

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Section de Médecine Clinique
Département de Chirurgie
Division de Chirurgie Cardio-vasculaire

Thèse préparée sous la direction du Dr Afksendiyos KALANGOS, PD

**LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE :
CONTEXTE ET
RÉORGANISATION À GENÈVE, 1998-2001**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par
Stéphane REVERDIN
de
Genève

Thèse n° 10395

Genève

2004

TABLE DES MATIÈRES

Résumé	4
Introduction – Vers une prise en charge globale de l’insuffisance cardiaque terminale	5
Première Partie : La transplantation cardiaque – contexte : Prise en charge de l’insuffisance cardiaque terminale	6
De l’insuffisance cardiaque à l’insuffisance cardiaque terminale	7
Traitement médical de l’insuffisance cardiaque terminale	7
Les inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (IEC)	8
Les antagonistes du récepteur AT1 de l’angiotensine II (ARA)	8
Les bêta-bloquants	9
La spironolactone et l’eplerenone	9
Au-delà du traitement médical	10
La transplantation cardiaque (allogreffe)	10
Introduction	10
Indications à la transplantation	10
La mortalité liée au traitement (la transplantation)	11
La mortalité liée à l’histoire naturelle de la maladie : stratification du risque	11
L’ère des bêta-bloquants	13
La xéno greffe	14
La revascularisation myocardique	14
La chirurgie de l’insuffisance mitrale	15
La chirurgie de résection ventriculaire	16
La cardiomyoplastie dynamique	17
L’assistance ventriculaire mécanique	17
La stimulation multisite (resynchronisation)	19
Les défibrillateurs implantables	22
Prophylaxie secondaire	22
Prophylaxie primaire	22
Les défibrillateurs implantables comme pont à la transplantation	24

La transplantation cellulaire	25
Les myoblastes squelettiques	25
Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle	25
Les cellules souches embryonnaires	26
Deuxième partie : Réorganisation de la transplantation cardiaque à Genève, 1998-2001	27
Raisons d'une restructuration	28
Les différentes phases de la prise en charge	29
Méthodes	30
Stratégies spécifiques de prévention et de réponse aux problèmes courants	34
Prophylaxie du rejet – Protocoles d'immunosuppression	34
Prophylaxie de la déminéralisation osseuse cortico-induite	37
Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires	37
Dépistage de la maladie vasculaire du greffon	38
Prophylaxie des infections opportunistes	38
Résultats	39
Caractéristiques des donneurs, des receveurs et critères de sélection utilisés	39
La phase aiguë et ses complications	41
Les complications rencontrées au-delà de la phase aiguë	43
La survie	44
Limitations méthodologiques	44
Résultats	45
Confrontation aux résultats internationaux	45
Conclusion et perspectives	47
Références	49
Remerciements	57

RÉSUMÉ

Ce travail porte sur la transplantation cardiaque. Dans une première partie, c'est le contexte de la transplantation cardiaque qui est exposé, sous la forme d'une revue de la littérature. Ce tour d'horizon permet de faire le point sur l'état des connaissances dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale (ICT). Le traitement médical de l'ICT et ses récentes évolutions sont abordés, puis les traitements non-médicamenteux sont discutés. Certaines stratégies sont plus prometteuses que d'autres ; certaines sont d'usage courant tandis que d'autres restent encore confinées à la recherche. Ainsi, aux côtés de la transplantation cardiaque, l'on trouve la xénogreffe, la revascularisation myocardique, la chirurgie de l'insuffisance mitrale, la chirurgie de résection ventriculaire, la cardiomyoplastie dynamique, l'assistance ventriculaire mécanique et le cœur artificiel, la stimulation multisite, les défibrillateurs implantables et la transplantation cellulaire. Ce tour d'horizon est l'occasion de souligner l'importance d'une approche globale de l'ICT, intégrant aux côtés de la transplantation les autres moyens désormais à disposition.

La seconde partie traite de la réorganisation de l'activité de transplantation cardiaque survenue à Genève en 1998. Le texte aborde les motifs d'une telle restructuration, puis en expose les méthodes. Il s'agit d'un ensemble de mesures, comprenant l'engagement d'un cardiologue spécialisé, la création d'une unité spécifique, le renforcement de l'activité de coordination, la standardisation des bilans et des indications, la restructuration du suivi ambulatoire, l'institution d'un colloque multidisciplinaire de mise en liste, la rédaction d'un rapport annuel, la définition de *guidelines* pour les problèmes courants et la création d'une base de données. C'est de cette base de données qu'est extraite l'information nécessaire à l'évaluation des résultats de cette réorganisation. L'analyse porte sur une période s'étendant de 1998 à 2001. En marge des différentes caractéristiques des patients et des complications rencontrées, l'accent est mis sur la survie. Ainsi, par rapport aux patients transplantés avant la réorganisation de 1998, la survie est améliorée de façon significative. Elle est désormais équivalente aux standards définis par l'expérience internationale.

