (57,9%) patients ont été repris chirurgicalement.

Six (15,8%) patients ont nécessité d'une hémofiltration.

En moyenne, la durée du premier séjour en réanimation était de 46,4 ± 46,3 (7-236) jours. Treize (34,2%) patients ont été réadmis en réanimation à la suite de ce premier séjour.

Quinze patients ont été transplantés à la suite de l'implantation de l'assistance circulatoire, lors de la même hospitalisation. Concernant ces 15 patients, le nombre de jours moyen d'hospitalisation est de 220,0 ± 132,0 (87-514) jours.

Concernant les 23 patients n'ayant pas été transplantés lors du même séjour, le nombre de jours moyen d'hospitalisation lors de l'implantation de l'assistance circulatoire de longue durée est de 82,4 ± 48,2 (32-196)jours.

Lors de leur hospitalisation, 23 (60,5%) patients ont été traités pour une infection pulmonaire et 9 (23,7%) patients ont été traités pour une infection urinaire. De plus, presque la moitié de ces patients ont été traités pour une septicémie durant leur séjour.

Le traitement de l'anémie post-opératoire a été répertorié chez 31 patients. Parmi eux, 15 (48,4%) patients ont été supplémentés en fer, 8 (25,8%) patients ont été supplémentés en folates et 22 (71,0%) patients ont reçu des injections d'érythropoïétine (EPO).

Concernant l'anémie, en moyenne, les patients auront été transfusés de 38,1 ± 27,0 (0-104) poches différentes de globules rouge déleucocytés et 4,0 ± 4,5 (0-24) poches différentes de plaquettes dont certaines étaient des mélanges de plaquettes avant leur greffe.



Les traitements de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil post-opératoire ont été répertoriés chez 32 patients. Vingt-six (81,2%) patients ont reçu un traitement anxiolytique, un anti-dépresseur et/ou un hypnotique lors de la période post-opératoire.

#### **6. Complications à long terme de l'assistance circulatoire de longue durée**

Vingt-six patients (77,1%) ont été traités au cours de leur période d'assistance pour une infection profonde de la canule.

Une thrombose de l'assistance circulatoire est survenue chez 4 (10,5%) patients.

Chez 4 (10,5%) patients, un dysfonctionnement de l'assistance circulatoire est survenu.

Quatre (10,5%) patients ont été réimplantés d'une seconde assistance de longue durée, dont 2 (5,25%) patients en raison d'une thrombose et 2 (5,25%) patients en raison d'une dysfonction de l'assistance.

Les patients passeront en moyenne  $480,1 \pm 448,0$  (35-2116) jours sous assistance circulatoire de longue durée avant d'être transplantés.

# Résultats

---

## 1. La transplantation cardiaque

### 1.1. Bilan post-opératoire

L'âge moyen des patients lors de l'implantation de l'assistance a été de  $50,2 \pm 11,8$  (16,2–67,5) ans.

L'ensemble des cross-matches pré-transplantation était négatif.

Lors de l'intervention, le temps moyen de CEC lors de l'intervention a été de  $169,3 \pm 6,7$  (87-434) min et la durée moyenne d'ischémie du greffon a été de  $213,7 \pm 56,9$  (95-350) min.

En réanimation, 10 (26,3%) patients ont nécessité une reprise chirurgicale pour saignement.

Onze (28,9%) patients ont nécessité une hémofiltration.

Six (15,8%) patients ont nécessité une ECMO en post-transplantation.

En moyenne, la durée du premier séjour en réanimation post-transplantation a été de  $18,6 \pm 24,2$  (4-140) jours. Trois (7,9%) patients ont été réadmis en réanimation à la suite de ce premier séjour.

Le nombre de jours d'intubation lors de la transplantation a été de  $8,2 \pm 22,2$  (0-125) jours.

Le nombre moyen de jours d'hospitalisation post-transplantation a été de  $44,9 \pm 43,9$  (4-236) jours.

### 1.2. Les principaux traitements post-transplantation

Les traitements médicamenteux ont été répertoriés chez les 36 patients vivants en sortie de réanimation suite à la transplantation cardiaque.

### **1.2.1. Le traitement de l'anémie**

Dix (27,8%) patients ont été supplémentés en fer, 30 (83,3%) patients ont été supplémentés en folates et 6 (16,7%) patients ont reçu des injections d'érythropoïétine (EPO) durant la période post-opératoire dans le but de palier à l'anémie. L'utilisation d'EPO a été plus tardive et a été utilisée dans le cadre de la présence d'une insuffisance rénale iatrogène.

Lors de la transplantation, des transfusions sanguines ont été nécessaires chez 34 (89,5%) patients. Le nombre de transfusions sanguines été moins important lors de la transplantation que lors de l'implantation de l'assistance circulatoire de longue durée. En moyenne, les patients auront reçu  $11,9 \pm 12,1$  (0-54) poches différentes de globules rouges déleucocytés et  $0,9 \pm 1,3$  (0-6) poches différentes de plaquettes dont certaines étaient des mélanges de plaquettes.

### **1.2.2. Le traitement immunosuppresseur**

Dès les premiers jours post-transplantation, du sérum anti-lymphocytaire ou du Simulet<sup>®</sup> (anti-CD25, récepteur à l'IL-2) ont été utilisés afin de débiter le traitement immunosuppresseur, le Simulet<sup>®</sup> étant souvent préféré en raison du terrain infectieux de ces patients. A ce traitement a été associé un bolus de corticoïdes par voie intraveineuse avec un relai par un corticoïde par voie orale (prednisolone).

Trente (83,3%) patients ont été traités en post-transplantation par l'association ciclosporine, mycophénolate mofétil et corticoïde. Ce traitement a été modifié dès la première année de greffe chez 5 (16,7%) de ces patients, avec au minimum le remplacement de la ciclosporine par du tacrolimus.

Vingt (66,7%) de ces patients ont vu leur traitement changer au cours de leur greffe.

Quatre (11,1%) des 36 patients ont été traités en post-transplantation par l'association ciclosporine, azathioprine et corticoïde. L'ensemble des patients ayant été transplantés avant 2004 ont reçu cette association dans un premier temps. Aucun des patients greffés

après 2004 n'a reçu ce traitement en post-transplantation. L'azathioprine a été arrêté chez 2 (50%) de ces 4 patients dans les mois suivant l'introduction.

Deux (5,6%) des 36 patients ont été traités en post-transplantation par l'association tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïde. Chez ces deux patients, il n'y a pas eu de changement de traitement.

Parmi les 36 patients vivants en sortie de réanimation, 24 (66,7%) patients ont vu leur traitement changer au cours de leur greffe.

### **1.2.3. La prise en charge des rejets**

La première biopsie a été effectuée en moyenne à  $9,8 \pm 1,9$  (6 - 16) jours.

La première biopsie a été réalisée chez 37 patients, un patient était décédé avant la première biopsie.

Neuf (24,3%) patients ont présenté un rejet cellulaire lors de cette biopsie. Cinq (13,5%) patients présentaient à ce moment un rejet de stade supérieur à 1A.

Onze (32,4%) patients sur 34 ont présenté un rejet de stade 3A au cours de la première année de greffe. Deux (5,9%) des patients ont présenté un rejet supérieur à 3A au cours de leur première année de greffe.

Afin de traiter les rejets au cours de leur greffe, deux patients ont nécessité un traitement par sérum anti-lymphocytaire au cours de leur greffe. Trois patients ont nécessité de cures de rituximab et d'une plasmaphérèse au cours de leur greffe. Un patient a nécessité d'une plasmaphérèse, de cures de rituximab et de sérum anti-lymphocytaire au cours de sa greffe.

Dix-sept patients ont nécessité de bolus de corticoïdes lors de rejets cellulaires.

Un seul de ces patients connaîtra un rejet humoral aigu durant sa première année de greffe.

Sept (27,3%) patients greffés depuis au moins 5 ans ont présenté un rejet humoral aigu au cours de leur greffe.

#### **1.2.4. Prise en charge des dysfonctions primaires du greffon**

Huit (21%) patients ont présenté une dysfonction primaire du greffon, dont 6 patients nécessiteront de la mise en place d'une ECMO suite à la transplantation.

#### **1.2.5. Prévention de la maladie coronaire du greffon, prise en charge des dyslipidémies et du diabète**

L'ensemble des patients reçoit tout au long de leur greffe un traitement par Vasten<sup>®</sup> (pravastatine<sup>DCI</sup>) afin de prévenir une dyslipidémie et diminuer le risque de survenue d'une maladie coronaire du greffon. D'autres traitements hypolipémiants ont été associés lorsque la dyslipidémie était persistante malgré le traitement.

Un traitement du diabète a été utilisé chez 4 (11,1%) patients.

Aucune maladie coronaire du greffon n'a été observée chez les patients transplantés depuis moins de 5 ans.

Chez les 26 patients greffés depuis plus de 5 ans, le traitement de la maladie coronaire du greffon a comporté pour deux (7,7%) patients la réalisation d'une angioplastie, pour deux (7,7%) patients l'implantation d'un stent et pour un (3,8%) patient la réalisation d'une angioplastie associée à l'implantation d'un stent.

#### **1.2.6. Prise en charge des complications iatrogènes**

##### **1.2.6.1. Prévention des infections opportunistes**

Vingt-six (72,2%) patients ont reçu un traitement par Rovalcyte<sup>®</sup> (valganciclovir<sup>DCI</sup>), anti-viral utilisé en prévention des infections aux cytomégalovirus (CMV).

Dix-huit (50%) patients ont reçu un traitement par Fungizone<sup>®</sup> (amphotéricine B<sup>DCI</sup>), utilisé en prévention des infections fongiques.

Vingt-huit (77,8%) patients ont reçu un traitement par Bactrim<sup>®</sup> (sulfaméthoxazole-triméthoprim<sup>DCI</sup>), utilisé principalement en prévention de la pneumocystose.

Les infections répertoriées au cours de la greffe des patients sont de tout type (pulmonaire, digestifs...). Chez au moins trois patients, ces infections auront abouti à un choc septique.

A titre d'exemple, cinq patients auront réactivé un CMV lors de leur greffe malgré un traitement préventif par Rovalcyte<sup>®</sup>.

#### **1.2.6.2. Prise en charge de la leucopénie induite par le traitement**

Six (16,6%) patients ont reçu une ou plusieurs injection(s) de Neupogen<sup>®</sup> face à une leucopénie iatrogène.

#### **1.2.6.3. Les cancers**

Six (25,0%) patients parmi ceux ayant été transplantés depuis au moins 5 ans ont présenté un cancer dont 50% étaient des cancers dermatologiques.

#### **1.2.6.4. Prise en charge de l'insuffisance rénale iatrogène**

Dix (27,8%) patients reçoivent un traitement de fond de la goutte.

Dans la population de patients transplantés depuis au moins 5 ans (soit 24 patients), 10 (41,7%) patients reçoivent un traitement de fond de la goutte, 3 (12,5%) patients sont en dialyse, et 1 patient est en attente de greffe rénale.

#### **1.2.6.5. Prise en charge de l'hypertension artérielle**

L'ensemble de nos patients, ont reçu, au moins ponctuellement, un traitement réduisant la tension artérielle.

Seize (44,4%) des 36 patients ont reçu un inhibiteur calcique au cours de leur greffe. Deux (5,6%) de ces 36 patients ont reçu des inhibiteurs calciques non-dihydropyridiniques à long terme, et 13 (36,1%) patients ont reçu un inhibiteur calcique dihydropyridiniques à long terme.

Vingt-trois (63,9%) des 36 patients ont reçu un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste de l'angiotensine II (ARAII).

#### **1.2.6.6. Prise en charge de l'ostéoporose iatrogène due aux corticoïdes**

Trente (83,3%) patients ont reçu une supplémentation en calcium et/ou en vitamine D.

Treize (36,1%) patients ont reçu un traitement par bisphosphonates.

Dans la population de patients transplantés depuis plus de 5 ans (soit 24 patients), 21 (87,5%) patients ont reçu une supplémentation par du calcium et/ou de la vitamine D et 10 (41,7%) patients reçoivent un traitement par bisphosphonate.

#### **1.2.7. Traitement de l'anxiété, de la dépression et des troubles du sommeil**

Vingt-trois (65,7%) patients ont reçu un traitement anxiolytique, un traitement antidépresseur et/ou un hypnotique lors de la période post-opératoire.

## **2. L'amélioration de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)**

Nous avons pu répertorier les FEVG chez 31 patients à 1 an de leur greffe.

La moyenne des FEVG à 1 an de greffe est de  $66,8 \pm 11,5$  (25-86) %.

La moyenne des gains de FEVG entre la FEVG à 1 an de greffe et la FEVG avant l'implantation de l'assistance circulatoire est de  $47,8 \pm 16,1$  (-5 – 77) %.

Un patient a eu une perte de fraction d'éjection suite à la transplantation (-5%). Tous les autres patients ont eu une augmentation de leur FEVG de plus de 20%.

### 3. Analyse des décès post-transplantation en fonction du temps passé sous assistance circulatoire de longue durée

L'analyse de la durée d'assistance des patients décédés en post transplantation après avoir reçu une assistance circulatoire de longue durée a été effectuée sur une cohorte de 11 patients rassemblant 1 femme et 10 hommes.

