

Transplantation cardiaque

Prise en charge d'un patient en insuffisance cardiaque terminale

C. Seydoux, X. Mueller¹, F. Tinguly, J. Goy, F. Stumpe¹, L. K. von Segesser¹

La transplantation cardiaque est la seule option thérapeutique viable à long terme pour le nombre de patients croissant en insuffisance cardiaque terminale. Le manque d'organes et les risques inhérents à cette modalité thérapeutique limitent malheureusement son emploi. Les médecins traitants devraient donc être au courant de ses indications et des ses contre-indications ainsi que des traitements médicamenteux après la transplantation cardiaque.

Les indications et contre indications a une greffe cardiaque

Les indications à la greffe cardiaque

La transplantation cardiaque est indiquée chez des patients souffrant d'une insuffisance cardiaque terminale réfractaire à un traitement médicamenteux. A ce stade, la qualité de vie du patient est jugée intolérable par le patient, même pour une activité quotidienne réduite. L'évolution conduit alors progressivement à une dyspnée au moindre effort, le patient est hospitalisé de façon répétée pour des décompensations cardiaques et son espérance de vie est statistiquement diminuée, comme le montre la courbe de survie de ces patients comparée à celle d'une population sans insuffisance cardiaque clinique. Il est particulièrement difficile de prévoir l'évolution de la maladie et de ses symptômes, celle-ci pouvant être imprévisible. Cette situation conduit les médecins à revoir régulièrement les patients qui leur sont référés pour un premier bilan. Il arrive que l'adaptation du traitement, les modifications de l'activité physique et l'amélioration de l'hygiène de vie permettent la régression, voire la disparition des symptômes cardiaques initiaux. Les pathologies cardiaques les plus fréquentes qui motivent une greffe cardiaque sont les cardiopathies dilatatives et ischémiques représentant à elles seules 85% des cardiopathies. Les autres étiologies plus rares se répartissent en cardiopathies valvulaires, congénitales, hypertrophiques et infectieuses (myocardite).

Les critères objectifs sur lesquels nous nous basons pour juger de la mise sur liste de greffe cardiaque sont multiples. Ils comprennent des critères cliniques (importance de la surcharge

hydrique, présence d'épanchements pleuraux réfractaires au traitement, apparition d'ascite), des critères hémodynamiques invasifs ou non (tension artérielle, fréquence cardiaque, fraction d'éjection, présence d'arythmies, pression capillaire bloquée), des critères biologiques (natrémie, insuffisance rénale et/ou hépatique) ainsi que d'autres critères (par exemple la consommation maximale d'oxygène à l'effort, la tolérance à l'effort, l'évolution de la courbe de poids) aidant à déterminer la survie statistique à moyen terme d'un patient donné. Cependant, aucun de ces éléments ne nous permet individuellement de déterminer de façon définitive et assurée le risque de décès du patient dans l'année. On reconnaît cliniquement des groupes dont l'évolution est statistiquement moins bonne. Il s'agit de patients en classe fonctionnelle IV (selon NYHA), dont la consommation maximale d'oxygène (VO₂ max) est <10 mL/kg/min, ou qui présentent une hyponatrémie <130 mmol/L. Les facteurs pronostiques des cardiomyopathies non ischémiques permettant de déterminer des critères d'une moins bonne évolution sont résumés dans le tableau 1.

L'ensemble de ces paramètres nous permet de stratifier globalement le risque du patient et nous aide à décider du moment opportun pour l'admettre sur liste de greffe. Ce choix doit être restrictif afin de proposer des organes à des patients qui vont réellement en bénéficier. Il faut effectivement éviter de prolonger l'attente sur liste de greffe, mettant les patients dans des situations cliniques de plus en plus instables. Cela peut conduire à augmenter la mortalité des patients en attente de greffe ou à effectuer des transplantations en urgence dont on sait le moins bon résultat.

