

Transplantation cardiaque : les raisons du succès

Grâce à de meilleures indications et à des traitements immunodépresseurs plus puissants, la transplantation est aujourd'hui devenue un traitement établi pour de nombreuses lésions cardiaques irréversibles.

C. Cabrol
I. Gandjbakhch
A. Pavie
A. Cabrol
M. F. Mattei
P. Léger
J. Rottembourg
A. Delcours
B. Aupetit

La transplantation cardiaque s'est avérée dès 1960 avec Lower et Shumway, une technique réalisable, donnant chez le chien des résultats durables. Mais, après la première greffe d'un cœur humain par Barnard en 1967, les réussites ont été rares, expliquant l'abandon de la méthode par la plupart des équipes sauf quelques-unes dont celle de Shumway à Stanford et la nôtre à la Pitié. Ces équipes, grâce à une application persévérante et méthodique sont parvenues peu à peu à des progrès sensibles. Mais il a fallu attendre l'emploi d'un agent immunosuppresseur puissant, la Cyclosporine en 1980 pour voir les résultats s'améliorer spectaculairement et montrer qu'en 1985 la transplantation cardiaque est parvenue à sa phase de maturité.

Indications

Malgré ses résultats satisfaisants actuels, la transplantation cardiaque ne doit être envisagée que chez les porteurs d'une affection cardiaque parvenue au stade de défaillance irréductible non améliorée par toute autre thérapeutique médicale ou chirurgicale connue à l'heure actuelle. Malheureusement, les malades inclus dans cette définition ne peuvent pas tous bénéficier de la transplantation; l'expérience a appris à respecter quatre contre-indications majeures : (a) un infarctus pulmonaire en évolution ou une hypertension artérielle pulmonaire

sévère avec des résistances pulmonaires supérieures à 10 unités Wood (le greffon qui est un cœur sain ne pouvant s'adapter immédiatement à une telle hypertension pulmonaire); (b) une infection en activité qui se trouverait exacerbée par le traitement immunosuppresseur; (c) un diabète ou une affection digestive tel qu'un ulcère gastro-duodénal ou une diverticulose colique susceptible d'être aggravée par les doses importantes de corticoïdes nécessitées par le traitement; (d) enfin, un âge supérieur à 55 ans, une pathologie maligne associée, un éthyisme, des troubles psychiques ou une tare viscérale majeure.

Les receveurs

Ainsi, sur les 520 malades âgés de 12 à 62 ans qui nous ont été adressés entre janvier 1968 et décembre 1984, 28 % ont dû être recusés. Les malades retenus étaient atteints pour la plupart (74 %) de cardiomyopathies idiopathiques non obstructives, maladie primitive du muscle cardiaque d'origine inconnue atteignant habituellement des sujets jeunes et évoluant par poussées irrégulières mais inexorables vers l'insuffisance cardiaque terminale. Ils étaient atteints, plus rarement (18 %), de lésions coronariennes sévères non accessibles au pontage coronarien et ayant à la suite d'infarctus répétés détruit définitivement la capacité fonctionnelle du ventricule gauche.

Et enfin, 8 % de ces malades avaient

ADRESSES

Hôpital de la Pitié, 83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13.

C. Cabrol, I. Gandjbakhch, A. Pavie, A. Cabrol : Service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire (Professeur C. Cabrol).

M. F. Mattei, P. Léger : Département d'anesthésie (Professeur P. Viars).

J. Rottembourg : Service de néphrologie (Professeur M. Legrain).

A. Delcours : Service d'anatomie-pathologie (Professeur G. Chomette).

B. Aupetit : Laboratoire de biochimie (Professeur Legrand).

des lésions valvulaires particulières comme l'insuffisance aortique, ayant évolué, malgré le remplacement valvulaire, vers une déchéance musculaire irrécupérable du ventricule gauche sans élévation des pressions artérielles pulmonaires (contrairement à ce qui est vu dans la plupart des lésions mitrales).

Pour les malades retenus comme receveurs, a commencé alors la période d'attente d'un donneur compatible. En raison de la gravité de leur état cardiaque et du manque relatif de donneurs, un nombre important de ces receveurs en attente sont décédés avant la greffe (56 % dans notre série). Cette période d'attente a pu être mise à profit pour une préparation cardiologique aussi minutieuse que possible du malade. Des équipes ont de plus pratiqué, à l'instar des transplantateurs rénaux, des transfusions sanguines de petite quantité mais multiples et répétées, dans le but de désensibiliser certains receveurs ou d'éliminer les sujets immunologiquement peu tolérants.