L'âge moyen de cette population à la transplantation est de  $50,3 \pm 8,7$  (40,0-65,8) ans. Dans cette population, on semble observer une corrélation entre la précocité du décès et le temps passé sous assistance même si le seuil de significativité n'est pas atteint ( $p=0.054$ ).

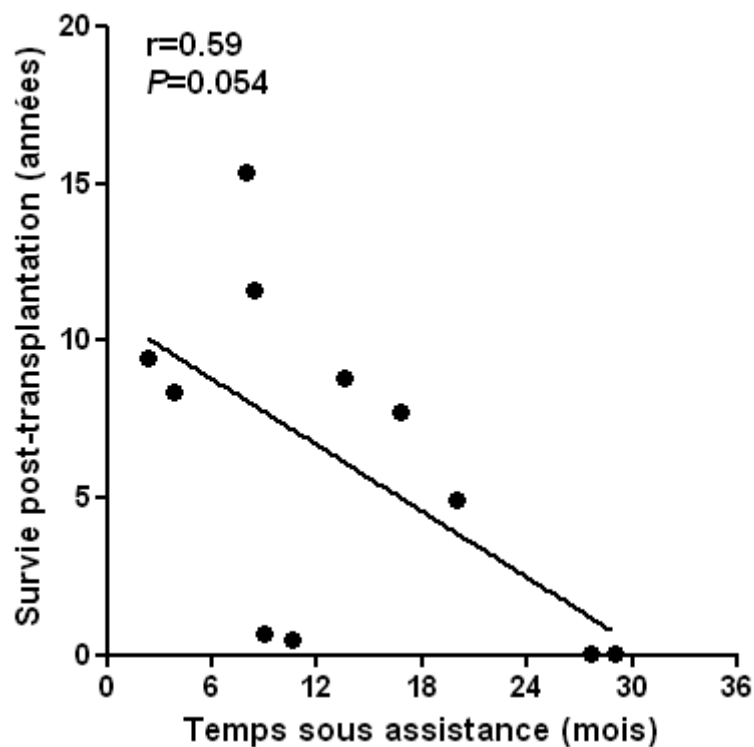


Figure 15 : influence du temps passé sous assistance circulatoire sur la survie des patients décédés en post-transplantation



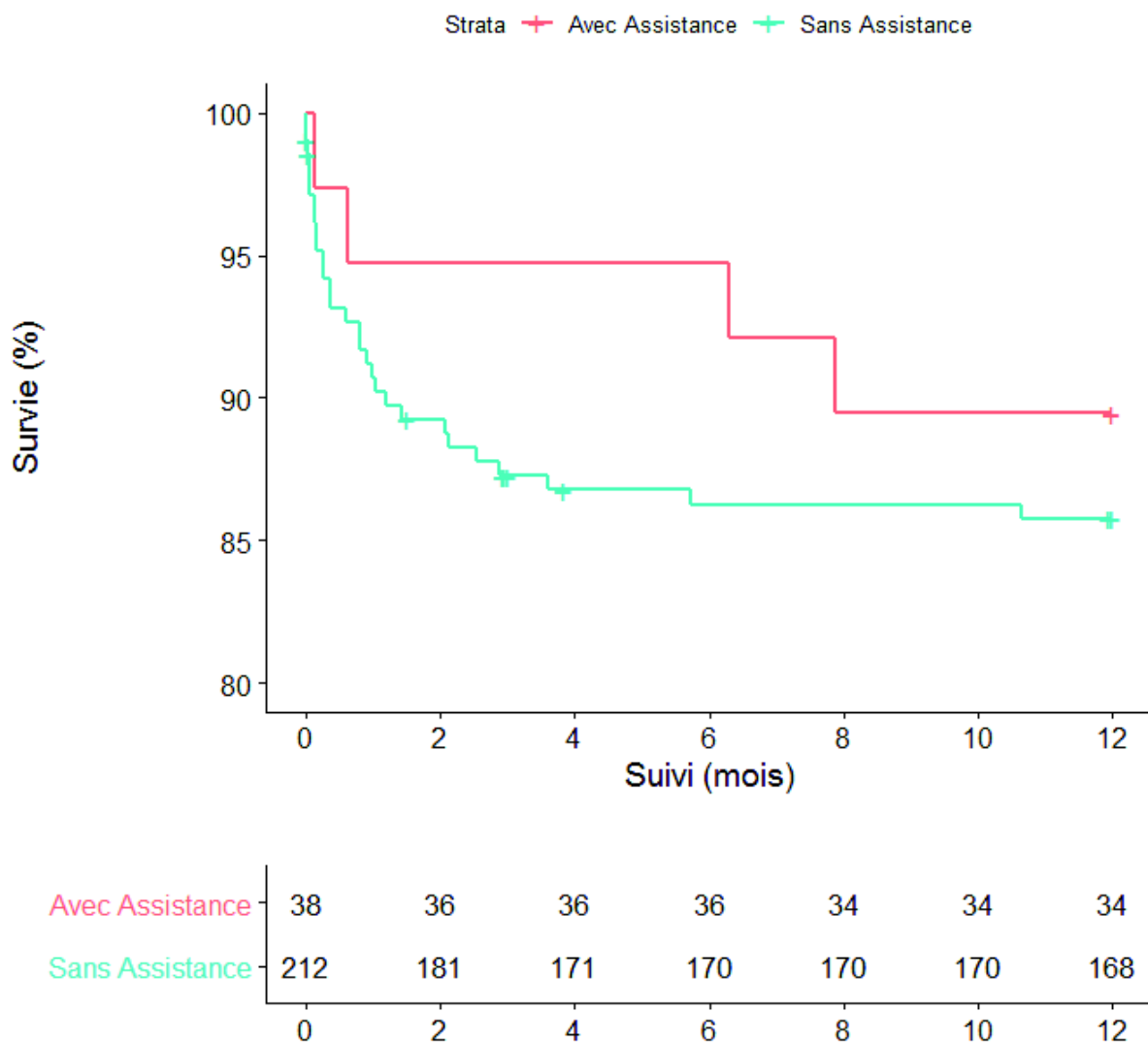
#### **4. Analyse de la survie des patients transplantés post-assistance circulatoire de longue durée**

Dans cette analyse nous avons comparé la survie des patients transplantés suite à une assistance circulatoire de longue durée à celle des patients transplantés sans assistance circulatoire de longue durée préalable.

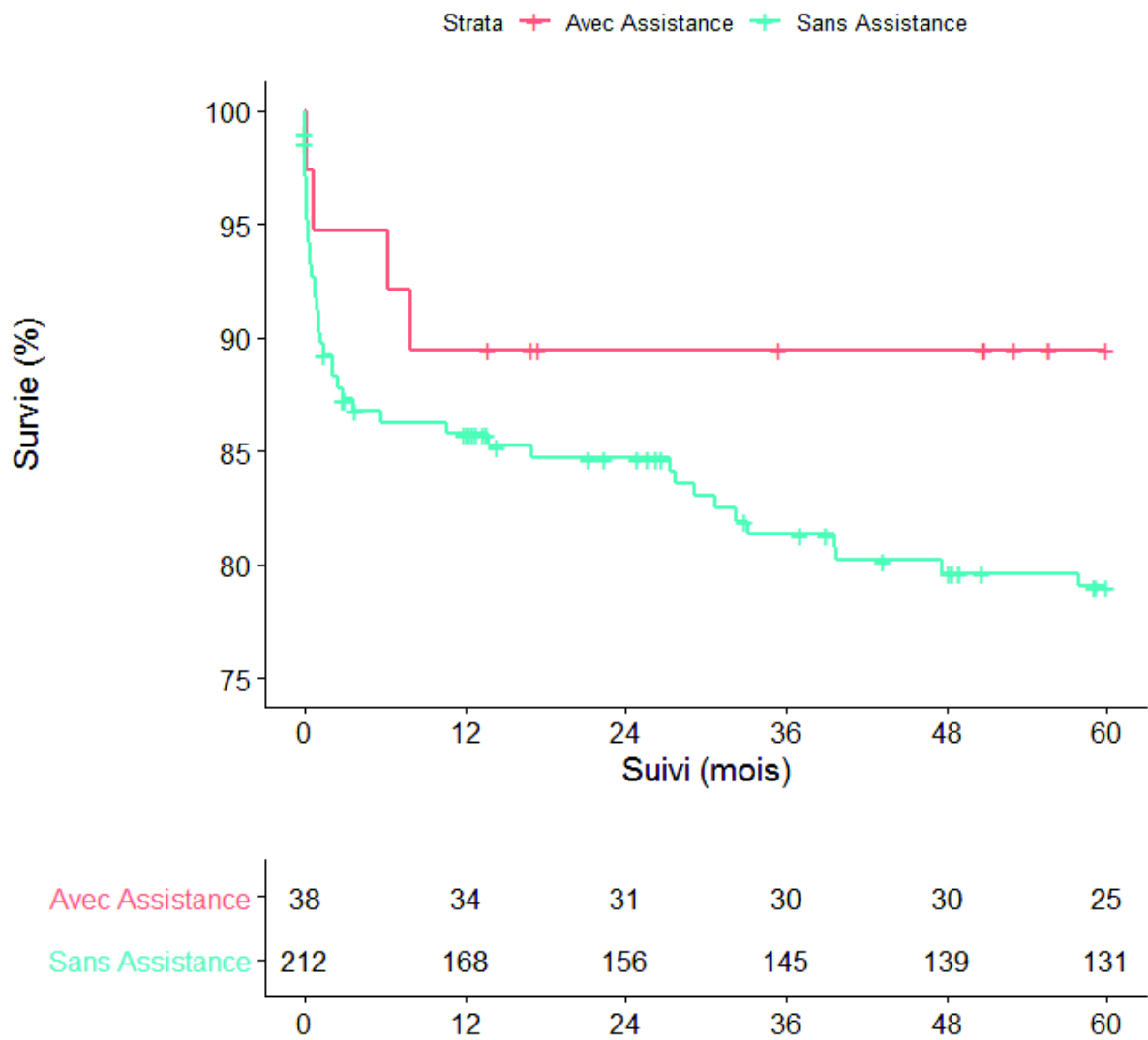
Il s'agit d'une étude de cohortes rétrospective dont les populations sont décrites ci-dessous.

	Patients avec assistance de longue durée pré-transplantation	Patients sans assistance de longue durée pré-transplantation
Nombre de patients	38	212
Nombre de femmes	5 (13,2%)	58 (27,4%)
Nombre d'hommes	33 (86,8%)	154 (72,6%)
Moyenne âge à la transplantation (années)	50,2 ± 11,2 (16,2-67,5)	48,3 ± 13,0 (9,1-67,8)

Les courbes de Kaplan-Meier suivantes comparent la survie des patients ayant reçu ou non une assistance circulatoire pré-transplantation sur 1 an et 5 ans.



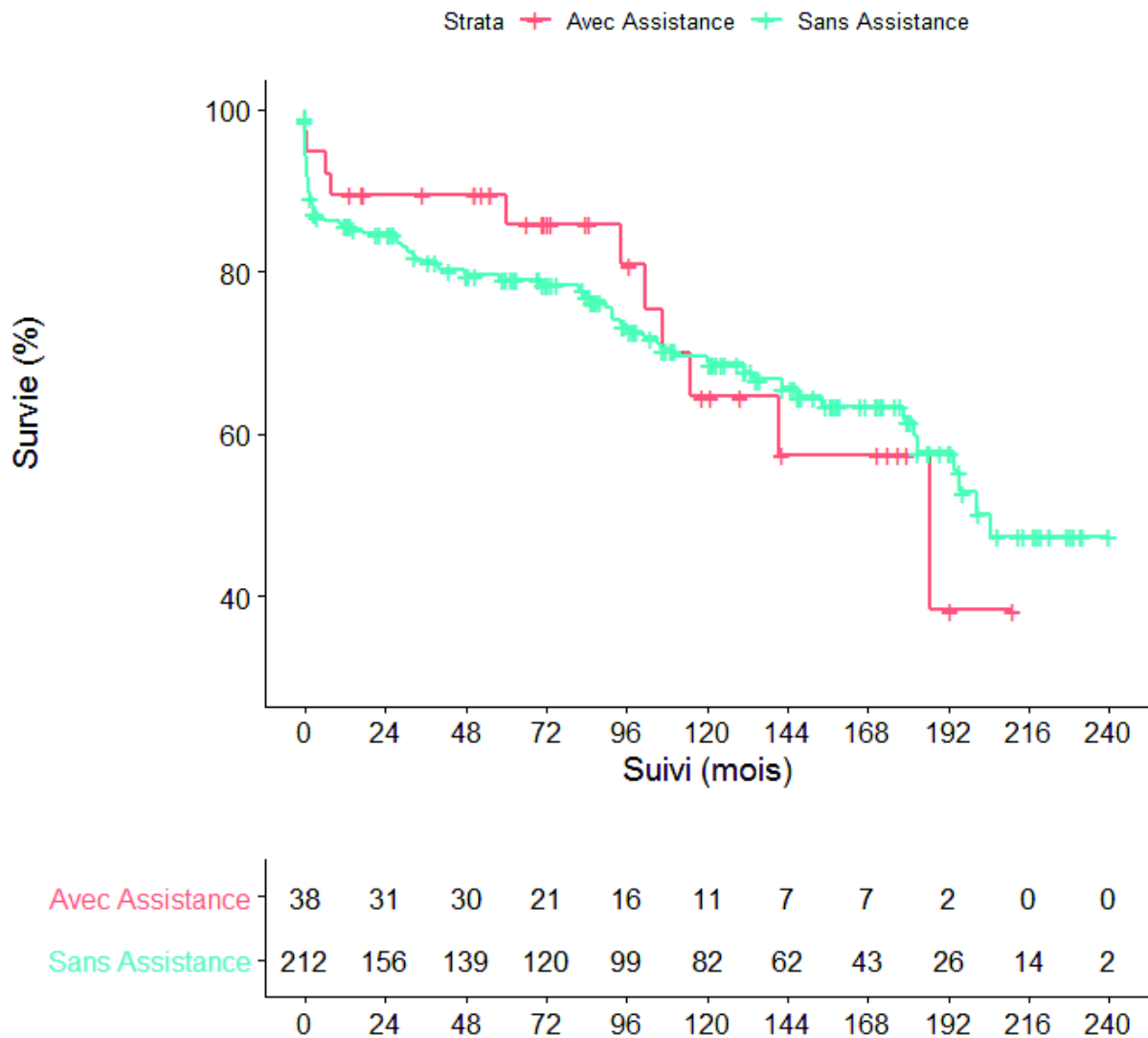
**Figure 20 : Comparaison des survies des patients avec et sans assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation sur 1 an**



**Figure 16: Comparaison des survies des patients avec et sans assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation sur 5 ans**

Avec des p respectivement égaux à 0.773 et 0.151, nous pouvons conclure qu'il n'y a pas de différence significative de survie entre ces deux populations à 5 ans et 1 an.