¹ Division de cardiologie et Service de Chirurgie cardiovasculaire, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Correspondance:
Prof. L. von Segesser, Service de Chirurgie cardiovasculaire, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV
Rue du Bugnon 41
CH-1011 Lausanne

Les contre-indications à la greffe cardiaque

Les contre-indications permettent d'éviter les situations dans lesquelles le patient ne serait pas compliant, ainsi que celles qui assombrissent le pronostic post-opératoire. Tout refus de mettre un patient sur liste doit être motivé de façon claire et explicite pour que la question ne revienne pas à chaque hospitalisation. Ce refus pourra être transitoire: en cas d'aggravation clinique la décision de remise sur liste pourra être discutée si le patient avait initialement été

récusé en raison de symptômes non-invaliddants. De même, certaines circonstances, par exemple la preuve d'une abstinence de 6 mois de la part d'un éthylique chronique pris en charge par une structure adéquate, peuvent conduire à réenvisager la mise sur liste de greffe.

Tous ces critères d'exclusion doivent être considérées comme des contre-indications relatives, toutes pouvant être rediscutées de cas en cas. Certaines vont déterminer le risque opératoire et sont transitoires (comme les atteintes infectieuses aiguës et traitables, les infarctus pulmonaires). D'autres seront définitives si leur correction n'est pas possible. Les critères suivants permettant de juger des contre-indications à une greffe cardiaque sont énumérés dans le tableau 2.

Tableau 1.
Critères de mauvaise évolution d'une cardiomyopathie dilatative.

classe fonctionnelle IV (NYHA)
consommation maximale d'oxygène <10 mL/kg/min
hyponatrémie ≤130 mmol/L
retard de conduction sur une branche gauche
élévation de la pression capillaire bloquée
arythmie ventriculaire complexe
augmentation des pressions de l'oreillette droite
fibrillation auriculaire
fraction d'éjection abaissée
présence d'un B3

Tableau 2.
Critères d'exclusion pour une mise sur liste d'attente pour une transplantation cardiaque.

âge >65 ans au moment de la mise sur liste
affection rénale ou hépatique irréversible
hypertension pulmonaire sévère avec résistances artérielles pulmonaires élevées
diabète insulino-requérant avec rétinopathie proliférative
insuffisance respiratoire chronique grave
infection active ou pouvant être aggravée par l'immunosuppression
infarctus pulmonaire récent
ulcère digestif actif
toute affection qui pourrait être aggravée par le traitement de corticoïdes
toxicomanie avérée sans abstinence >6 mois
toute maladie générale qui pourrait compromettre la survie post-opératoire (pathologies oncologiques, rhumatologiques et infectieuses chroniques)
sérologie HIV positive
sérologie positive pour l'hépatite B avec DNA circulant mis en évidence quantitativement
hépatite virale chronique
maladie vasculaire périphérique grave
obésité morbide
pathologie psychiatrique grave et non contrôlable
toute pathologie cardiaque récidivant potentiellement dans le greffon (amyloïdose, hémochromatose secondaire à une affection non corrigeable)

Le suivi médical avant la greffe cardiaque

Une courte hospitalisation est nécessaire au terme de laquelle on pourra décider si une transplantation cardiaque est indiquée ou si une autre forme de traitement est à envisager. Cette décision est prise en tenant compte des différents intervenants (cardiologues, chirurgiens cardiaques, anesthésistes, intensivistes et médecins traitants) et bien sûr de la décision du patient d'accepter ou non la transplantation. Si le patient est accepté en vue d'une transplantation, il est mis en liste d'attente et ses coordonnées ainsi que le degré d'urgence sont transmis à l'organisation Swisstransplant. Suit alors l'attente de l'organe qui peut être plus ou moins longue selon le groupe sanguin (toutes les transplantations cardiaques se faisant iso-groupe ABO), le poids du patient et le nombre de patients sur la liste d'attente. On demande au patient de se trouver dans un rayon de déplacement maximal de 2 heures environ et d'être continuellement porteur d'un système téléphonique nous permettant de l'atteindre en cas de nécessité.