Choix du donneur

La sélection du donneur doit répondre à des critères extrêmement précis. En plus de signes légaux de la mort cérébrale prononcée par des médecins indépendants de l'équipe de transplantation, de l'absence de toute infection ou affection transmissible, d'un âge inférieur à 35 ans (l'athérome coronarien devenant fréquent après cet âge), de l'absence de tout antécédent et de tout signe cardiaque pathologique, il faut satisfaire à deux types de compatibilité : immunologique et hémodynamique. La compatibilité immunologique est en pratique celle du système transfusionnel A, B, O. Étant donné le petit nombre de donneurs et de receveurs en présence, il ne peut être tenu compte du système HLA (*human leukocyte antigens*). De toute façon, on vérifie chaque fois l'absence dans le sérum du receveur d'anticorps actifs sur les lymphocytes du donneur (cross-match négatif). Ce cross-match peut être fait à l'avance sur une série de populations lymphocytaires tests représentant les donneurs éventuels. Si le patient ne présente aucun anticorps décelable, il ne sera pas nécessaire

d'attendre le résultat du cross-match entre ce patient et son donneur réel le jour de la transplantation, ce qui fera gagner du temps et permettra de prélever des cœurs à grande distance.

La compatibilité hémodynamique est aussi importante, le greffon cardiaque devant d'emblée assurer une circulation suffisante chez le receveur. L'état cardiaque d'un donneur en état de coma dépassé se dégrade très rapidement et nécessite souvent une thérapeutique intensive pour être maintenu dans un stade satisfaisant. Un bilan hémodynamique rapide mais complet doit permettre de savoir si le cœur à greffer garde encore des possibilités suffisantes pour être utilisé; ceci est garanti en pratique si, chez le donneur, il assure une tension artérielle normale spontanément ou à l'aide de doses très modérées de drogues inotropes.

La sévérité de ces critères explique que parmi les donneurs qui nous ont été proposés, âgés de 20 à 59 ans, en majorité des hommes (76 %), décédés de cause traumatique dans 78 % des cas et d'accident vasculaire cérébral spontané dans 22 % des cas, seuls 61 % ont pu être utilisés pour la transplantation; 12 % ont été refusés pour incompatibilité immunologique, 10 % pour incompatibilité hémodynamique, 14 % pour opposition médico-légale, et 3 % pour infection en évolution. Le prélèvement du greffon, idéalement s'effectue sur place, si le donneur peut être amené dans l'hôpital où se fait la transplantation. Pour augmenter le nombre de greffons, il est de plus en plus fréquent d'utiliser des cœurs prélevés à distance, la conservation par le froid (immersion dans du sérum à 4° et maintenance dans une enceinte frigorifique) permettant de bénéficier de délais d'ischémie de quatre heures maximum, ce qui avec le concours de l'aviation, autorise les prélèvements sur presque la totalité du territoire national et des pays limitrophes.

Chez le donneur, le cœur est souvent prélevé après ablation d'autres organes tels que le foie ou les reins. La voie d'abord est une sternotomie médiane verticale et le cœur paralysé par une cardioplégie est excisé en totalité à l'intérieur de la cavité

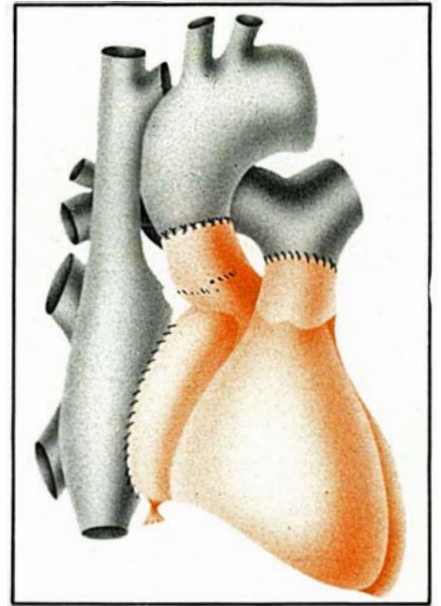


Figure 1. Transplantation cardiaque orthotopique. Le greffon (en rose) a été mis en place du cœur malade excisé, et anastomosé aux oreillettes, à l'aorte, à l'artère pulmonaire du receveur.

péricardique. Il est ensuite immergé dans du sérum froid à 4° et utilisé sur place immédiatement ou à distance dans un délai de 4 heures.