La courbe de Kaplan-Meier suivante compare la survie des patients ayant reçu ou non une assistance circulatoire pré-transplantation sur 20 ans.



**Figure 22 : comparaison des survies des patients avec et sans assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation sur 20 ans**

Avec un  $p=0.796$ , nous pouvons conclure qu'il n'y aurait pas de différence significative globale entre ces deux populations sur les 20 années post-transplantation.

Même si l'assistance circulatoire de longue durée semble être un facteur de risque supplémentaire avant la transplantation, notre étude montre qu'elle n'influencerait pas négativement la survie de nos patients après leur greffe.

# DISCUSSION

---

L'utilisation des dispositifs d'assistance circulatoire en France et dans le monde est en pleine expansion. En effet, face à la pénurie de greffon et grâce à l'amélioration des dispositifs implantés, l'assistance circulatoire mécanique de longue durée devient une solution de choix en attendant la transplantation lorsque que l'on ne peut proposer rapidement un greffon compatible au patient. Le rapport de la HAS de 2008, estimait 100 à 150 implantations annuelles en France de tous types de DACM confondus. De plus, elle estimait une évolution vers les 500 implantations annuelles dans les 5 à 10 ans avec un nombre de nouveaux patients susceptibles d'être implantés d'un DACM estimé entre 600 à 1 800 cas par an.

Les deux grandes catégories de dispositifs implantés à Rouen entre 1998 et 2018 sont les PVAD et les IVAD (dispositifs de première génération) et le HeartMate II (dispositif de troisième génération).

Environ 5000 patients seraient implantés d'un PVAD et plus de 20 000 patients seraient implantés d'un HeartMate II dans le monde. (source Thoratec)

Les patients peuvent être implantés de ces dispositifs de manière définitive (destination therapy) ou en attendant une transplantation cardiaque (bridge to transplant). Dans notre étude, nous nous sommes intéressés uniquement aux patients qui ont été transplantés par la suite.

Dans cette population de 38 patients ayant reçu une assistance circulatoire de longue durée pré-transplantation, nous observons 89,2% de survie à 1 an, 88,9% de survie à 5 ans et 71,4% de survie à 10 ans.

En effet, malgré les deux opérations successives et leurs conséquences, les reprises opératoires, les transfusions massives, les infections, et toutes les autres difficultés rencontrées durant la période d'assistance circulatoire de longue durée, les courbes de survie présentées précédemment sont plutôt rassurantes pour les patients devant être

implantés de ces dispositifs avant d'être transplantés concernant leur survie en post-transplantation.

Si l'on compare avec les transplantés sans assistance circulatoire pré-transplantation, les données de 2014 de la International Society of Heart and Lung Transplantation indique une survie à 1 an de 84,5% et à 5 ans de 72,5% des patients greffés cardiaques. (Wilhelm 2015) Cependant, d'après l'agence de la biomédecine, la probabilité de 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.

Chez les patients greffés à Rouen entre 1998 et 2018 n'ayant pas reçu d'assistance circulatoire de longue durée avant la greffe, nous observons 82,4% de survie à 1 an, 77,1% à 5 ans et 66,7% à 10 ans.

Cependant nous sommes face à une petite population de patients et malgré des résultats semblant favorables à l'assistance circulatoire, nous n'observons pas de différence significative de survie entre les patients ayant reçu et ceux n'ayant pas reçu d'assistance circulatoire de longue durée avant leur transplantation.

## **1. Influence de l'assistance circulatoire et de la prise en charge thérapeutique sur le patient transplanté**

### **1.1. Immunologie du patient greffé après assistance circulatoire de longue durée**

#### **1.1.1. Influence de l'assistance**

Durant la période d'assistance circulatoire de longue durée, le système immunitaire de nos patients est particulièrement sollicité. En effet, le passage du câble d'alimentation à travers la peau est une porte d'entrée pour les pathogènes. Le patient doit alors lutter sans cesse contre les infections.

Il a été découvert que des "anticorps naturels" polyréactifs, de faible affinité de liaison mais de grande avidité, étaient présents dans le plasma dès la naissance sans activation préalable par un antigène et que cette population d'anticorps est modifiée en fonction de l'état de santé du patient. (Lobo 2016)

Les états infectieux et les états inflammatoires augmentent ces sous-ensembles d'auto-anticorps IgM naturels, en particulier ceux impliqués dans l'élimination des cellules apoptotiques ainsi que les auto-anticorps IgM anti-leucocytes afin d'atténuer l'inflammation excessive qui peut être préjudiciable à l'hôte. De ce fait, les infections à répétition subies par nos patients sous assistance pourraient être impliqués dans la production de ces anticorps. (Lobo 2016; Kaveri, Silverman, et Bayry 2012)

Le rôle de ces anticorps n'est pas encore bien défini. Certaines de leurs missions ont été bien déterminées mais leur implication dans la transplantation reste peu précise. En raison de leur faible affinité et de leur polyréactivité, il est difficile de savoir à quels éléments ils se fixent in vivo. (Zorn 2018)

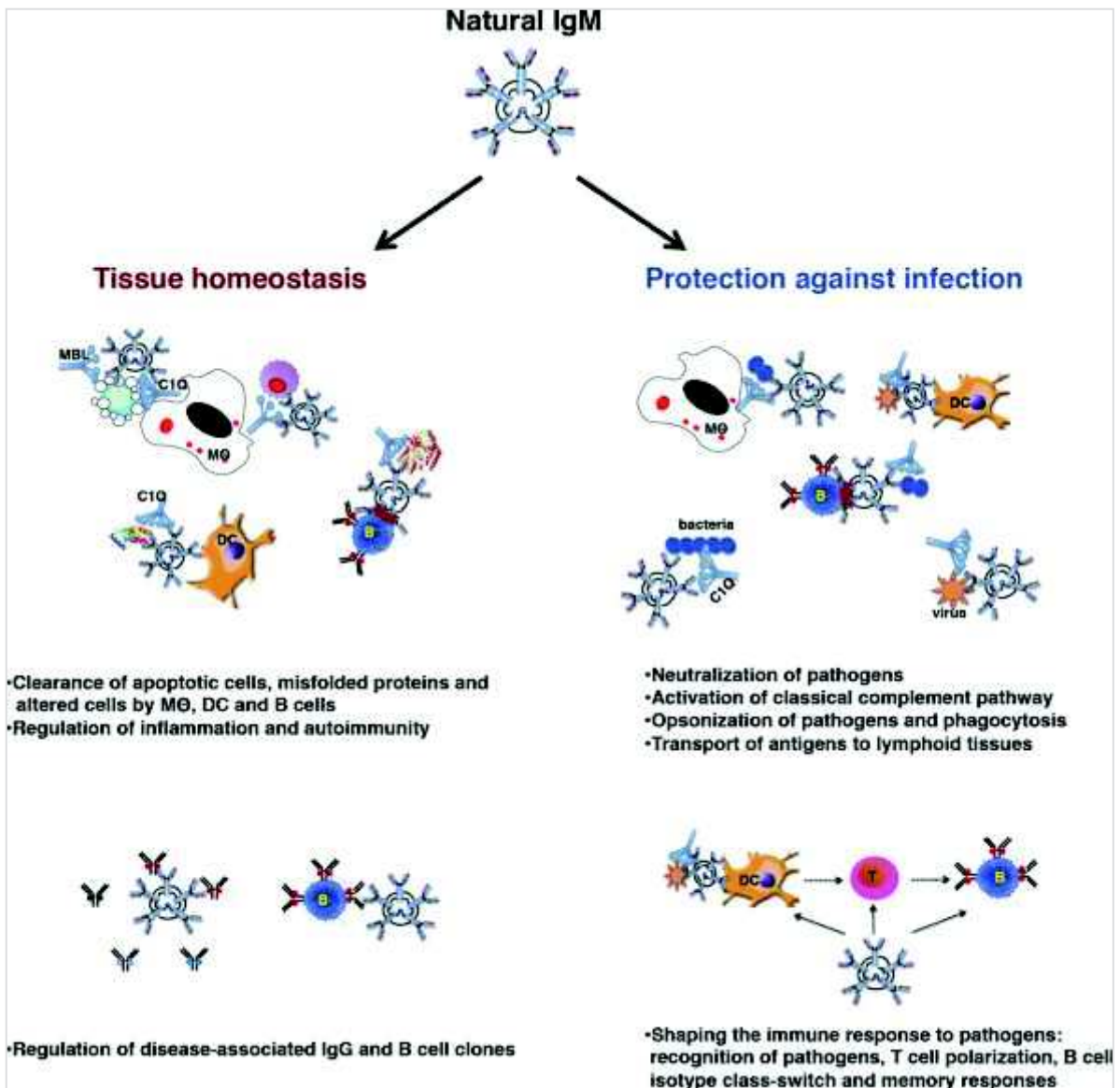
Ces anticorps auraient une mission protectrice pour l'organisme.

Premièrement, ces anticorps serait l'une des premières lignes de défense contre les organismes pathogènes en permettant la phagocytose via l'activation du complément le temps que l'immunité spécifique puisse prendre le relais.

Deuxièmement, ces anticorps permettraient de contrer les IgG auto-immuns en masquant l'antigène et en inhibant l'expansion des lymphocytes B producteurs.

Troisièmement, une mission d'élimination des cellules apoptotiques par les IgM naturelles a été très bien identifiée. En effet, ils permettent la phagocytose des cellules apoptotiques et ainsi ils inhibent la réponse immunitaire excessive que l'apoptose pourrait engendrer. (Lobo 2016) Ils permettent l'élimination de cellules altérées ou malignes. (Kaveri, Silverman, et Bayry 2012)

Ces IgM auraient une activité anti-inflammatoire. Des modèles expérimentaux ont montré que les IgM naturelles pourraient jouer un rôle dans la suppression de l'arthrite inflammatoire provoquée par les cellules apoptotique. Ces IgM peuvent inhiber les macrophages et l'activation des cellules dendritiques et peuvent également favoriser la sécrétion d'IL-10. (Kaveri, Silverman, et Bayry 2012)



**Figure 17 : Rôle des IgM naturels (Kaveri, Silverman, et Bayry 2012)**

Des études ont été menées chez le patient implanté d'une assistance circulatoire. Plusieurs études ont montré une immunisation de ces patients. Il a été démontré que le taux d'IgG naturels polyréactifs chez les patients sous assistance était plus élevé. En effet, il n'y aurait pas de différence du taux sérique d'IgM naturelles entre les patients qui ont reçu une assistance circulatoire et ceux qui n'en ont pas reçu mais une augmentation du taux d'IgG naturelles chez les patients implantés d'une assistance. (Sarah B. See et al. 2017)



Si les IgM naturelles se font de mieux en mieux connaître, les IgG naturelles, qui sont moins présentes chez l'homme en bonne santé, sont moins bien connues. Cependant, leur réactivité contre les pathogènes a été bien établie. (Zorn 2018)

Il existe une activation aberrante des lymphocytes T à la surface du LVAD, une prolifération défectueuse des lymphocytes T et une hyperréactivité polyclonale des lymphocytes B après l'implantation des LVAD. (Drakos et al. 2009)

Il a été démontré que ce taux plus élevé d'anticorps naturels polyréactifs chez les patients sous assistance est associé à de nombreux risques.

En effet, l'augmentation d'anticorps naturels de type IgG reconnaissant des éléments oxydés des cellules en apoptose est impliquée dans les réactions inflammatoires liées à l'athérosclérose, à l'accident vasculaire cérébral ischémique et à la dysfonction primaire du greffon après une transplantation cardiaque. (S. B. See et al. 2019; Zorn 2018) Dans notre étude, 8 de nos patients (21%) ont présenté une dysfonction primaire du greffon, dont 6 patients nécessiteront de la mise en place d'une ECMO suite à la transplantation.