Tous les patients sont vus régulièrement à la consultation pré-greffe. Il n'est pas rare que la situation clinique du patient se stabilise de telle sorte qu'un retrait de la liste peut parfois être réalisé. Le but n'est pas de se substituer au médecin traitant, mais de suivre l'évolution des patients afin de juger du moment opportun pour éventuellement les mettre sur une liste de greffe en urgence ainsi que d'adapter le traitement médical en cas de nécessité. Ce suivi médical, fait à raison d'une visite par mois, permet également aux collaborateurs de mieux connaître le patient, de suivre son adaptation psychique à sa situation de futur transplanté cardiaque et d'entretenir une collaboration qui

sera la base de la bonne compliance après l'intervention.

Le délai entre les premiers contacts du patient et sa mise sur liste de greffe cardiaque est souvent de quelques mois, à moins que la situation clinique oblige l'accélération du processus. Ce délai permet également de faire connaissance avec le patient, d'évaluer ses réactions selon l'évolution de ses symptômes et de déterminer sa situation psychologique face à cette future intervention. Une consultation clinique avec les anesthésistes et les responsables des soins intensifs chirurgicaux est indispensable en cas de pathologies associées, en particulier les pathologies pulmonaire ou neuromusculaire.

Le traitement médical habituellement suivi au cours de cette période est celui de l'insuffisance cardiaque réfractaire et comprend classiquement les médicaments suivants: diurétiques, vasodilatateurs (essentiellement les inhibiteurs de l'enzyme de conversion), les glycosides digitaliques (digoxine) et une anticoagulation orale (acénocoumarol [Sintrom®], éventuellement phéprocoumone [Marcoumar®]). Les antiarythmiques et les bêtabloqueurs peuvent, dans certaines circonstances spécifiques, avoir leur utilité. En cas d'aggravation de l'état clinique sous ce traitement ambulatoire, un traitement par voie parentérale en milieu hospitalier peut devenir nécessaire, en particulier par des amines vasoactives (dopamine, dobutamine). Finalement, le rôle de l'assistance ventriculaire mécanique comme pont à la transplantation est évoqué en face d'un patient qui entre en état de choc malgré le traitement médicamenteux intensif.

Il est essentiel que les patients restent dans le meilleur état physique possible en attendant la transplantation. Cette prise en charge nécessite de la part du patient une grande discipline afin de suivre avec le plus de compliance possible le traitement qui lui est prescrit. Un régime alimentaire pauvre en sel afin d'éviter une surcharge hydro-sodée ainsi que pauvre en cholestérol doit être suivi. Un contrôle quotidien du poids est absolument nécessaire, permettant de façon simple d'évaluer un début de cachexie ou une aggravation de l'insuffisance cardiaque. Si l'état de santé le permet, il leur est également conseillé de faire une promenade chaque jour. Il s'agit également de limiter tant que possible les risques d'infections, car ceci les écarterait momentanément de la liste d'attente. Un état fébrile de plus de 48 heures doit être évalué médicalement et être suivi d'investigations cliniques et un traitement spécifique doit être introduit si nécessaire. Un examen dentaire sera d'ailleurs effectué systématiquement et les dents présentant des foyers d'infection seront extraites, en tenant compte de la nécessité d'une prophylaxie antibiotique en se référant aux critères établis par la société suisse de cardiologie.

Le but de la préparation avant l'intervention est de réduire le risque de complications post-opératoires immédiates. Dans cette optique, il est impératif d'arrêter de fumer et d'effectuer si nécessaire une physiothérapie respiratoire suivie afin d'optimiser les fonctions pulmonaires pré-opératoires.