En conclusion, bien qu'elles ne puissent être évaluées individuellement, les méthodes de la réorganisation sont validées dans leur ensemble. A l'avenir, le maintien de ce niveau de qualité de prise en charge passe par l'intégration de la transplantation dans une approche globale de l'ICT.

INTRODUCTION – VERS UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE TERMINALE

La transplantation cardiaque est une des stratégies de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale. Avec une survie à 5 ans de 67% et un taux d'autonomie à 5 ans de 91%, il s'agit sans conteste du traitement de référence. [1] Cependant d'autres stratégies coexistent, dont certaines en plein développement. La transplantation n'est en effet pas applicable à tous les patients, que ce soit en raison de ses contre-indications ou encore de l'actuelle pénurie d'organes. Elle conserve clairement un avenir, mais l'avenir ne sera pas fait de transplantation uniquement. Afin de garantir le meilleur niveau de soins, il devient de plus en plus important d'orienter chaque patient vers la ou les techniques les plus appropriées pour son cas. L'évolution se fait ainsi vers une prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque terminale.

Afin de bien refléter cette évolution, ce travail esquisse dans une première partie le contexte de la transplantation. Après une brève présentation du concept d'insuffisance cardiaque terminale, la transplantation et ses indications sont discutées, puis les autres méthodes de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale sont exposées sous la forme d'une revue de la littérature. Afin de porter un regard sur l'avenir de ce domaine en pleine croissance, tant les techniques en développement que celles d'application déjà courante sont décrites.

La seconde partie expose le corps de ce travail, à savoir l'évolution du programme de transplantation cardiaque de l'Hôpital Cantonal Universitaire de Genève. Débuté en 1987, ce programme peut globalement être divisé en deux périodes en termes d'organisation, de prise en charge et de résultats, deux périodes séparées par une réorganisation intervenue en 1998. Le texte aborde successivement la réflexion ayant justifié une telle restructuration, les méthodes utilisées et les résultats obtenus. L'expérience genevoise est ensuite intégrée dans son cadre international.

PREMIERE PARTIE

LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE – CONTEXTE :

PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE TERMINALE

De l'insuffisance cardiaque à l'insuffisance cardiaque terminale

Les données fournies par l'étude Framingham permettent d'évaluer l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans la population générale en fonction de l'âge. [2] Elle est dans cette étude de 3 pour 1000 chez l'homme et 2 pour 1000 chez la femme dans la tranche d'âge 35-64 ans. Dans la tranche d'âge 65-94 ans, l'incidence augmente à 12 pour 1000 chez l'homme et 9 pour 1000 chez la femme. La revue de différents indicateurs indirects tel le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque permet d'évaluer cette incidence comme nettement à la hausse durant ces trente dernières années, et ce particulièrement chez les patients de plus de 65 ans pour lesquels il s'agit de la première cause d'hospitalisation aux Etats-Unis. [3] La mortalité de l'insuffisance cardiaque varie fortement avec la sévérité de l'atteinte, pouvant notamment être estimée par la classification fonctionnelle de la New York Heart Association, reprise dans la table 1. [4]

Classe I	Pas de limitation de l'activité physique. L'activité physique ordinaire n'entraîne pas de fatigue, palpitation ou dyspnée inattendue.
Classe II	Limitation légère de l'activité physique. Confortable au repos, mais l'activité physique usuelle entraîne une fatigue, des palpitations ou une dyspnée.
Classe III	Limitation marquée de l'activité physique. Confortable au repos, mais une activité inférieure à l'usuel cause une fatigue, des palpitations ou une dyspnée.
Classe IV	Incapable de conduire une quelconque activité physique sans gêne. Symptômes d'insuffisance cardiaque au repos. Si une activité physique quelconque est entamée, la gêne augmente.

Des données de méta-analyse suggèrent pour les patients en classe NYHA I et II une mortalité à un an de 12-15%, et de 60% en classe NYHA III ou IV. [5] Les patients se trouvant ou retombant régulièrement en classe NYHA III ou IV malgré un traitement médicamenteux bien conduit sont considérés en insuffisance cardiaque terminale (ICT).