Chez les patients implantés d'un LVAD on observe aussi une production accrue d'anticorps anti-HLA de classe I et II. Cette immunisation contre le HLA induite par l'assistance serait aussi en lien avec une augmentation du risque de dysfonction primaire du greffon (Arnaoutakis et al. 2011; Zorn 2018), ainsi qu'avec un risque accru de rejet (Ko et al. 2016; John et al. 2003), sans modifier le taux de mortalité (Ko et al. 2016). Cette immunisation pourrait en plus provoquer une augmentation du temps d'attente avant de trouver un donneur compatible pour la greffe. (John et al. 2003)

Sachant que l'infiltration par les lymphocytes B et les anticorps sont particulièrement impliqués dans la maladie coronaire du greffon, ces anticorps pourraient être en cause dans cette complication post-greffe. (Zorn 2018)

D'autre part, les patients recevant un LVAD a long terme ont montré un haut degré d'immunisation contre les récepteurs AT1 de l'angiotensine après l'implantation de l'assistance. On montrera dans la suite de cette discussion que ces récepteurs sont très

sollicités chez le patient porteur d'une assistance circulatoire à flux continu. Or l'immunisation contre ces récepteurs a été, elle aussi, associée à des rejets humoraux et cellulaires (Zhang et Reed 2016) ainsi qu'à un début précoce de microvasculopathie après la transplantation. (Reinsmoen 2013)

Toutes ces études mettent en évidence que l'immunité innée serait finalement très impliquée dans le processus de rejet en parallèle de l'immunité spécifique. (Zorn 2018)

Les conclusions des études sont contradictoires. Certaines prétendent que le développement de ces anticorps présente un risque de rejet supplémentaire, alors que pour d'autres, l'assistance circulatoire n'apparaît pas être un facteur de risque de rejet et de décès. (Pagani et al. 2001) Les patients très sensibilisés ont malgré tout d'excellents résultats de survie après la transplantation cardiaque. (Arnaoutakis et al. 2011)

### **1.1.2. Influence des transfusions massives**

La mise en place de l'assistance circulatoire provoque une perte sanguine considérable conduisant à des transfusions massives de globules rouges déleucocytés, de plaquettes et de sérum.

Ces transfusions massives induisent une réaction immunitaire chez le patient transfusé, qui développe des lymphocytes T effecteurs.

Nous savons que les globules rouges, contrairement aux plaquettes et aux leucocytes, ne présentent pas de CMH qui pourrait induire une allo-immunisation. Cependant, d'après la HAS, le contenu médian en leucocytes par CGR est de  $0,05 \cdot 10^6$ . Le contenu en leucocytes par CGR doit être réglementairement inférieur à un million. Et donc, face aux quantités importantes de globules rouges déleucocytés transfusés, nous pourrions remettre en cause l'absence d'influence des transfusions de CGR sur l'allo-immunisation de nos patients.

Bien que les transfusions soient associées à une augmentation des cellules T effectrices, elles sont aussi associées à un développement de lymphocytes T régulateurs (Treg). Il a d'ailleurs été démontré que les transfusions de sang du donneur chez le receveur ont

permis d'induire une tolérance à différents tissus comme celui du cœur, du rein, du foie, en l'absence d'agents immunosuppresseurs exogènes. (Abe et al. 2009)

Les cellules immunitaires présentant des propriétés régulatrices et qui sont chargées d'assurer la tolérance en périphérie sont nombreuses. Les plus décrites à l'heure actuelle sont les lymphocytes T régulateurs CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>. (Santolaria 2009)

Il existe deux principaux types de lymphocytes T régulateurs: les lymphocytes T régulateurs naturels (nTreg) et les lymphocytes T régulateurs induits (iTreg). Ces deux types de cellules sont de type CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup>. (Siri, de Boysson, et Boursier 2012)

Les nTreg sont issus directement du thymus. Les iTreg, eux, sont issus des lymphocytes T naïfs et leurs fonctions sont induites en périphérie. (Siri, de Boysson, et Boursier 2012) Leur action résulte principalement d'une production d'IL-10 et de TGF- $\beta$ . (Komatsu et al. 2009).

Les Treg sont produits dans différentes circonstances incluant:

- L'activation de la cellule T CD4<sup>+</sup> en présence de TGF- $\beta$ 1 et IL-2. Mais aussi, en l'absence de costimulation optimale lors de la rencontre avec les antigènes, ou encore en présence de faibles doses de ligands à affinité élevée (Schmitt et Williams 2013)

L'inflammation chronique favorise également leur induction.

- La signalisation par la voie de la mort programmée (PD) qui favorise à la fois l'induction et le maintien des cellules iTreg.

Les PD-ligands (PD-L) sont retrouvés sur les cellules tumorales et les cellules présentatrices d'antigènes. A l'état normal, le récepteur PD1 est impliqué dans le processus de tolérance immunitaire afin de bloquer les lymphocytes auto-réactifs. PD-L1 et PD-L2 sont exprimés par de nombreux types cellulaires, y compris par des cellules non leucocytaires. PD-L1 est surexprimé en présence de cytokines inflammatoires. (Ramelet 2017)

- L'inhibition de PI3K ou de mTOR améliore le développement cellulaire des iTreg. En effet, l'activation du lymphocyte dépendante de l'axe PI3K-AKT-mTOR réduit la différenciation périphérique des cellules Treg. (Schmitt et Williams 2013) Ainsi, les inhibiteurs de mTOR (sirolimus et évérolimus) pourraient jouer un rôle dans le développement des cellules Treg.
- Le blocage des signaux par les récepteurs du C3a et C5a du complément diminue également la signalisation par la voie PI3K-AKT-mTOR, améliorant la signalisation auto-inductive par TGF- $\beta$ 1 pour générer des cellules iTreg (Schmitt et Williams 2013)

Les lymphocytes T régulateurs exercent de nombreuses actions. En réalité, les Treg inhibent l'activation et l'expansion de nombreuses cellules de l'immunité: tout d'abord les lymphocytes T (qu'ils soient naïfs, effecteurs ou mémoires), mais aussi les lymphocytes B, les cellules NK... Enfin, les Tregs peuvent également moduler la maturation des cellules dendritiques. (Santolaria 2009)

Les cellules Treg migrent vers la périphérie, où, si elles rencontrent des CPA présentant l'auto-antigène, elles sécrètent des cytokines comme les IL-10 et TNF- $\beta$  qui inhibent toutes les cellules T auto-réactives voisines, indépendamment de la spécificité antigénique. Une seule cellule peut alors en réguler plusieurs autres. (Janeway et al. 2009) Les Treg activés peuvent également induire un nouveau iTreg avec une spécificité allogénique distincte, induisant une propagation de la tolérance. (Furukawa, Wisel, et Tang 2016)

De nombreuses études ont montré l'importance de la spécificité du Treg pour le TCR. Cependant, il a été démontré que les cellules T régulatrices n'auraient pas nécessairement besoin de stimulation par le TCR pour être efficaces. (Szymczak-Workman, Workman, et Vignali 2009)

Ces cellules Treg présentent l'antigène CD25 et l'IL-2 est indispensable au maintien de ces cellules. (Siri, de Boysson, et Boursier 2012; Santolaria 2009) En effet, les Treg seraient non répondeurs à une stimulation par le TCR en absence d'IL-2. (Szymczak-Workman, Workman, et Vignali 2009)

De plus, l'expression importante de CD25 donne un avantage prolifératif aux Tregs par rapport aux lymphocytes T effecteurs. (Santolaria 2009)

Il a été démontré qu'au moins une fraction des Treg serait instable. Ces Treg peuvent perdre l'expression de FOXP3 et acquérir des caractéristiques de lymphocytes T CD4+ effecteurs in vivo. (Komatsu et al. 2009) Sans l'expression de FOXP3, les nTreg et les iTreg perdent leurs fonctions suppressives. (Burrell et al. 2012) Les cellules perdant facilement l'expression de FOXP3 se sont révélées exprimer faiblement CD25. Les cellules exprimant fortement CD25 présenteraient une meilleure stabilité dans l'expression du facteur de transcription FOXP3. (Komatsu et al. 2009)

### **1.1.3. Choix du traitement d'induction du patient greffé après assistance circulatoire**

Malgré qu'il n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché dans la greffe cardiaque, le Simulect® a été utilisé en priorité chez nos patients en traitement d'induction de l'immunosuppression. En effet, afin de limiter le risque infectieux chez nos patients, le basiliximab (Simulect®), anti-CD25, est préféré au sérum anti-lymphocytaire en traitement d'induction de l'immunosuppression. Bien que le basiliximab soit associé à un plus haut risque de décès par rejet et de défaillance du greffon, il est associé à une diminution du risque infectieux. (Ansari et al. 2015; Flaman et al. 2006).

D'après son RCP, celui-ci n'induit pas de myélosuppression contrairement au sérum anti-lymphocytaire, qui lui, conduit à l'élimination des lymphocytes T dans la circulation, dépendante de la lyse par le complément. (Ansari et al. 2015) De plus, à faible dose, le sérum anti-lymphocytaire est capable d'inhiber la différenciation des cellules B, les empêchant de produire des anticorps. (Klaus et al. 2015)

S'il on compare les deux traitements d'induction utilisés dans notre population de patients, le Simulect® et la Thymoglobuline®, le traitement d'induction par la Thymoglobuline® réduit le nombre de Treg mais moins que celui des T effecteurs, ce qui modifie favorablement le rapport Treg/Teff. De plus, le Treg va se rétablir plus rapidement pendant la reconstitution immunitaire ce qui augmente d'autant plus ce

ratio. Ceci reste vrai tant que les doses de Thymoglobuline® sont peu élevées. (Furukawa, Wisel, et Tang 2016)

Le traitement d'induction par le Simulect®, lui, peut entraîner une réduction transitoire des Treg et une baisse de l'expression du CD25 sur le Treg sans supprimer les cellules ni modifier leur fonctionnement. Cependant, l'effet des anti-CD25 sur les Treg semble être transitoire et incertain. Les anti-CD25 peuvent également favoriser des mécanismes tolérogènes indépendant du Treg qui pourraient compenser. (Furukawa, Wisel, et Tang 2016)

Par exemple, les anti-CD25 pourraient bloquer des cellules dendritiques CD25+, ainsi que d'autres cellules pro-inflammatoires comme par exemple les lymphocytes innés. (Furukawa, Wisel, et Tang 2016)

De plus, les cellules T, dont les cellules Treg, présentant une faible expression de CD25 pourrait augmenter leur réactivité à l'IL-7 après un traitement par anti-CD25. Aussi, les anti-CD25, en augmentant la biodisponibilité de l'IL-2, pourrait augmenter les cellules NK CD56<sup>bright</sup>. Ces cellules NK réduisent la réponse immunitaire en tuant les cellules T autologues activées. (Martin et al. 2010; Michel et al. 2016)

Malgré tout, la survie à 1 an post-transplantation serait comparable entre les patients ayant reçu en traitement d'induction du sérum anti-lymphocytaire et ceux ayant reçu du basiliximab. Cependant, à 5 et 10 ans post-transplantation, le basiliximab serait associée à une plus faible survie des patients (Ansari et al. 2015).

#### **1.1.4. Choix du traitement immunosuppresseur chronique dans notre population de patients**

Le traitement immunosuppresseur chronique de référence en greffe cardiaque est constitué d'une trithérapie composée de corticostéroïdes, d'inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) et d'agents antiprolifératifs (azathioprine ou mycophénolate).

83,3% patients ont été traités en post-transplantation par l'association ciclosporine, mycophénolate mofétil et corticoïde, 11,1% par l'association ciclosporine, azathioprine et corticoïde et 5,6% par l'association tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïde.

La ciclosporine a donc été préférée chez nos patients lors de la mise en place de l'immunosuppression. Cependant, si seulement 2 de nos patients ont été traités directement par une association contenant du tacrolimus en post-transplantation, la ciclosporine a été arrêtée pour ajouter un traitement par tacrolimus chez 11 de nos patients et cela dans les premières années post-transplantation.

En effet, le tacrolimus présente des avantages dans la prise en charge du greffé cardiaque. Tout d'abord il est beaucoup plus efficace dans son rôle d'immunosuppresseur, mais en plus, il est associé à une plus faible hyperlipidémie et une plus faible augmentation de la tension artérielle comparé à la ciclosporine.

L'azathioprine a été utilisé en post-greffe chez l'ensemble des patients greffés avant 2004.

L'évérolimus a été utilisé chez 14 de nos patients en remplacement du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine, mais n'a jamais été utilisé directement en post-transplantation.