Technique opératoire

Chez le receveur, deux méthodes peuvent être employées. Elles utilisent toutes deux une sternotomie médiane verticale et la circulation extra-corporelle. Dans la méthode orthotopique de Lower et Shumway (figure 1), le cœur du malade est remplacé en quasi-totalité par le greffon. La masse ventriculaire cardiaque du receveur est excisée en laissant en place les oreillettes ainsi que l'aorte et l'artère pulmonaire sectionnées juste au-dessus des valvules sigmoïdes. La face postérieure de l'oreillette gauche du greffon est excisée entre les quatre veines pulmonaires, l'oreillette droite est ouverte entre les deux veines caves. Ces oreillettes sont suturées à celles du receveur, puis l'artère pulmonaire et enfin l'aorte sont anastomosées

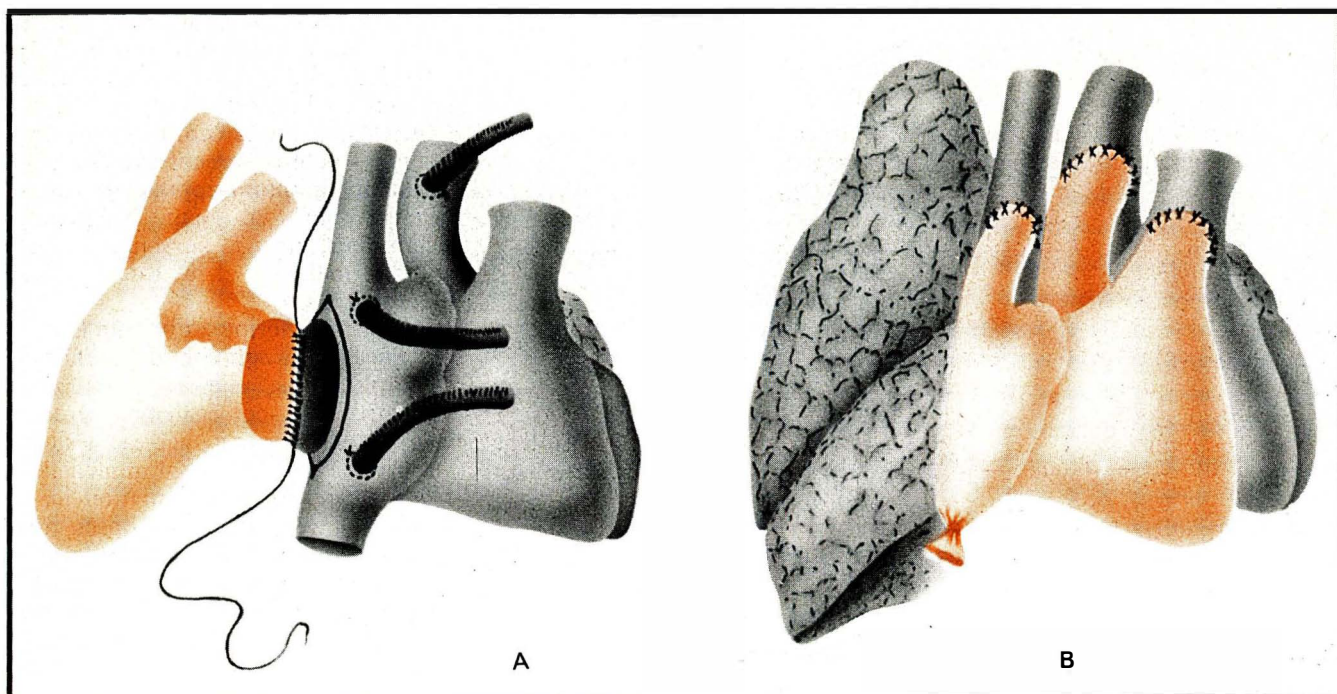


Figure 2. Transplantation cardiaque hétérotopique. En A, le greffon est placé à droite du cœur malade, mis lui-même sous circulation extra-corporelle, l'anastomose est faite tout d'abord entre les deux oreillettes gauches du donneur et du receveur. En B, le cœur est basculé vers la gauche. Sont alors effectuées les anastomoses de la veine cave supérieure du greffon à la veine cave du receveur, de l'aorte à l'aorte du receveur et de l'artère pulmonaire à l'artère pulmonaire du receveur.

aux vaisseaux correspondants du receveur.