Les patients doivent tenir au courant leur médecin traitant de toute modification de traitement instauré ainsi que de toute modification de

Figure 1.
Rencontre des transplantés cardiaques du CHUV à Oulens du 17 juin 2001: Soixante-cinq greffés se sont réunis ce jour avec leur proches et l'équipe de transplantation cardiaque pour la fête traditionnelle organisée par D. Mercanton.



leurs symptômes, de leur poids ou dès l'apparition d'un état fébrile. Il est nécessaire d'informer la consultation pré-greffe de ces modifications ainsi que d'avertir au cas où un retrait momentané de la liste de greffe s'avère nécessaire, par exemple en cas d'infection conduisant à un traitement spécifique de longue durée.

Le traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur est à la base de l'amélioration de la survie des patients transplantés cardiaques par diminution du nombre et de l'intensité des rejets, ceci en particulier depuis l'avènement de la ciclosporine comme traitement en transplantation depuis 1981. Nous décrivons ci-dessous l'attitude que nous retenons en ce qui concerne ce traitement en phase péri-opératoire, hospitalière puis ambulatoire. Si la plupart de ces pratiques sont reconnues par les centres historiques s'occupant de transplantation cardiaque, d'autres sont le fruit d'une expérience locale acquises au cours de ces dernières années.

Le traitement immunosuppresseur du receveur commence déjà en phase opératoire, en notant que le donneur ne subit pas, dans notre groupe, de traitement avant le prélèvement de l'organe. Le receveur reçoit ainsi pendant l'intervention 1000 mg de méthylprednisolone. Au cours de ces 4 premiers jours, le patient reçoit un traitement de globulines anti-lymphocytaires d'origine animale (ATGAM ou ATG) ou de daclizumab (Zenapax®) (antagoniste des récepteurs de l'interleukine-2). La ciclosporine (Sandimmun Neoral®) est en général administrée dès le premier jour post-opératoire à raison 6 mg/kg/j par voie intraveineuse en continue. Dès l'extubation et la reprise du transit, le traitement oral standard consistera initialement en une triple association habituelle consistant en ciclosporine (2× 2–4 mg/kg/j), d'azathioprine (Imurek®) (2× 1 mg/kg/j) ou, plus récemment de micofénolate de mofetil (Cellcept®) (2–3 g/j) tant que la formule sanguine ne met pas en évidence de leucopénie, et de corticoïdes [1]. Nous instaurons en général la prednisone à raison de 1 à 1,5 mg/kg/j au cours des 2 premières semaines, suivi de la réduction progressive dès la 3^e pour atteindre un sevrage complet après 6 à 12 mois [2, 3]. En effet, plusieurs études démontrent l'innocuité de l'arrêt de la corticothérapie au cours de la première année [4–6] et nous avons décidé de suivre cette attitude relativement nouvelle dès 1995. La corticothérapie à long terme augmente l'incidence des infections, la prévalence de l'hypertension, du diabète, des migraines, des troubles du métabolisme phosphocalcique et lipidique [7, 8]. Nos analyses rétrospectives n'ont pas démontré d'augmentation du nombre de rejets après le sevrage en corticoïdes, ce qui nous permet de suivre une population (fig. 1) qui ne présente que très peu d'effets secondaires de ce traitement. A la fin de la 2^e année, nous tendons également à simplifier encore ce traitement immunosuppresseur et la majorité de nos patients se trouvent sous ciclosporine seule que nous maintenons aux doses habituelles de 2× 1,5–2 mg/kg/j en contrôlant les taux résiduels dans le sang qui devraient être compris entre 120–150 ng/mL [9]. A ce moment de la transplantation, les effets secondaires de la ciclosporine ne sont cependant pas négligeables, en particulier l'insuffisance rénale et les douleurs ostéo-articulaire. Nous sommes ainsi souvent contraints de réduire les doses administrées, conduisant à des taux sanguins nettement infra-thérapeutiques permettant d'améliorer considérablement ces manifestations indésirables. Cependant, compte tenu d'une immunosuppression de faible intensité, nous introduisons systématiquement le micofénolate de mofetil aux doses habituelles de 2–3 g/j chez les patients qui ne l'auraient pas encore.

Tableau 3.
Complications rencontrées dans le suivi des patients après transplantation cardiaque.