Le remplacement des immunosuppresseurs par des inhibiteurs de mTOR améliorerait le devenir clinique des patients greffés qui ont une dysfonction rénale, une vasculopathie du greffon ou une néoplasie. (Guidon et al. 2014) Cependant, les données disponibles ne permettent pas de recommander aujourd'hui en greffe cardiaque le remplacement des inhibiteurs de la calcineurine par les inhibiteurs de mTOR. (Dorent et Lepage 2012)

## **1.2. Saignements et troubles cardio-vasculaires**

### **1.2.1. Les saignements dus à l'assistance circulatoire**

Les saignements, dont les saignements gastro-intestinaux, sont l'une des principales complications lors de l'implantation d'une assistance à flux continu. Cependant, il a été démontré que ces saignements disparaissent après la transplantation. (Patel et al. 2018)

Le facteur de Von Willebrand serait particulièrement impliqué dans ces saignements. En effet, l'ensemble des patients recevant une assistance circulatoire à flux continu vont voir leur taux de HWM vWF (High-Molecular-Weight von Willebrand Factor) diminuer. Ceci augmente le risque de saignements, cependant tous les patients ne présentent pas de

saignements. (Crow et al. 2010; Sandner et al. 2008) Le fait de ne pas utiliser d'antiagrégant plaquettaire en plus du traitement anticoagulant permettrait de diminuer les accidents hémorragiques sans pour autant augmenter le risque thrombotique. (Litzler et al. 2013)

### **1.2.2. L'angiogenèse due à l'assistance circulatoire**

Les saignements intestinaux importants pourraient être liés à des malformations vasculaires. En effet, au delà de son rôle dans l'hémostase, le facteur de Willebrand présenterait un rôle dans l'angiogenèse (Starke et al. 2011), ce qui provoquerait en son absence une angiodysplasie qui pourrait être impliquée dans les saignements gastro-intestinaux observés.

En effet, l'inhibition de l'expression du facteur de Von Willebrand (VWF) au niveau des cellules épithéliales provoque in vitro une augmentation de l'angiogenèse et une augmentation de la prolifération et de la migration cellulaire dépendante du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Deux mécanismes différents seraient impliqués:

- La liaison extra-cellulaire du VWF à l'intégrine  $\alpha\beta3$  réduit la prolifération des cellules épithéliales dépendante du VEGF
- Les corps de Weibel Palade, stockant normalement le VWF et l'Ang-2 (angiopoïétine-2), deviennent défectueux à la suite de la perte de VWF et entraîne un stockage intracellulaire inefficace et la libération non régulée d'Ang-2 créant ainsi une angiodysplasie (Starke et al. 2011; Selvam et James 2017)

De plus, ces deux voies sont interconnectées : l'Ang-2 contribue également à la dégradation et à l'internalisation de  $\alpha\beta3$ . En outre, les deux voies sont connues pour influencer la signalisation du VEGF.



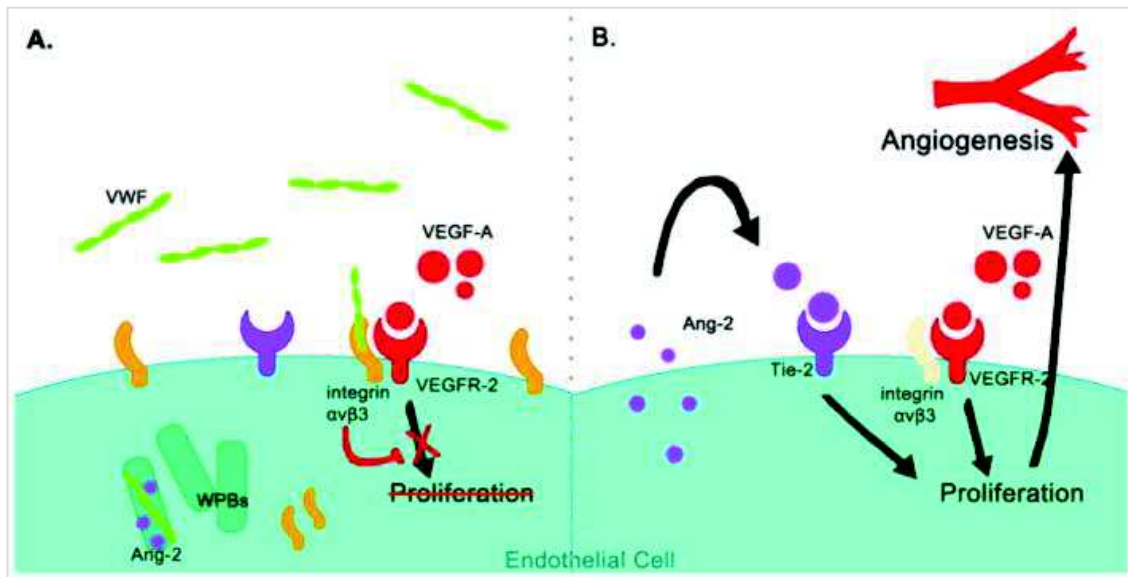


Figure 18 : influence du facteur de Willebrand sur l'angiogenèse (Selvam et James 2017)

La diminution du facteur de Willebrand chez le patient sous assistance circulatoire à flux continu est due à un phénomène mécanique accélérant sa dégradation. Son taux est alors de nouveau normalisé rapidement après la transplantation, lors du retrait de l'assistance circulatoire. Cependant, nous pourrions nous interroger sur l'influence d'une angiogenèse excessive en pré-transplantation chez le patient greffé cardiaque.

### 1.2.3. Autres modifications vasculaires périphériques

Les contraintes de cisaillement subies par les cellules endothéliales des patients sous assistance circulatoire à flux continu étant très différentes des contraintes de cisaillement naturelles, on observe des conséquences négatives de la perte de la pulsativité avec ce type de dispositifs.

En effet, on assisterait probablement à une baisse de l'expression de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) et donc de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), ce qui diminuerait la dilatation des vaisseaux. (Witman et al. 2015)

De plus, on observe une activité sympathique musculaire plus élevée chez les patients sous LVAD à flux continu par rapport à un flux pulsatile, certainement en partie due à la modification de l'activité des barorécepteurs.

Aussi, à cause des modifications de pression, l'activité de la rénine et de l'aldostérone plasmatiques sont toutes les deux significativement élevée chez les patients recevant une assistance à flux continu par rapport à un flux pulsatile. (Witman et al. 2015)

De plus, les forces de cisaillement jouent un rôle dans la structure et la fonction des vaisseaux sanguins, qui sont alors modifiées. (Witman et al. 2015) En effet, on observe une modification de la structure de l'aorte avec une augmentation de son épaisseur. Elle contient plus de collagène et moins d'élastine, provoquant une rigidité accrue. (Ambardekar et al. 2015) L'exposition soutenue à une pression hydrostatique phasique élevée stimule la sécrétion endothéliale d'un facteur antiprolifératif qui est donc diminuée chez nos patients. (Ootaki et al. 2008)

Cependant, nous n'observons pas d'influence du type de flux sur la microcirculation. (Witman et al. 2015)

#### **1.2.4. Maladie coronaire du greffon et dyslipidémie**

Comme il a été démontré précédemment, l'assistance circulatoire de longue durée pourrait augmenter le risque de maladie coronaire du greffon par la production excessive d'anticorps.

La maladie coronaire du greffon est l'un des principaux risques de décès à long terme chez le transplanté.

Elle est détectée par une angiographie coronaire chez environ 8% des patients au bout d'un an de greffe, chez 30% des patients à 5 ans et 50% des patients à 10 ans après la transplantation. (Skorić et al. 2014)

Chez nos patients greffés depuis moins de 5 ans, aucune maladie coronaire du greffon n'a été observé. Chez nos patients greffés depuis plus de 5 ans, une angioplastie a été nécessaire chez 11,5% des patients, l'implantation d'un stent a été nécessaire chez 11,5% des patients également. Parmi eux, un patient nécessitera à la fois d'une angioplastie et d'un stent.

En parallèle des causes immunologiques, des causes non immunologiques sont aussi la source de maladie coronaire du greffon, en particulier les troubles lipidiques. (Drobinski, Collet, et Varnous 2004)

L'ensemble des patients de l'étude sont traités par une statine (pravastatine) dès le début de leur greffe.

Les statines pourraient jouer un rôle multiple. Au delà de leurs fonctions hypolipémiantes, les statines présentent des effets immunomodulateurs directs ou indirects. D'une part, elles augmentent les taux sériques de ciclosporine en abaissant le taux de protéines plasmatiques auxquelles elle peut se lier. D'autre part, les statines ont un rôle régulateur de l'expression des gènes et ont un effet similaire à celui de la ciclosporine en bloquant la synthèse de l'IL-2. Enfin, elles provoquent aussi une inhibition de la prolifération cellulaire induite par les facteurs de croissance et une diminution de la synthèse du thromboxane-A2. (Drobinski, Collet, et Varnous 2004)

Les traitements immunosuppresseurs peuvent aussi jouer un rôle, par leur toxicité, sur la paroi vasculaire du greffon. L'évérolimus, utilisé avec des durées variables chez seulement 14 de nos patients au cours de leur greffe, ralentirait significativement la prolifération myo-intimale au niveau des artères coronaires et protégerait contre la survenue d'une vasculopathie du greffon. (Guidon et al. 2014)

Cependant, les inhibiteurs de mTOR augmentent le diabète (Vergès 2015), qui lui, est peu présent dans notre population de patients.

D'autre part des facteurs liés à l'hémostase pourraient également jouer un rôle dans la maladie coronaire du greffon, tels une baisse de l'activateur tissulaire du plasminogène et une élévation du fibrinogène. (Drobinski, Collet, et Varnous 2004)

En plus de leur activité anti-hypertensive, les inhibiteurs calciques (Schroeder et al. 2010) reçus chez 44,4% de nos patients et les IEC (Guihaire et al. 2014) reçus chez 63,9% de nos patients amélioreraient la vasomotricité coronaire, et donc, au moins à court terme, amélioreraient l'évolution de la maladie vasculaire du greffon. Cependant, actuellement aucun traitement pharmacologique ne permet d'inverser l'évolution de la maladie vasculaire du greffon. (Guihaire et al. 2014)

Quand les fonctions ventriculaires sont redevenues normales, les inhibiteurs calciques comme le diltiazem, pourraient réduire l'incidence de la vasculopathie du greffon.(Freeman et al. 2016). Seulement 5,6% de nos patients ont reçu un inhibiteur calcique non-dihydropyridinique. Les mécanismes invoqués seraient la relaxation des fibres musculaires lisses, un effet protecteur contre la dysfonction endothéliale et également un effet sur le niveau du calcium intracellulaire des lymphocytes T, favorisant la protection immunologique. (Drobinski, Collet, et Varnous 2004)

### **1.3. Altérations rénales due à l'assistance et à la prise en charge du patient transplanté**

Nous savons que l'altération de la fonction cardiaque entraîne une dysfonction rénale. En effet, la dysfonction de l'un de ces deux organes retentit sur la fonction de l'autre. La dysfonction cardiaque préalable à l'assistance aurait un impacte négatif sur le rein.

De plus, nos patients subissent au moins deux opérations successives provoquant des insuffisances rénales aiguës. Lors de l'implantation de l'assistance circulatoire, 16,2% des patients ont nécessité d'une hémofiltration post-opératoire et 28,9% lors de la transplantation.

Bien que l'assistance circulatoire provoque dans un premier temps une amélioration des fonctions rénales par une amélioration de la perfusion du rein, on assiste à une dégradation progressive de la fonction rénale.

Cette altération de la fonction rénale est la même que ce soit une assistance à flux continue ou pulsatile. (Brisco et al. 2014; Sandner et al. 2008)

Pourtant, de nombreux arguments pourraient expliquer une altération de la fonction rénale plus importante sous assistance circulatoire à flux continu.

En effet, comme il a été dit précédemment, on observe une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone localement chez les patients ayant un LVAD à flux continu. On observe aussi en parallèle une périartérite sévère au niveau du rein avec une infiltration de cellules inflammatoires mononucléaires. En plus de son effet presseur,

l'angiotensine II présente d'autres actions, y compris des actions pro-inflammatoires, pro-fibrogènes et des actions sur la croissance cellulaire via le récepteur AT1. (Ootaki et al. 2008) L'activation du système rénine-angiotensine local pourrait donc expliquer l'inflammation observée et la prolifération des cellules vasculaires. L'assistance à flux continu pourrait donc provoquer une hypertrophie des artères rénales corticales. (Kihara et al. 2003; Ootaki et al. 2008) Les IEC pourraient alors prévenir ces complications.

De plus, l'hémolyse induite par la pompe à flux continue pourrait être mise en cause dans le développement de l'insuffisance rénale. En effet, la vitesse de la pompe et les thromboses provoquent une altération de flux sanguin et peuvent provoquer une hémolyse qui va altérer le rein. (Kamboj et Kazory 2019)

Aussi, le LVAD est souvent associé au développement d'une dysfonction du ventricule droit qui doit compenser l'amélioration du débit induit par l'assistance. S'ajoutant à cette difficulté, le déchargement aigu du ventricule gauche entraîne un déplacement septal qui modifie la forme et la taille du ventricule droit, affectant ainsi sa contractilité. (Cipriani et al. 2014) Le déséquilibre de pressions de remplissage des ventricules provoquent des dysfonctions rénales. (Grodin et al. 2015)

La prise en charge du transplanté par les immunosuppresseurs a aussi un impact négatif sur la fonction rénale. En effet, l'insuffisance rénale induite par les inhibiteurs de la calcineurine, ciclosporine et tacrolimus, est un gros inconvénient dans la prise en charge du transplanté cardiaque. L'ensemble de nos patients recevront au cours de leur greffe un traitement par un inhibiteur de calcineurine car ils restent le traitement de référence dans l'immunosuppression du greffé cardiaque.