Barnard *et coll.* ont proposé de laisser le cœur du receveur en place et de greffer à sa droite, sur lui et en parallèle, le cœur du donneur : *transplantation hétérotopique* (figure 2). Cette greffe hétérotopique a plusieurs avantages, elle ne coupe pas les ponts, elle permet éventuellement au greffon de s'adapter à une hypertension artérielle pulmonaire du receveur et permet aussi de prélever des cœurs en moins bon état hémodynamique et qui pourront en quelques jours récupérer et prendre à leur tour la part la plus importante du fardeau circulatoire. Cette méthode présente cependant l'inconvénient de ralentir le débit dans le cœur malade, et de favoriser les thromboses et les embolies à distance; elle est par ailleurs d'une surveillance plus délicate et est utilisée plus rarement.

Malgré les progrès thérapeutiques

obtenus récemment, les suites de la transplantation restent marquées par trois événements principaux : d'abord par des problèmes hémodynamiques, puis par l'apparition des phénomènes de rejet et enfin par les complications entraînées par le traitement anti-rejet.

Suites opératoires

Le greffon cardiaque en raison de la souffrance qu'il a subi pendant la période de mort cérébrale, de l'ischémie supportée pendant le prélèvement et la confection des anastomoses, et enfin de la totale déconnexion nerveuse dont il est l'objet, présente pendant quelques jours une instabilité hémodynamique qui nécessite l'emploi de drogues inotropes telle que l'Isoproterenol. C'est durant cette période qu'un mauvais choix hémodynamique peut être responsable d'une défaillance cardiaque irréversible.

En général, au bout de la première semaine les drogues inotropes peuvent être supprimées et le greffon assure dès lors une fonction circulatoire normale avec une adaptation remarquable à l'effort.

Les phénomènes de rejet n'apparaissent pas évoluer d'une façon continue, mais par crises survenant à des stades préférentiels : au huitième jour, au premier mois, au troisième mois. Ultérieurement, en général les crises diminuent d'intensité et de fréquence comme si une certaine tolérance s'installait entre le greffon et l'hôte, ou comme si les receveurs intolérants étaient éliminés peu à peu. Pour prévenir ce phénomène de rejet, un traitement immunosuppresseur est mis en œuvre. Classiquement (pour nos 60 premiers opérés), ce traitement comportait essentiellement des corticoïdes, de l'Azathioprine et du sérum anti-lymphocytaire. Depuis quatre ans (sur nos 110 derniers

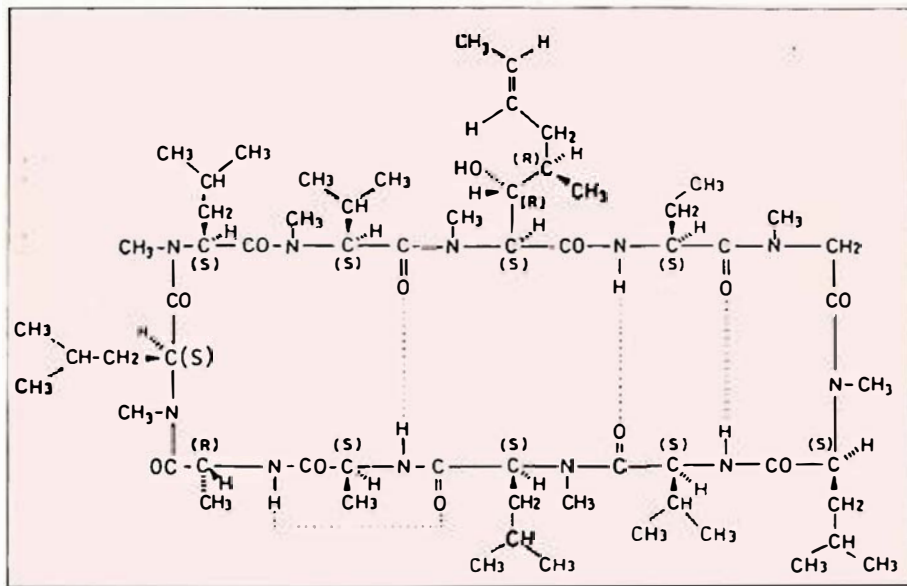


Figure 3. Formule développée de la molécule de Cyclosporine.

transplantés), le traitement immunosuppresseur a bénéficié d'une drogue plus puissante : la Cyclosporine (figure 3) qui a modifié profondément l'aspect du rejet.