Type	Fréquence	Dépistage	Traitement
Rejet chronique	100%	Biopsie	Immunosuppression
Infections			
virale (CMV)		Sérologie	gancyclovir, acyclovir
bactérienne		Cultures	antibiothérapie
parasitaire		Examen direct ou sérologie	antiparasitaire
Maladie coronaire	45% à 2 ans 61% à 3 ans 80% à 5 ans	Angiographie	dilatation, pontages transplantation
HTA	60–90 %	Mesures TA	anticalcique, diurétique, IEC, bêta-bloqueur
Insuffisance rénale	env. 80% à 1 an 10–15% en dialyse à 10 ans	Créatinine	Adaptation des doses de ciclosporine
Hyperlipidémie	50–60%	Cholestérol	Régime, statine
Ostéoporose	20–25%	radiologie standard Densitométrie	Calcium, Vit D3 Diphosphonate
Diabète		Glycémie	Régime, Antidiabétiques oraux, Insuline
Hyperuricémie	30–50%	Acide urique	Régime, uricosurique
Néoplasies	5–10%/an	Examens clinique, Sanguins	Traitement spécifique

Les complications à long terme après transplantation cardiaque

Le rôle des médecins et de tous les intervenants qui suivent les transplantés cardiaques est déterminant et l'expérience du centre de transplantation joue un rôle primordial dans le pronostic à moyen et long terme de ces patients [10]. Le travail coordonné des cardiologues, des chirurgiens cardiaques, des pathologues et des médecins traitants permet de suivre et d'adapter le traitement immunosuppresseur sur la base de paramètres biologiques, d'évaluer les épisodes de rejet par des biopsies endomyocardiques répétées, de détecter le développement d'infection et de déceler les effets secondaires du traitement. L'amélioration du traitement immunosuppresseur, du dépistage et de la prise en charge des complications a permis d'améliorer la survie des greffés cardiaques.

Le suivi à long terme des patients transplantés révèle régulièrement des problèmes médicaux relevant de la médecine interne dans la grande majorité des cas: découverte fortuite d'une néoplasie maligne du poumon conduisant à son ablation chirurgicale; pancytopenie médicamenteuse sévère avec agranulocytose motivant un isolement protecteur transitoire; suspicion de tuberculose. Après une greffe cardiaque, que ce soit pendant la période hospitalière ou ambulatoire, les complications habituellement rencontrées sont de 3 types:

1. celles caractérisant le greffon lui-même, à savoir le rejet et la maladie coronaire du greffon;
2. celles influencées par l'immunosuppression, en particulier par la ciclosporine elle-même, à savoir les infections, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, les cancers induits, les troubles du métabolisme, certains troubles neuro-musculaires et tous les effets secondaires directs décrits des immunosuppresseurs;
3. et celles qui sont indépendantes de la situation du transplanté et comparables aux pathologies rencontrées dans une population générale.

Le tableau 3 résume ces affections, leur incidence, leur dépistage et leur traitement.

Mentionnons les complications les plus fréquentes influençant manifestement l'évolution à moyen terme et qu'il faut absolument dépister chez ces patients car elles nécessitent une intervention dirigée. Il s'agit de la coronaropathie du greffon [11], l'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle ou de tout autre pathologie chirurgicale extra-cardiaque [12, 13]. Ces complications nécessitent un suivi médical à long terme, des contrôles stricts de l'évolution clinique et biologique, une adaptation des doses des immunosuppresseurs, en particulier de la ciclosporine, en fonction des taux sanguins, de la fonction rénale et des éventuelles interactions médicamenteuses avec toute nouvelle drogue administrée.

En conclusion, le suivi médical des patients après transplantation cardiaque implique une collaboration efficace entre tous les intervenants suivant ces personnes. La compliance du patient, la participation active du médecin traitant, la bonne connaissance pharmacologique des interactions entre les immunosuppresseurs et les autres médicaments ainsi que la présence d'une structure pouvant à tout instant compter sur la disponibilité des médecins s'occupant de greffe cardiaque permettent d'obtenir des résultats comparables aux autres centres européens et nord-américains. La collaboration active et efficace entre les cardiologues et les chirurgiens cardiaques est un atout majeur pour une évolution à long terme optimale.