Les manifestations cliniques de la dysfonction rénale aiguë provoquée par ces molécules sont causées par la vasoconstriction des artères rénales, et comprennent la réduction du taux de filtration glomérulaire, l'hypertension, l'hyperkaliémie, acidose tubulaire, réabsorption accrue du sodium et de l'oligurie. (Olyaei, de Mattos, et Bennett 1999)

L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine à long terme induit une modification structurale irréversible entraînant une artériopathie, une fibrose tubulo-interstitielle et une sclérose glomérulaire. (Girlanda 2013)

Or l'insuffisance rénale chronique provoque un retentissement cardiovasculaire à ne pas négliger. En effet, chez l'insuffisant rénal chronique, on assiste à une artériosclérose, un remodelage artériel des artères élastique de gros calibres (aorte, carotides), (London 2001) ainsi qu'à une augmentation de l'athérome coronarien, augmentant le risque d'IDM et d'ischémie.

On assiste aussi à une hypertrophie ventriculaire gauche, due à l'hypertension artérielle, la surcharge hydro-sodée, et à l'anémie et la fistule artério-veineuse. Le système rénine-angiotensine apparaît aussi jouer un rôle propre à l'origine de l'altération fonctionnelle du ventricule gauche. Enfin, l'endothéline, dont la production est augmentée chez l'urémique, pourrait jouer également un rôle dans le remodelage cardiaque et artériel. (Jungers et al. 2003)

De plus, les altérations du métabolisme phosphocalcique interviennent en favorisant la formation de dépôts calciques dans la média des artères, y compris des coronaires (Jungers et al. 2003)

#### **1.4. Influence de la prise en charge sur les cancers**

Précédemment, nous avons montré que les anticorps naturels étaient capables de détecter et détruire les cellules apoptotiques et malignes. L'assistance circulatoire induisant une augmentation massive de ces anticorps pourrait jouer un rôle favorable dans la limitation du développement des cancers chez le transplanté.

Chez le transplanté cardiaque, 15% des patients souffrent d'un cancer 5 ans après leur greffe. (Wilhelm 2015) Dans notre population de patients, aucun patient greffé depuis moins de 5 ans n'a présenté de cancer.

Les cancers chez les patients transplantés peuvent survenir à cause de nombreux facteurs. Cependant, les immunosuppresseurs en sont en grande partie responsables. En effet, certains immunosuppresseurs sont plus susceptibles que d'autres de participer au développement de cellules cancéreuses.

Les inhibiteurs de m-TOR, utilisés chez 38,9% de nos patients durant leur greffe, et le mycophénolate mofétil, que l'ensemble des patients aura utilisé en traitement

immunosuppresseur, sont, à l'heure actuelle, les plus protecteurs des immunosuppresseurs vis à vis des cancers.

**L'évérolimus** est utilisé dans de nombreux cancers pour son activité anti-néoplasique. En effet, il inhibe l'activité du mTOR complex-1 (mTORC1), régulant ainsi les protéines impliquées dans le cycle cellulaire, l'angiogenèse et la glycolyse. On assiste à l'arrêt du cycle cellulaire. (Vidal.fr) L'évérolimus réduit les taux du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et la sensibilité des cellules endothéliales à ce facteur. Il empêche donc ce facteur de potentialiser le processus d'angiogenèse tumoral.(Guba et al. 2002) La prolifération stimulée par le facteur de croissance de ces cellules musculaires lisses vasculaires conduisant à la formation d'une néo-intima, joue un rôle fondamental dans le rejet chronique. L'Évérolimus inhibe, de manière générale, la prolifération stimulée par facteur de croissance des cellules tant hématopoïétiques que non hématopoïétiques. (Vidal.fr)

Ils pourraient aussi avoir un effet anti-TGF $\beta$  (Transforming Growth Factor-beta), qui semble être un médiateur impliqué dans l'effet pro-tumoral de la ciclosporine, permettant aux cellules d'acquérir un phénotype invasif.

Contrairement à la ciclosporine et au tacrolimus, qui inhibent l'apoptose, ils pourraient renforcer la mort cellulaire programmée d'un grand nombre de lignées cellulaires en bloquant les signaux de survie. (Thaunat et Morelon 2003)

**Le mycophénolate mofétil** est une prodrogue de l'acidemycophénolique (MPA), inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), enzyme permettant la synthèse des bases puriques. L'IMPDH II serait augmentée dans les tissus cancéreux, suggérant l'intérêt possible d'une inhibition de l'IMPDH II dans le traitement des cancers. (Franchetti et Grifantini 1999)

Malgré ces données intéressantes chez l'animal, il n'y a pas d'argument clinique permettant de confirmer ces propriétés anti-tumorales chez l'homme. (Thaunat et Morelon 2003)

Contrairement aux inhibiteurs de mTOR et au mycophénolate mofétil, les autres traitements immunosuppresseurs utilisés dans la transplantation cardiaque jouent plutôt un rôle favorisant les cancers.

**L'azathioprine**, serait impliquée dans la survenue de carcinomes spinocellulaires, en augmentant le nombre d'échanges chromatiniens. De plus, son métabolite, la 6-thioguanine, subit une oxydation par les UV, augmentant les cassures de l'ADN et les échanges de matériel génétique entre chromosomes pouvant aboutir à des cancers. (Dalton, Curtis, et Harrington 1990)

**La ciclosporine**, quant à elle, inhibe la transcription dépendante du calcium de l'ADN polymérase, par son action sur la calcineurine. Or cette enzyme est responsable de la réparation de lésions de l'ADN. Les inhibiteurs de la calcineurine, par modification de l'expression cytokinique (TGF- $\beta$ ) favorisant la dissémination métastatique ou de facteurs de croissance (VEGF), vont favoriser la progression tumorale, l'angiogenèse pro-néoplasique ou le développement métastatique. (Tisdale et Miller 2010) Elle présente aussi un effet anti-apoptotique qui pourrait contribuer à la survie tumorale. (Thaunat et Morelon 2003)

Enfin, elle pourrait aussi favoriser le développement des cancers via des cytokines comme l'IL-6 en cas de lymphoprolifération post-transplantation, ou en interférant avec les mécanismes de réparation de l'ADN.

**Le tacrolimus**, en raison de son mécanisme d'action similaire à la ciclosporine, partage avec elle la plupart de ses propriétés carcinogènes.

**Les corticoïdes**, eux, peuvent interférer avec la sensibilité des tumeurs au traitement ou à la dérégulation des cycles cellulaires cancéreux. Il y a peu d'arguments pour impliquer les corticoïdes dans la genèse des cancers post-transplantation.

De plus, il a été démontré que l'utilisation des statines réduisait le risque de développement de cancers. (Fröhlich Georg Marcus et al. 2012)



### 1.5. L'anémie

La majorité de nos patients ont reçu en post-transplantation du fer (27,8%), des folates (83,3%) et/ou de l'EPO (16,7%) afin de pallier à l'anémie provoquée par la perte sanguine lors des l'opérations successives. Certains patients ont dû être transfusés lorsque l'anémie était trop importante : seulement 3 de nos patients ne seront pas transfusés après ou au court de leur transplantation.

A long terme, l'anémie peut être due à plusieurs facteurs. Le type d'immunosuppresseur en est l'une des principales causes. Par exemple, le mycophénolate mofétil, par son mécanisme d'action, est peu spécifique des cellules immunitaires et provoque une diminution importante de nombreuses lignées sanguines. Or, dans notre population de patients, le mycophénolate mofétil a été utilisé chez l'ensemble de nos patients avec des durées d'utilisation différentes. 89% de nos patients ont débuté leur traitement immunosuppresseur par une association contenant du mycophénolate mofétil.

Les patients sont confrontés à une anémie post-opératoire, mais aussi à une anémie à plus long terme. L'anémie augmente le travail cardiaque, favorise l'hypertrophie ventriculaire gauche et aussi le remodelage des grosses artères qui sont déjà favorisés par l'urémie et ses toxines(London 2001) mais aussi par l'assistance circulatoire.

L'utilisation d'EPO et de fer a parfois été nécessaire afin de pallier à l'anémie due à l'insuffisance rénale des patients transplantés cardiaques de notre étude.

En effet, l'insuffisance rénale chronique (Cursack et al. 2007) induit des anémies dues principalement à la diminution de la sécrétion d'EPO par le rein. (Krzesinski et Dubois 2007) L'anémie serait aussi due à une carence martiale. (Krzesinski et Dubois 2007) En effet, l'herceptine, hormone produite par le foie et libérée de manière excessive chez l'insuffisant rénal, est responsable du maintien de l'équilibre du fer systémique. Cette hormone induit la dégradation de la ferroportine, exportateur du fer au sein des entérocytes du duodénum, des macrophages réticuloendothéliaux et des hépatocytes afin d'inhiber l'entrée du fer dans le plasma. (Babitt et Lin 2012)

## **2. Qualité de vie et survie du patient sous assistance et état psychologique du patient greffé**

### **2.1. Qualité de vie et survie sous assistance**

Chaque dispositif présentant ses avantages et ses inconvénients, les dispositifs de 2ème et 3ème génération permettent cependant aux patients de retrouver une qualité de vie nettement supérieure aux patients implantés de PVAD et d'IVAD.

Des études ont pu démontrer que l'implantation d'un Heartmate II chez le patient entraîne des améliorations rapides et importantes de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie du patient insuffisant cardiaque. (Rogers et al. 2010) Cependant, plusieurs composantes importantes du retentissement sur la qualité de vie sont insuffisamment prises en compte dans ces études : par exemple la détresse émotionnelle, l'altération des fonctions cognitives, l'altérations du sommeil, le retentissement sur l'activité sexuelle, les restrictions à la conduite automobile, les directives anticipées, la fin de vie ainsi que le retentissement sur l'entourage du patient. (Trochu 2014)

Le HeartMate II a révolutionné la survie et la qualité de vie de nos patients sous assistance. Selon une étude, la plupart des patients étaient en classe IV de la NYHA avant assistance. Six mois après l'implantation d'un HeartMate II, 82 % des patients en attente de greffe étaient en classe I ou II, et le restaient pour 79 % à 2 ans. (Trochu 2014)

La survie des patients à 1 an est passée en "destination therapy" de 27 % pour les systèmes pulsatiles à 85 % pour les systèmes à débit continu et jusqu'à 94 % pour les patients en attente de greffe dans certaines équipes. La survie à 2 ans approche actuellement 70 %.(Trochu 2014)

### **2.2. Psychologie du patient transplanté**

La transplantation s'accompagne généralement de troubles psychologiques importants. En effet, 65,7% de nos patients ont reçu un traitement anxiolytique, antidépresseur et/ou hypnotique lors de la période post-opératoire.

L'état psychologiques des patients fluctuent entre l'espoir, la dépression et l'anxiété. Puis, viennent la peur d'être confronté au rejet ou encore la déception face à un espoir excessif ainsi que les problèmes de réinsertion sociale. (Moulis et Batlaj-Lovichi 2008)

Chez nos patients, les troubles anxio-dépressifs ont été pris en compte et traités. En effet, les troubles dépressifs et anxieux sont associés à une augmentation des co-morbidités telles que l'apparition de cancers (Shen et al. 2013), ou de pathologies cardiovasculaires (Thurston, Rewak, et Kubzansky 2013).

### **3. Quand transplanter les patients sous assistance?**

L'étude de Steffen et al. sur les patients ayant été implantés d'un HeartMate II avant leur transplantation a mis en évidence que la survie à 3 ans des patients n'est pas modifiée si le patient est transplanté dans les 9 mois suivant l'implantation de l'assistance. Suite à ces 9 mois, la survie des patients diminue progressivement avec le temps. L'objectif est de transplanter le patient avant que les facteurs de risques et les complications sous assistance (dysfonction du dispositif avec réimplantation d'un nouveau, dysfonction rénale importante...) n'apparaissent chez les patients. En cas de facteurs de risque préalables à l'implantation de l'assistance (insuffisance rénale, hypertension, troubles coronariens...), il est préférable de transplanter le patient le plus rapidement possible car l'augmentation de la durée sous assistance est associée à une plus faible survie des patients. (Steffen et al. 2017)

Concernant les survies des patients post-transplantation, elles ne diffèrent pas que le patient ait reçu un PVAD ou un IVAD. (Kirsch et al. 2012) Les survies ne diffèrent pas non plus que les patients ayant reçu un LVAD à flux pulsatile ou continu. (Yazdchi et al. 2019)

### **4. Augmentation de la FEVG**

La moyenne des FEVG à un an de greffe dans notre population de patients est de 66,8%. Cette fraction d'éjection peut nous laisser penser que le patient a retrouvé des capacités cardiaques normales au repos.

Cependant, afin de pouvoir comparer convenablement les capacités du cœur initial du patient et le cœur transplanté il est nécessaire de préciser que lors de la transplantation, on assiste à une dénervation du cœur perturbant les fonctions cardiaques. Celle-ci entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque au repos et l'atténuation des changements rapides de la fréquence cardiaque et de la contractilité pendant l'exercice. (Grupper, Gewirtz, et Kushwaha 2018) Les capacités du cœur transplanté à l'effort restent limitées dans un premier temps. La réadaptation progressive à l'effort est essentielle dès le début de la greffe afin qu'il puisse retrouver une activité physique convenable.