Les crises sont devenues moins intenses ainsi que moins aiguës, mais malheureusement, plus insidieuses. La plupart des signes cliniques et para-cliniques de la défaillance cardiaque qui annonçaient ces crises sont absents ou trop tardifs et la seule certitude diagnostique reste la biopsie myocardique. Celle-ci peut être heureusement pratiquée sous anesthésie locale par voie percutanée en introduisant dans la jugulaire interne un biotome qui est glissé jusqu'au ventricule droit (figure 4) où il peut prélever des fragments pour examen anatomo-pathologique. Les signes histologiques du rejet sont l'infiltration lymphocytaire du myocarde et surtout la nécrose myocardique. Grâce à la Cyclosporine, les crises de rejet sont devenues également moins sévères. Dans notre série, alors qu'autrefois avec le traitement classique, un tiers des crises de rejet étaient mortelles, sur les 110 derniers malades traités par la Cyclosporine, nous n'avons déploré que 3 destructions du greffon. L'un de ces malades a d'ailleurs pu être retransplanté à temps.

Le traitement anti-rejet doit être

suffisamment important pour éviter les crises, mais il ne doit pas être non plus trop intense sous peine de diminuer très fortement les défenses de l'organisme à l'infection et de faciliter les phénomènes infectieux redoutables, pulmonaires surtout mais aussi généraux à type de septicémie. Avec la Cyclosporine, ces infections ont beaucoup diminué d'intensité, de fréquence et leur gravité est franchement moindre. Dans notre expérience avec le traitement classique, ces infections étaient mortelles dans environ un quart des cas; sur les 110 derniers malades traités à la Cyclosporine, nous ne déplorons que 2 décès dus à une hépatite virale, les viroses étant en effet les plus fréquentes de ces infections. D'autres complications sont susceptibles d'être entraînées par le traitement anti-rejet, en particulier une maladie très particulière des artères du greffon qui sont le siège de lésions, voisines de celles rencontrées dans l'athérome habituel, mais en général beaucoup plus diffuses et beaucoup plus sévères, ne se prêtant pas à des pontages coronariens et nécessitant une nouvelle transplantation. Sur nos soixante premiers transplantés soumis au traitement classique, nous avons observé 4 de ces affections, un malade a pu être retransplanté et est

actuellement en bonne santé. Sur les 110 derniers patients traités à la Cyclosporine, 2 présentent de telles lésions et l'un est décédé soudainement. Les autres complications observées habituellement avec le traitement immunosuppresseur classique ont vu leur fréquence diminuer, ainsi la survenue de tumeurs malignes et les ostéoporoses douloureuses.

Si la Cyclosporine a diminué la fréquence et la gravité de certaines complications, elle en a entraîné d'autres qui sont également préoccupantes, en particulier des lésions rénales aiguës survenant immédiatement après la transplantation lorsque l'on employait des doses initiales importantes de Cyclosporine. Elle peut créer aussi des lésions chroniques d'insuffisance rénale qui se manifestent par une élévation progressive du taux sérique de la créatinine. Ces lésions rénales surviennent surtout avec des doses élevées de Cyclosporine et peuvent être diminuées si l'on réduit ces doses. Elles sont également plus fréquentes chez les sujets âgés et sont considérablement aggravées par l'emploi d'autres substances néphrotoxiques qui sont parfois indispensables, comme certains antibiotiques. Pour l'un de nos malades, les lésions rénales ont été telles avec, à la biopsie, des lésions tubulaires importantes, qu'elles ont nécessité l'arrêt de la Cyclosporine et le retour à la thérapeutique conventionnelle qui a entraîné le retour à la normale de la fonction rénale. La Cyclosporine a également une certaine hépatotoxicité et de plus elle a entraîné chez la moitié de nos transplantés une hypertension artérielle systémique systolo-diastolique qui est traitée au mieux par l'emploi de calcium bloqueurs. Enfin, la Cyclosporine est la cause d'autres inconvénients, moins dangereux, mais parfois très gênants, tels qu'hypertrichose, hypertrophie gingivale et tremblements.