Quintessence

- Les pathologies cardiaques les plus fréquentes qui motivent une greffe cardiaque sont les cardiopathies dilatatives et ischémiques représentant à elles seules 85% des cardiopathies.
- Les complications de la greffe sont de trois types:
 1. les complications du greffon lui-même, à savoir le rejet et la maladie coronaire du greffon;
 2. les complications de l'immunosuppression en particulier celles liées à la ciclosporine, à savoir les infections, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale, les cancers induits et les troubles du métabolisme;
 3. les complications indépendantes de la transplantation.
- Afin de diminuer les effets secondaires de la trithérapie immunosuppressive classique (ciclosporine, azathioprine ou mycophénolate de mofétil et stéroïdes), plusieurs études ont montré que la corticothérapie pouvait être sevrée au cours de la première année sans risque d'augmentation du nombre des rejets.
- Les indications opératoires pour les pathologies chirurgicales extra-cardiaques restent les mêmes que chez les patients non greffés en raison de l'absence de complications supplémentaires liées à la greffe ou à l'immunosuppression lorsque les patients sont opérés à temps.
- Le suivi médical des greffés cardiaques implique une collaboration étroite et au long cours entre tous les intervenants en particulier le médecin traitant, le cardiologue, le chirurgien cardiaque, et le pathologue.

Références

- 1 Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Eight-year result of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:500-9.
- 2 Seydoux C, Gillard Berguer D, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, et al. Does early steroid withdrawal influence rejection and infection episodes during the first 2 years after heart transplantation? *Transplant Proc* 1997;29:620-4.
- 3 Seydoux C, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Fischer A, Mueller X, et al. Effects of cyclosporine monotherapy on the incidence of rejection and infection in heart transplant patients. *Transpl Proc* 1998;30:4037-43.
- 4 Salaman JR. Effects of steroids in combination with other immunosuppressive agents. *J Heart Transplant* 1986;5:301-6.
- 5 O'Connell JB, Bristow MR, Rasmussen LG, Ratkovec RM, Gay WA, Jones KW, et al. Cardiac allograft function with corticosteroid-free maintenance immunosuppression. *Circulation* 1990; 82 (Suppl 4): IV318-321.
- 6 Esmore DS, Spratt PM, Keogh AM, Chang VP. Cyclosporine and azathioprine immunosuppression without maintenance steroids: a prospective randomized trial. *J Heart Transplant* 1989;8:194-9.
- 7 Kjellstrand CM. Side effects of steroids and their treatment. *Transplant Proc* 1975;7:123-9.
- 8 Katz MR, Barnhart GR, Szentpetery S, Rider S, Thompson JA, Hess M, et al. Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? *J Heart Transplant* 1987; 6:293-7.
- 9 Seydoux C, Gillard Berguer D, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Genton CY, et al. Prise en charge des patients après transplantations cardiaques. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:1913-22.
- 10 Laffel GL, Burnett AI, Kinkelstein S, Kaye MP. The relation between experience and outcome in heart transplantation. *N Engl J Med* 1992; 327:1220-5.
- 11 Seydoux C, Gillard Berguer D, Eeckhout E, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, et al. Coronary stenting for coronary artery narrowing in heart transplant recipient. *Transplant Int* 1996;9:433-6.
- 12 Mueller X, Tevaerai HT, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Seydoux C, et al. Pathologies chirurgicales abdominales après transplantation cardiaque. *Swiss Surg* 1998;4:22-5.
- 13 Mueller X, Tevaerai HT, Stumpe F, Hurni M, Ruchat P, Fischer A, et al. Hepatobiliary disease and heart transplantation. *Tex Med* 1998;10: 153-6.