Au fur et à mesure des années après la transplantation, on assiste à une réinnervation progressive du cœur chez certains patients. Cette réinnervation dépend des régions du cœur et influence la capacité cardiaque à l'exercice. (Bengel et al. 2001)

Le processus de réinnervation serait corrélé avec un accroissement de la fraction d'éjection durant l'exercice. Cependant, les fractions d'éjection régionale et globale ne semblent pas différer entre les patients présentant ou non une réinnervation. (Bengel et al. 2001)

## Conclusion:

---

La greffe cardiaque reste aujourd'hui la solution de référence face à une insuffisance cardiaque terminale. D'après l'agence de la biomédecine, 471 cœurs ont été transplantés en 2015 en France. Durant cette même année, 622 nouveaux malades ont été inscrits sur la liste d'attente de greffe cardiaque.

Cependant, la difficulté à trouver un donneur compatible reste son principal obstacle. Afin limiter cette difficulté, depuis le 1er janvier 2017, la loi indique que nous sommes tous présumés donateurs d'organes, sauf si nous exprimons notre refus de notre vivant en nous inscrivant sur la liste officielle de refus.

D'après l'agence de la biomédecine, en 2015, 8% des inscrits sur la liste d'attente de greffe cardiaque sont décédés. L'essentiel des risques de décès durant la période survient dans les 3 mois suivant l'inscription, il faut donc trouver un donneur très rapidement.

Même si les décès sont nombreux sous assistance circulatoire de longue durée, elle reste, pour les patients ne trouvant pas de donneur suffisamment rapidement, le seul espoir de survivre en attendant leur greffe.

Dans notre étude, nous avons pu déterminer les points influençant de manière positive et négative la survie du patient transplanté après une période d'assistance circulatoire. Même si des études précédentes mettent en avant de nombreux risques liés à l'assistance, nous avons pu confirmer dans notre étude que la survie de ces patients n'est pas réduite à cause de cette période d'assistance préalable à la transplantation.

L'assistance circulatoire de longue durée représente donc une alternative de choix pour les patients en pont à la transplantation afin de pallier au manque de donneurs compatibles.

De nombreuses questions restent néanmoins à élucider afin d'améliorer la prise en charge de nos patients transplantés après assistance circulatoire de longue durée.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Abe, Yuta, Hidejiro Urakami, Dmitry Ostanin, Gazi Zibari, Tetsu Hayashida, Yuko Kitagawa, et Matthew B. Grisham. (2009). « Induction of Foxp3-Expressing Regulatory T-Cells by Donor Blood Transfusion Is Required for Tolerance to Rat Liver Allografts ». *PLoS ONE* 4 (11).
- Agence de la biomédecine. (2017). « Guide du Score Coeur ». <https://www.agence-biomedecine.fr/toutes-nos-recommandations#rs>, consulté le 30 janvier 2018.
- Ambardekar, Amrut V., Kendall S. Hunter, Ashok N. Babu, Rubin M. Tuder, R. Blair Dodson, et JoAnn Lindenfeld. (2015). « Changes in Aortic Wall Structure, Composition, and Stiffness With Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: A Pilot Study ». *Circulation. Heart Failure* 8 (5), 944-952.
- Ansari, David, Peter Höglund, Bodil Andersson, et Johan Nilsson. (2015). « Comparison of Basiliximab and Anti-Thymocyte Globulin as Induction Therapy in Pediatric Heart Transplantation: A Survival Analysis ». *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 5 (1).
- Arnaoutakis, George J., Timothy J. George, Arman Kilic, Eric S. Weiss, Stuart D. Russell, John V. Conte, et Ashish S. Shah. (2011). « Effect of Sensitization in US Heart Transplant Recipients Bridged with a Ventricular Assist Device: Update in a Modern Cohort ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 142 (5), 1236-1245.
- Babitt, Jodie L., et Herbert Y. Lin. (2012). « Mechanisms of Anemia in CKD ». *Journal of the American Society of Nephrology* 23 (10), 1631-1634.
- Bengel, Frank M., Peter Ueberfuhr, Nina Schiepel, Stephan G. Nekolla, Bruno Reichart, et Markus Schwaiger. (2001). « Effect of Sympathetic Reinnervation on Cardiac Performance after Heart Transplantation ». *New England Journal of Medicine* 345 (10), 731-738.
- Brisco, Meredith A., Stephen E. Kimmel, Steven G. Coca, Mary E. Putt, Mariell Jessup, Wilson W. H. Tang, Chirag R. Parikh, et Jeffrey M. Testani. (2014). « Prevalence and Prognostic Importance of Changes in Renal Function after Mechanical Circulatory Support ». *Circulation. Heart Failure* 7 (1), 68-75.
- Burrell, Bryna E., Yumi Nakayama, Jiangnan Xu, C. Colin Brinkman, et Jonathan S. Bromberg. (2012). « Treg Induction, Migration, and Function in Transplantation ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 189 (10), 4705.
- Cipriani, Manlio, Vincenzo De Simone, Luciana D'Angelo, Enrico Perna, Marzia Lilliu, Virginia Bovolo, Fabrizio Oliva, et Maria Frigerio. (2014). « Ventricular Assist Devices for Heart Failure: A Focus on Patient Selection and Complications ». *Research Reports in Clinical Cardiology* 2014 (5), 199-211.

- Combes, Alain. 2010. « Indications de l'assistance circulatoire ». Communications scientifiques MAPAR, 5 et 6 juin 2010, Paris, France.
- Crow, Sheri, Dong Chen, Carmelo Milano, William Thomas, Lyle Joyce, Valentino Piacentino, Riti Sharma, et al. (2010). « Acquired von Willebrand Syndrome in Continuous-Flow Ventricular Assist Device Recipients ». *The Annals of Thoracic Surgery* 90 (4): 1263-1269.
- Cursack, Guillermo C., María G. Crespo-Leiro, María J. Paniagua-Martín, Javier Muñoz, Carmen Naya, Zulaika Grille, José A. Rodríguez, et al. (2007). « Chronic Anemia in Heart Transplant Patients: Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Significance ». *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 60 (11), 1144-1150.
- Dalton, A., D. Curtis, et C. I. Harrington. 1990. « Synergistic Effects of Azathioprine and Ultraviolet Light Detected by Sister Chromatid Exchange Analysis ». *Cancer Genetics and Cytogenetics* 45 (1), 93-99.
- DeFilippis, Ersilia M., Lauren K. Truby, A. Reshad Garan, Raymond C. Givens, Koji Takeda, Hiroo Takayama, Yoshifumi Naka, Jennifer H. Haythe, Maryjane A. Farr, et Veli K. Topkara. (2019). « Sex-Related Differences in Use and Outcomes of Left Ventricular Assist Devices as Bridge to Transplantation ». *JACC. Heart Failure* 7 (3), 250-257.
- Dorent, R, et L Lepage. (2012). « Transplantation cardiaque - Le rejet aigu et les traitements immunosuppresseurs en 2012 ». *Cardiologie Pratique*.  
<https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/009772-transplantation-cardiaque-le-rejet-aigu-et-les-traitements-immunosuppresseurs>, consulté le 31 janvier 2018.
- Drakos, SG, AG Kfoury, JR Kotter, BB Reid, SE Clayson, CH Selzman, J Stehlik, et al. (2009). « Prior HLA-Allosensitization And Left Ventricular Assist Device Type Affect Degree Of Post-Implantation HLA-Allosensitization ». *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 28 (8), 838-842.
- Drobinski, Gérard, Jean-Philippe Collet, et Sheida Varnous. (2004). « Atherosclerosis of cardiac transplants: physiopathology and treatment ». *Sang Thrombose Vaisseaux* 16 (10), 520-526.
- Flaman, Flavia, Shelley Zieroth, Vivek Rao, Heather Ross, et Diego H. Delgado. (2006). « Basiliximab versus Rabbit Anti-Thymocyte Globulin for Induction Therapy in Patients after Heart Transplantation ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 25 (11), 1358-1362.
- Franchetti, P., et M. Grifantini. (1999). « Nucleoside and Non-Nucleoside IMP Dehydrogenase Inhibitors as Antitumor and Antiviral Agents ». *Current Medicinal Chemistry* 6 (7), 599-614.

- Freeman, R, E Koerner, C Clark, et K Halabicky. (2016). « Cardiac Transplant Postoperative Management and Care. - PubMed - NCBI » 39 (3), 214-226.
- Fröhlich Georg Marcus, Rufibach Kaspar, Enseleit Frank, Wolfrum Mathias, von Babo Michelle, Frank Michelle, Berli Reto, et al. (2012). « Statins and the Risk of Cancer After Heart Transplantation ». *Circulation* 126 (4), 440-447.
- Furukawa, Akiko, Steven A. Wisel, et Qizhi Tang. (2016). « Impact of immune-modulatory drugs on Treg ». *Transplantation* 100 (11), 2288-2300.
- Gabet, Amélie, Agathe Lamarche-Vadel, Francis Chin, Yves Juillière, Christine de Peretti, et Valérie Olié. (2014). « Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010 » Santé Publique France.  
[http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=9514](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=9514), consulté le 31 janvier 2018.
- Girlanda, Raffaele. (2013). « Complications of Post-Transplant Immunosuppression ». *Regenerative Medicine and Tissue Engineering*, Jose A. Andrades.  
<https://www.intechopen.com/books/regenerative-medicine-and-tissue-engineering/complications-of-post-transplant-immunosuppression>, consulté le 18 août 2019.
- Grodin, Justin L., Mark H. Drazner, Matthias Dupont, Wilfried Mullens, David O. Taylor, Randall C. Starling, et W. H. Wilson Tang. (2015). « A Disproportionate Elevation in Right Ventricular Filling Pressure, in Relation to Left Ventricular Filling Pressure, Is Associated with Renal Impairment and Increased Mortality in Advanced Decompensated Heart Failure ». *American Heart Journal* 169 (6), 806-812.
- Grupper, Avishay, Henry Gewirtz, et Sudhir Kushwaha. (2018). « Reinnervation Post-Heart Transplantation ». *European Heart Journal* 39 (20), 1799-1806.
- Guba, Markus, Philipp von Breitenbuch, Markus Steinbauer, Gudrun Koehl, Stefanie Flegel, Matthias Hornung, Christiane J. Bruns, et al. (2002). « Rapamycin Inhibits Primary and Metastatic Tumor Growth by Antiangiogenesis: Involvement of Vascular Endothelial Growth Factor ». *Nature Medicine* 8 (2), 128-135.
- Guidon, Alain, Roger Hullin, Nuray Yarol, Patrick Yerly, Philippe Meyer, Piergiorgio Tozzi, et Stéphane Reverdin. (2014). « Aspects médicaux autour de la transplantation cardiaque en 2014 » *Rev. med. Suisse* 10, 1197-1203.
- Guihaire, Julien, Erwan Flécher, Céline Chabanne, Sonja Schrepfer, et Alain Leguerrier. (2014). « La maladie coronaire du greffon : une complication silencieuse après transplantation cardiaque », *Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire* 18 (1), 33-42.
- Hunt, Sharon A., et François Haddad. (2008). « The Changing Face of Heart Transplantation - ScienceDirect » 52 (8), 587-598.



- Janeway, Charles A., Kenneth Murphy, Paul Travers, et Mark Walport. Immunobiologie. De Boeck Supérieur, 2009.
- John, Ranjit, Katherine Lietz, Michael Schuster, Yoshifumi Naka, Vivek Rao, Donna M. Mancini, Eric A. Rose, et al. (2003). « Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices ». *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 125 (3), 578-591.
- Jungers, Paul, Z Oualim, Thao Nguyen-Khoa, Ziad Massy, et G London. (2003). « La cardioprotection: une composante essentielle du traitement de l'insuffisance rénale chronique dès le stade pré-dialytique ». *Néphrologie* 24 (2), 78-88.
- Kamboj, Mayanka, et Amir Kazory. (2019). « Left Ventricular Assist Device and the Kidney: Getting to the Heart of the Matter ». *Blood Purification*, 1-10.
- Kaveri, Srini V., Gregg J. Silverman, et Jagadeesh Bayry. (2012). « Natural IgM in immune equilibrium and harnessing their therapeutic potential ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 188 (3), 939-945.
- Kihara, Shin'ichiro, Kenneth N. Litwak, Larry Nichols, Philip Litwak, Marina V. Kameneva, Zhongjun Wu, Robert L. Kormos, et Bartley P. Griffith. (2003). « Smooth Muscle Cell Hypertrophy of Renal Cortex Arteries with Chronic Continuous Flow Left Ventricular Assist ». *The Annals of Thoracic Surgery* 75 (1), 178-183.
- Kirsch, Matthias, Jean-Philippe Mazzucotelli, Jean-Christian Roussel, Olivier Bouchot, Joseph N'Loga, Pascal Leprince, Pierre-Yves Litzler, et André Vincentelli. (2012). « Survival after Biventricular Mechanical Circulatory Support: Does the Type of Device Matter? ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (5), 501-508.
- Klaus, Pascal, Guido Heine, Claudia Rasche, et Margitta Worm. (2015). « Low-Dose Anti-Thymocyte Globulin Inhibits Human B-Cell Differentiation into Antibody-Secreting Cells ». *Acta Dermato-Venereologica* 95 (6), 676-680.
- Ko, Byung-Soo, Stavros Drakos, Abdallah G. Kfoury, Denise Hurst, Gregory J. Stoddard, Carrie A. Willis, Julio C. Delgado, et al. (2016). « Immunologic effects of continuous-flow left ventricular assist devices before and after heart transplant ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 35 (8), 1024-1030.
- Komatsu, Noriko, Maria Encarnita Mariotti-Ferrandiz, Ying Wang, Bernard Malissen, Herman Waldmann, et Shohei Hori. (2009). « Heterogeneity of Natural Foxp3+ T Cells: A Committed Regulatory T-Cell Lineage and an Uncommitted Minor Population Retaining Plasticity ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (6), 1903-1908.
- Krzesinski, J M, et B Dubois. (2007). « Anémie et risque cardio-vasculaire chez l'insuffisant rénal chronique Nouvelles données sur la cible en hémoglobine à atteindre ». *Rev Med Liege* 2007, 62 (5-6), 366-370.