Traitement

Il importe donc, pour bénéficier au maximum de la Cyclosporine et réduire au minimum ses inconvénients, d'ajuster très soigneusement le traitement immunosuppresseur.

Dans ce but, le protocole que nous suivons à la Pitié est le suivant (*figure 5*) : pendant les 2 ou 3 premiers jours, le traitement classique est employé, cortico-stéroïdes à hautes doses (8 mg/kg/jour puis 6, 4 et 2 mg les jours suivants), Azathioprine 5 mg/kg le premier jour et 2 mg ensuite les deux jours suivants, enfin sérum anti-lymphocytaire à raison de 6 mg/kg par jour pendant 3 jours. Au deuxième ou troisième jour, quand la situation hémodynamique est stabilisée, la Cyclosporine est prudemment et progressivement administrée jusqu'à obtenir un taux sérique d'environ 100 à 150 ng/ml. Ce taux est maintenu ensuite sans modification. Le sérum anti-lymphocytaire et l'Azathioprine sont supprimés, et les doses de cortico-stéroïdes (Prednisone orale) réduites au minimum, (environ 0,3 mg/kg/jour). Avec ce traitement minimum, il importe de surveiller très étroitement la survenue de crises de rejet qui impose alors, lorsque le rejet est sévère, des doses massives de cortico-stéroïdes sous forme de Méthylprednisolone intraveineuse (17 mg/kg/jour pendant trois jours) et éventuellement dans les formes graves du sérum anti-lymphocytaire (6 mg/kg/jour pendant trois jours). Une nouvelle biopsie cardiaque est pratiquée et si le rejet est jugulé, les doses de maintenance sont reprises, sinon les corticoïdes sont diminués seulement progressivement. En cas de rejet modéré, la Prednisone orale est augmentée aux doses d'environ 5 mg/jour jusqu'à ce qu'une biopsie montre le retour à la normale. Dans tous les cas, l'administration de Cyclosporine reste la même, ajustée pour obtenir un taux sérique constant.

Il importe aussi d'instaurer un protocole de surveillance rigoureux (*figure 6*). Après l'intervention, le transplanté reste dans une chambre isolée pendant environ une quinzaine de jours. Seules peuvent alors l'approcher les personnes nécessaires à l'administration des soins. Ensuite, il reste en milieu hospitalier une quinzaine de jours supplémentaires, et si aucune complication n'est survenue pendant cette période, il peut rentrer à son domicile 1 mois après l'opération, mais reviendra régulièrement pour contrô-

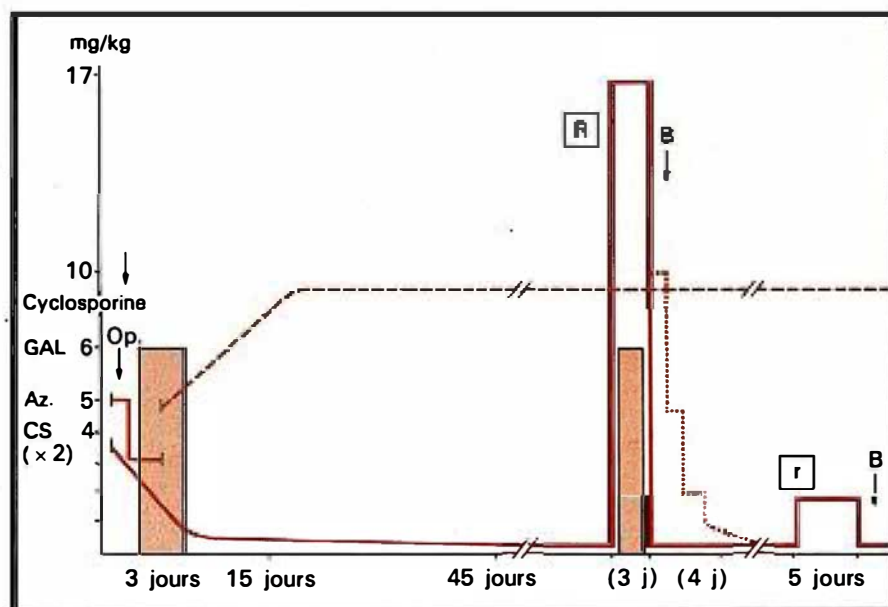


Figure 4. Le traitement immunosuppresseur. Juste avant et pendant l'opération, le traitement classique est mis en œuvre, globulines anti-lymphocytaires (GAL) Azathioprine (Az) et cortico-stéroïdes (CS). Au bout de 2 ou 3 jours, la Cyclosporine est commencée progressivement, les corticoïdes sont diminués, l'Azathioprine est arrêtée. En cas de rejet sévère (R) les corticoïdes intraveineux sont massivement augmentés et parfois l'injection de sérum anti-lymphocytaire est reprise. En cas de rejet modéré (r) la Prednisone orale est seule augmentée. En B les biopsies endomyocardiques.