Traitement médical de l'insuffisance cardiaque terminale

Le traitement médical de l'ICT s'apparente au traitement médical de l'insuffisance cardiaque. Ce dernier comprend le traitement médicamenteux, mais aussi des mesures générales comme l'encouragement de l'activité physique en l'absence de décompensation, la restriction d'apport sodique et l'évitement de la consommation d'alcool, un inotrope négatif.

La table 2 énonce les différentes classes de médicaments utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Table 2 : Traitement médical de l'insuffisance cardiaque
Traitement diminuant la mortalité
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)
Inhibiteurs du récepteur AT-1 de l'angiotensine II (ARA)
Bêta-bloquants
Spironolactone et eplerenone
Traitement symptomatique seul
Diurétiques
Digitaliques

L'utilisation de ces médicaments permet d'améliorer les symptômes et de revenir aux classes inférieures de la NYHA. Cependant, certaines classes de médicaments ont pu être démontrées comme diminuant la mortalité dans l'insuffisance cardiaque. Elles sont reprises successivement ci-dessous.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)

Les IEC agissent d'une part par diminution de la précharge (en réduisant la rétention hydrosodée) et diminution de la postcharge (en réduisant l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II). D'autre part, ils limitent le remodeling cardiaque induit par l'angiotensine II et l'aldostérone. Ils ont par ailleurs un effet rénoprotecteur.

Plusieurs études ont montré un ralentissement de la progression de l'insuffisance cardiaque, et surtout une diminution de la mortalité (SAVE [6], V-HeFT II [7], SOLVDtreatment [8]). Cette diminution de la mortalité s'applique également aux patients en classe III ou IV de la NYHA (CONSENSUS [9]).

Les antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II (ARA)

Les ARA agissent comme les IEC sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, et leurs effets dans l'insuffisance cardiaque sont comparables. Les ARA sont intéressants chez les patients tolérant mal les IEC, particulièrement en cas de toux due aux IEC (CHARM-alternative trial [10]).

Leur association aux IEC a été étudiée par différentes études randomisant ARA et IEC versus IEC (RESOLVD [11], Val-HeFT [12], CHARM-Added [13]). Aucune de ces études ne montre une diminution statistiquement significative de la mortalité, mais une diminution significative d'un critère combiné mortalité et morbidité est constatée dans CHARM-Added. Une méta-analyse de ces études n'a pas permis non plus de démontrer un effet significatif sur la mortalité, mais confirme une légère réduction du critère combiné mortalité-morbidité (OR 0.89), plus nette pour le sous-groupe de patients ne prenant pas de bêta-bloquants (0.83). [14]

Les auteurs suggèrent donc que la combinaison ARA + IEC est intéressante chez les patients ne tolérant pas les bêta-bloquants.

Les Bêta-bloquants

Les inhibiteurs du récepteur bêta-adrénergique, ou bêta-bloquants, sont après les IEC le deuxième pilier du traitement de l'insuffisance cardiaque. Plusieurs études d'envergure s'accordent sur leur effet bénéfique sur la mortalité (CIBIS-II [15], MERIT-HF [16], US-Carvedilol[17]). L'étude COPERNICUS est particulièrement intéressante puisque concernant des patients en insuffisance cardiaque terminale, en classe NYHA III ou IV. [18] Une diminution de 35% de la mortalité a été observée dans le groupe sous traitement bêta-bloquant, justifiant l'arrêt de l'étude avant son terme préétabli. L'ampleur de l'impact de cette classe de médicaments sur la mortalité dans l'insuffisance cardiaque terminale, pathologie traditionnellement considérée comme une contre-indication aux bêta-bloquants par le passé, permet d'améliorer sensiblement le pronostic des patients sous traitement médical seul. Dès lors, les seuils généralement admis pour considérer un traitement supplémentaire, en particulier la transplantation, doivent être globalement réévalués. Certains parlent ainsi d'une nouvelle donne dans le traitement de l'insuffisance cardiaque terminale, l'avènement de l'ère des bêta-bloquants.