- Lam, Carolyn S.P, Erwan Donal, Elisabeth Kraigher-Krainer, et Ramachandran Vasan. (2011). « Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction » *European Journal of Heart Failure* 13 (1), 18-28.
- Legendre Ch, et Kreis H. (2010). « A Tribute to Jean Hamburger's Contribution to Organ Transplantation ». *American Journal of Transplantation* 10 (11), 2392-2395.
- Litzler, Pierre-Yves, Hassiba Smail, Virginie Barbay, Catherine Nafeh, François Bouchart, Jean-Marc Baste, Caroline Abriou, et Jean Paul Bessou. (2013). « Is anti-platelet therapy needed in continuous flow left ventricular assist device patients? A single-centre experience ». *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 45 (1), 55-60.
- Lobo, Peter Isaac. (2016). « Role of Natural Autoantibodies and Natural IgM Anti-Leucocyte Autoantibodies in Health and Disease ». *Frontiers in Immunology* 7, 198.
- London, G. (2001). « Pathophysiology of Cardiovascular Damage in the Early Renal Population ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16 Suppl 2, 3-6.
- Martin, Jayne F., Justin S. A. Perry, Neha R. Jakhete, Xiang Wang, et Bibiana Bielekova. (2010). « An IL-2 Paradox: Blocking CD25 on T Cells Induces IL-2-Driven Activation of CD56(Bright) NK Cells ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 185 (2), 1311-1320.
- Michel, Tatiana, Aurélie Poli, Angelica Cuapio, Benjamin Briquemont, Gilles Iserentant, Markus Ollert, et Jacques Zimmer. (2016). « Human CD56bright NK Cells: An Update ». *The Journal of Immunology* 196 (7), 2923-2931.
- Montagnat-Tatavin C. « Prise en charge des patients greffés cardiaques : analyse de besoins auprès des patients et des professionnels de santé ». Th D Pharm, Grenoble, 2012.
- Moulis, Jean-Luc, et Monique Batlaj-Lovichi. (2008). « Rôle du psychiatre dans la transplantation hépatique ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 23 (2), 167.
- Olyaei, Ali J., Angelo M. de Mattos, et Dr William M. Bennett. (1999). « Immunosuppressant-Induced Nephropathy ». *Drug Safety* 21 (6), 471-488.
- Ootaki, Chiyo, Michifumi Yamashita, Yoshio Ootaki, Keiji Kamohara, Stephan Weber, Ryan S. Klatte, William A. Smith, et al. (2008). « Reduced Pulsatility Induces Periarteritis in Kidney: Role of the Local Renin-Angiotensin System ». *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 136 (1), 150-158.
- Pagani, F. D., D. B. Dyke, S. Wright, R. Cody, et K. D. Aaronson. (2001). « Development of Anti-Major Histocompatibility Complex Class I or II Antibodies Following Left Ventricular Assist Device Implantation: Effects on Subsequent Allograft Rejection

and Survival ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 20 (6), 646-653.

- Patel, Snehal, Kyung Oh, Tolulope Ogriki, Daniel Sims, J. Shin, Shivank Madan, Omar Saeed, Daniel Goldstein, et Ulrich Jorde. (2018). « Cessation of Continuous Flow Left Ventricular Assist Device–Related Gastrointestinal Bleeding After Heart Transplantation ». *Asaio Journal* 64 (2), 191-195.
- Ramelet M. « Caractérisation de la réponse immunitaire dans 3 modèles in vivo de cancers traités par des inhibiteurs de checkpoints immunitaires ». Mémoire Diplôme de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, 2017.
- Rauch A. « Protéolyse du facteur Willebrand et cardiopathies à forces de cisaillement élevées : nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques ». Université du droit et de la santé. Lille, 2014.
- Reinsmoen, Nancy L. (2013). « Role of angiotensin II type 1 receptor-activating antibodies in solid organ transplantation ». *Human Immunology* 74 (11), 1474-1477.
- Rogers, Joseph G., Keith D. Aaronson, Andrew J. Boyle, Stuart D. Russell, Carmelo A. Milano, Francis D. Pagani, Brooks S. Edwards, et al. (2010). « Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Improves Functional Capacity and Quality of Life of Advanced Heart Failure Patients ». *Journal of the American College of Cardiology* 55 (17), 1826-1834.
- Sandner, Sigrid E., Daniel Zimpfer, Philipp Zrunek, Daniela Dunkler, Heinrich Schima, Angela Rajek, Michael Grimm, Ernst Wolner, et Georg M. Wieselthaler. (2008). « Renal Function after Implantation of Continuous versus Pulsatile Flow Left Ventricular Assist Devices ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 27 (5), 469-473.
- Santolaria, Thibault. « Induction de tolérance aux allogreffes d'organes solides par les lymphocytes t régulateurs CD4+ CD25+ FOXP3+ ». Thèse de Doctorat en Immunologie, Toulouse, 2009
- Schmitt, Erica G., et Calvin B. Williams. (2013). « Generation and Function of Induced Regulatory T Cells ». *Frontiers in Immunology* 4, 152.
- Schroeder, John S., Shao-Zhou Gao, Edwin L. Alderman, Sharon A. Hunt, Iain Johnstone, Derek B. Boothroyd, Voy Wiederhold, et Edward B. Stinson. (1993). « A Preliminary Study of Diltiazem in the Prevention of Coronary Artery Disease in Heart-Transplant Recipients ». *N Engl J Med* 1993 328 (3), 164-170.
- See, S. B., A. Pinsino, N. Kunimune, D. Onat, E. Hittesdorf, A. R. Garan, V. K. Topkara, et al. (2019). « Natural Antibodies and Left Ventricular Assist Device Complications ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 38 (4), S248-S249.

- See, Sarah B., Kevin J. Clerkin, Peter J. Kennel, Feifan Zhang, Matthew P. Weber, Kortney J. Rogers, Debanjana Chatterjee, et al. (2017). « Ventricular Assist Device Elicits Serum Natural IgG That Correlates with the Development of Primary Graft Dysfunction Following Heart Transplantation ». *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation* 36 (8), 862-870.
- Selvam, Soundarya Nivedita, et Paula Denise James. (2017). « Angiodysplasia in von Willebrand disease: Understanding the clinical and basic science ». *Seminars in thrombosis and hemostasis* 43 (6), 572-580.
- Seydoux, Charles. *Insuffisance cardiaque: traitement médical et transplantation*. 2<sup>e</sup> éd. Médecine et Hygiène, 2005.
- Shen, Cheng-Che, Yu-Wen Hu, Li-Yu Hu, Man-Hsin Hung, Tung-Ping Su, Min-Wei Huang, Chia-Fen Tsai, et al. (2013). « The Risk of Cancer in Patients with Generalized Anxiety Disorder: A Nationwide Population-Based Study ». *PLoS ONE* 8 (2).
- Siri, Aurélie, Hubert de Boysson, et Guilaine Boursier. (2012). « Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4<sup>+</sup> ». *médecine/sciences* 28 (6-7), 646-651.
- Skorić, Boško, Maja Čikeš, Jana Ljubas Maček, Željko Baričević, Ivan Škorak, Hrvoje Gašparović, Bojan Biočina, et Davor Miličić. (2014). « Cardiac allograft vasculopathy: diagnosis, therapy, and prognosis ». *Croatian Medical Journal* 55 (6), 562-576.
- Starke, Richard D., Francesco Ferraro, Koralia E. Paschalaki, Nicola H. Dryden, Thomas A. J. McKinnon, Rachel E. Sutton, Elspeth M. Payne, et al. (2011). « Endothelial von Willebrand Factor Regulates Angiogenesis ». *Blood* 117 (3), 1071-1080.
- Steffen, Robert J., Eugene H. Blackstone, Nicholas G. Smedira, Edward G. Soltesz, Katherine J. Hoercher, Lucy Thuita, Randall C. Starling, Maria Mountis, et Nader Moazami. (2017). « Optimal Timing of Heart Transplant After HeartMate II Left Ventricular Assist Device Implantation ». *The Annals of Thoracic Surgery* 104 (5), 1569-1576.
- Szymczak-Workman, Andrea L., Creg J. Workman, et Dario A. A. Vignali. (2009). « Cutting edge: regulatory t cells do not require stimulation through their t cell receptor to suppress ». *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 182 (9), 5188-5192.
- Telerman, Adam, Robert Amson, Peter Demant, et Philippa Marrack. (2009). « Jean Dausset (1916–2009) ». *Immunity* 31 (2), 171-173.
- Thaunat, O, et E Morelon. (2003). « Immunosuppression et cancers : effet pro- et antitumoral des traitements immunosuppresseurs », *Le Courrier de la Transplantation* 3 (2), 87-92.

- Thurston, Rebecca C., Marissa Rewak, et Laura D. Kubzansky. (2013). « An Anxious Heart: Anxiety and the Onset of Cardiovascular Diseases ». *Progress in Cardiovascular Diseases* 55 (6), 524-537.
- Tisdale, James E., et Douglas A. Miller. (2006). *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management*. *Am J Pharm Educ.* 70 (6), 148.
- Trochu, Jean-Noël. (2014). « Assistance circulatoire prolongée : retour à domicile et qualité de vie ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 198 (7), 1345-1351.
- Vergès, B. (2015). « Diabète secondaire aux inhibiteurs mTOR ». *Médecine des Maladies Métaboliques* 9 (3), 255-259.
- Wilhelm, Markus J. (2015). « Long-term outcome following heart transplantation: current perspective ». *Journal of Thoracic Disease* 7 (3), 549-551.
- Witman, M. A., R. S. Garten, J. R. Gifford, H. J. Groot, J. D. Trinity, J. Stehlik, J. N. Nativi, C. H. Selzman, S. G. Drakos, et R. S. Richardson. (2015). « Further Peripheral Vascular Dysfunction in Heart Failure Patients With a Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device: The Role of Pulsatility. » *JACC. Heart Failure* 3 (9), 703-711.
- Yazdchi, Farhang, Taufiek Konrad Rajab, Daniel Rinewalt, Dan Loberman, Prem Shekar, Edward Percy, Sameer Hirji, et al. (2019). « Comparison of Heart Transplant Outcomes between Recipients with Pulsatile- vs Continuous-Flow LVAD ». *Journal of Cardiac Surgery* 2009, 1-7.
- Yerly, Patrick, François Mach, Afksendiyos Kalangos, Samuel Rotman, Ludwig Von Segesser, P. Vogt, Roger Hullin, et Manuel Pascual. (2009). « Suivi du patient après transplantation cardiaque : monitoring et adaptation de l'immunosuppression » *Rev Med Suisse* 5, 1214-1220.
- Zhang, Qiheng, et Elaine F. Reed. 2016. « The Importance of Non-HLA Antibodies in Transplantation ». *Nature Reviews Nephrology* 12 (8), 484-495.
- Zorn, Emmanuel. 2018. « New Insights on Innate B cell immunity in transplantation ». *Xenotransplantation* 25 (3).

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## **LEPRON AUDREY**

Etude du devenir des patients transplantés cardiaques après assistance circulatoire.

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 96 p.

### **RESUME**

Pendant de nombreuses années, le seul traitement disponible de l'insuffisance cardiaque terminale réfractaire aux traitements médicaux fut la transplantation cardiaque. Cependant, en raison d'un manque de disponibilité de greffon cardiaque, la transplantation n'était pas toujours réalisable rapidement, ce qui conduisait au décès du patient. Le développement, principalement depuis la fin des années 70, de l'assistance circulatoire de longue durée permet d'assurer la prise en charge hémodynamique de ces patients dans l'attente d'une transplantation. Afin de déterminer le devenir de ces patients et d'analyser l'influence de l'assistance circulatoire sur leur devenir après la transplantation, nous avons réalisé une étude incluant les 38 patients transplantés cardiaques après une période d'assistance circulatoire de longue durée au CHU de Rouen entre 1998 et 2018. L'analyse des résultats permet de constater qu'il n'y a pas de différence de survie suite à la transplantation entre les patients transplantés directement et ceux qui ont été préalablement implantés avec une assistance circulatoire de longue durée.

**MOTS CLES:** insuffisance cardiaque - assistance circulatoire - DACM - PVAD-IVAD - HeartMate II - transplantation cardiaque - immunosuppresseurs

### **JURY**

Président : M. BELLIEU Jérémy, Docteur en Pharmacie (PU-PH)

Membres : M. LITZLER Pierre-Yves, Docteur en Médecine (PU-PH)

Mme CANDON Sophie, Docteur en Médecine (PU-PH)

M.DUFLOT Thomas, Docteur en Pharmacie (Chargé de recherche)

**DATE DE SOUTENANCE :** 23 octobre 2019