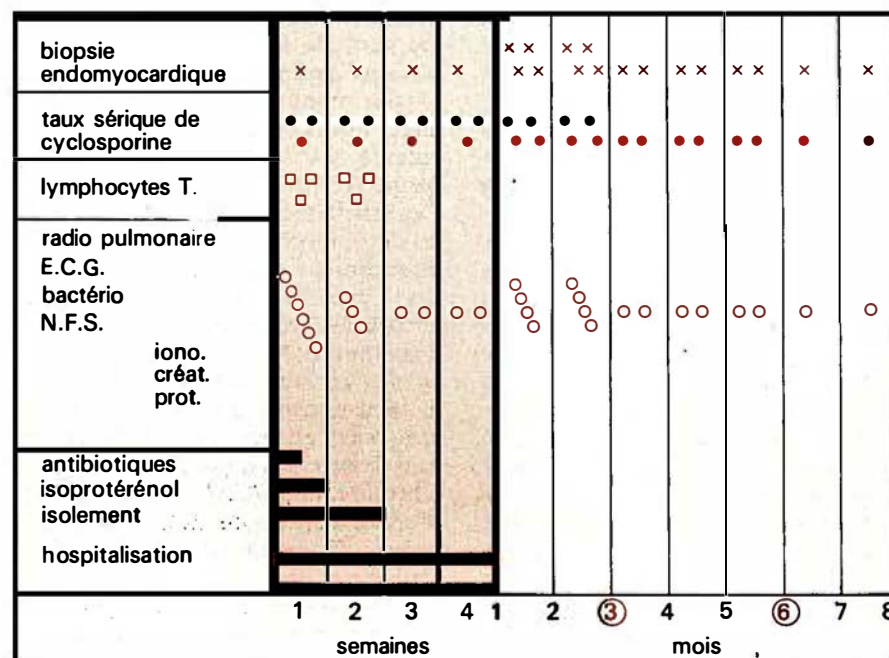


Figure 5. Schéma de surveillance post-opératoire du transplanté cardiaque. Dans le cadre rose cerné en rouge, le premier mois post-opératoire. Ensuite les autres mois post-opératoires.

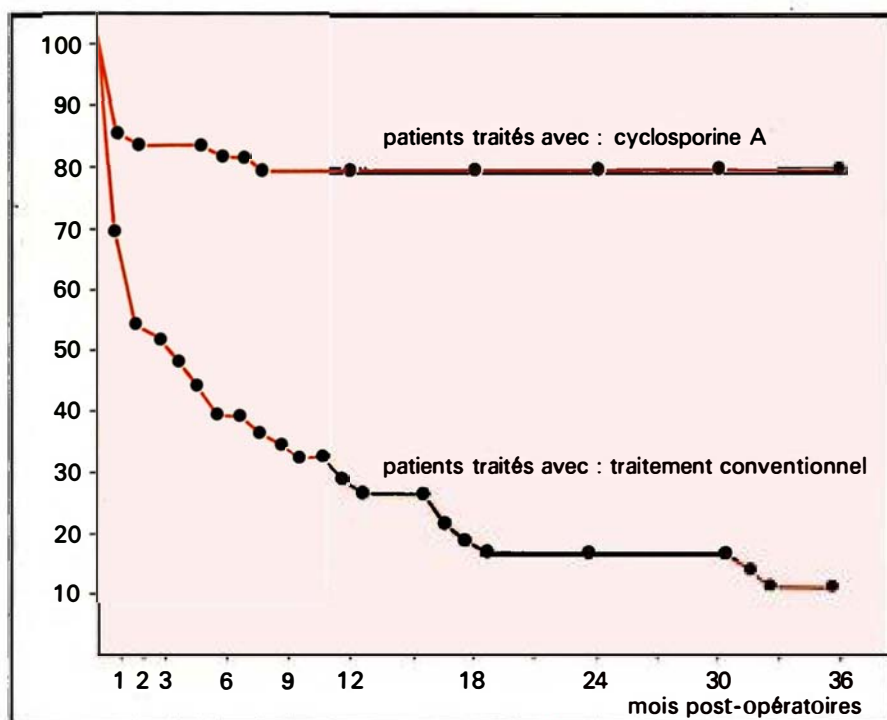


Figure 6. Courbe de survie actuarielle. La Pitié.

le. Ces contrôles débutent dès l'intervention. Ce sont essentiellement des biopsies cardiaques faites toutes les semaines pendant le premier mois, toutes les deux semaines jusqu'au sixième mois, et ensuite tous les mois. Un certain nombre d'exams cardiaque, pulmonaire et généraux sont également effectués, pour le contrôle de la Cyclosporine sérique, des fonctions hépatiques et rénales, de la tension artérielle et la recherche de foyers infectieux surtout pulmonaires, d'abord tous les jours pendant la 1^{re} semaine, ensuite 3 fois par semaine, puis toutes les semaines jusqu'au troisième mois, tous les 15 jours jusqu'au sixième mois, et ensuite tous les mois. Ainsi, le transplanté reviendra régulièrement une fois par mois après le 6^e mois, pour un bilan et l'adaptation de son traitement.

Grâce à ces précautions, dans notre série de 170 transplantés, la survie actuarielle à 4 ans est passée de 15 % dans notre premier groupe de 60 malades traités classiquement, à 80 % dans le groupe de nos 110 derniers malades traités à la Cyclosporine (figure 7). Actuellement, sur les 90 survivants de la Pitié, tous les malades qui ont quitté l'hôpital,

mènent une vie socio-familiale normale, et près de la moitié d'entre eux ont repris une activité professionnelle. Le plus ancien, transplanté il y a 11 ans, est retourné en Guadeloupe où il mène une vie normale sous la surveillance de son seul médecin traitant. Quant au Doyen mondial des greffés cardiaques, le marseillais Emile Vitria, il entame sa 17^e année de survie et de pleine activité.

Ces résultats remarquables justifient le développement actuel et l'épanouissement de la méthode. Bien des progrès cependant restent encore à accomplir : la découverte d'un moyen de diagnostic plus facile et plus agréable pour le malade que la biopsie cardiaque, un traitement anti-rejet encore plus efficace et sans contre partie, enfin une meilleure organisation des prélèvements d'organes. L'avenir de la transplantation cardiaque ne dépend pas seulement des chirurgiens qui l'ont mise au point, mais d'une prise de conscience de tous pour faire du don d'organes, générosité posthume mais combien précieuse pour ceux qui en attendent la vie, un geste naturel et nécessaire de solidarité humaine ■

RÉFÉRENCES

1. Cabrol C, Gandjbakhch I, Pavie A, Laskar MJ, Cabrol A, Mattei MF. Heart and heart-lung transplantation: technique and safeguards. *Heart Transplantation*, 1984; 3 : 110-4.
2. Cooper DKC, Lanza RP, Oliver S, et al. Infectious complications after heart transplantation. *Thorax* 1983; 38 : 822-8.
3. Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT. Powerful but limited immunosuppression for cardiac transplantation with cyclosporine and low-dose steroid. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87 : 35-42.
4. Jamieson SW, Oyer P, Baldwin J, Billingham M, Stinson E, Shumway N. Heart transplantation for end-stage ischemic heart disease: the Stanford experience. *Heart Transplantation* 1984; 3 : 224-7.
5. Kaye MP. The international heart transplantation registry. *Heart Transplantation* 1983; 3 : 278-9.

Summary

After 17 years of clinical applications, heart transplantation has reached its maturity. Its indications have been defined, its technique standardized, its post-operative treatment and follow-up clearly determined. Its results are remarkable: a 4-year survival higher than 80% and a normal social, familial, and often professional life for most transplanted patient. Its generalized use in the forthcoming months will transform the prognosis of patients with irreversible cardiac damage, but will certainly also amplify the problem of organ donors.

TIRÉS A PART

C. Cabrol, Hôpital de la Pitié, 83 boulevard de l'Hôpital, 75651 PARIS Cedex 13.

m/s n° 2 vol. 2 février 86