La spironolactone et l'eplerenone

La spironolactone est un antagoniste du récepteur de l'aldostérone. Outre son effet diurétique, elle inhibe le remodeling cardiaque induit par l'aldostérone. Son intérêt particulier a été démontré dans l'insuffisance cardiaque terminale, puisque son administration chez des patients en classe III ou IV de la NYHA diminue la mortalité (RALES [19]). L'eplerenone est un inhibiteur spécifique du récepteur de l'aldostérone, sans effet glucocorticoïde, progestatif ou androgène. L'eplerenone est donc une alternative intéressante à la spironolactone, car sa tolérance s'en trouve améliorée. L'effet bénéfique sur la mortalité est retrouvé lors de l'administration après infarctus du myocarde (EPHESUS [20]).

Au-delà du traitement médical

En présence d'une insuffisance cardiaque terminale persistante sous traitement médical optimisé, une variété de techniques peuvent être envisagées. La table 3 présente ces différentes techniques, auxquelles un chapitre individuel est ensuite consacré.

Table 3 : Stratégies non-médicamenteuses de prise en charge de l'insuffisance cardiaque terminale
La transplantation cardiaque (allogreffe)
La xéno greffe
La revascularisation myocardique
La chirurgie de l'insuffisance mitrale
La chirurgie de résection ventriculaire
La cardiomyoplastie dynamique
L'assistance ventriculaire mécanique
La stimulation multisite (resynchronisation)
Les défibrillateurs implantables
La transplantation cellulaire

La transplantation cardiaque (allogreffe)

Introduction

La transplantation pouvant être considérée comme traitement de référence, l'approche du patient atteint d'ICT est fortement influencée par les indications et contre-indications à cette technique, notions sur lesquelles portent les paragraphes à suivre. Les résultats de la transplantation seront exposés avec ceux de la réorganisation de la transplantation dans notre centre.

Indications à la transplantation

Selon un principe applicable à d'autres domaines, une transplantation doit être considérée lorsque le pronostic lié à ce traitement, tant en termes de morbidité que de mortalité, est substantiellement meilleur que le pronostic de la maladie sans ce traitement. En l'occurrence, le pronostic de la transplantation doit être meilleur que le pronostic du patient sous traitement médical optimal. Cette appréciation est complexe, car influencée non seulement par le stade de la maladie mais par son étiologie et par les comorbidités.

Un autre principe général s'applique particulièrement bien à la transplantation: l'indication à un traitement s'apprécie pour une situation donnée, à un moment donné. Aussi la question de l'indication doit-elle se reposer au fil de l'évolution de la maladie. Choisir le meilleur moment pour une transplantation est déterminant, et demande un bon suivi cardiologique. Enfin, il faut

garder à l'esprit que le clinicien décide du moment de la mise en liste de transplantation, et non du moment du geste lui-même.

La mortalité liée au traitement (la transplantation)

Cette mortalité peut être déterminée pour un collectif donné, permettant une appréciation globale. Les résultats obtenus dans notre centre, exposés par ailleurs dans ce travail, en sont un exemple. Cependant, ces chiffres ne peuvent être appliqués à chaque patient sans tenir compte de ses particularités, également déterminantes. Ainsi, les caractéristiques du patient, telles son âge et ses comorbidités par exemple, affectent le risque lié au traitement et les résultats obtenus. Ces constatations ont mené à la définition de contre-indications relatives ou absolues à la transplantation, selon que l'excès de risque encouru est acceptable ou non. La table 4 reprend les principales contre-indications à la greffe cardiaque reconnues dans notre centre. A noter concernant l'âge l'apparition croissante d'une extension vers le groupe 65-70 ans, sous la forme d'indications dites de complaisance, chez des patients bien sélectionnés.

Table 4 : Principales contre-indications à la greffe cardiaque
Age > 70 ans
Résistances vasculaires pulmonaires élevées non réactives (> 4-6 unités Wood)
Infection virale ou bactérienne active
Infarctus pulmonaire récent (< 6 semaines)
Maladie systémique limitant la survie ou la réadaptation après la transplantation (dont néoplasie)
Psychopathie, non compliance ou manque d'un entourage social favorable, hypothéquant le suivi post-greffe
* Age > 65 ans
* Insuffisance rénale ou hépatique sévère et irréversible
* ulcère gastro-duodéal actif
* artériosclérose cérébrale ou périphérique sévère
* ostéoporose sévère

* : *contre-indications relatives*

La mortalité liée à l'histoire naturelle de la maladie : stratification du risque

Il s'agit d'un critère complexe à évaluer, cette mortalité étant fonction du stade de la maladie et de son étiologie. Afin d'évaluer chez un patient le risque de décès en l'absence de transplantation, différents indices ont été identifiés en raison de leur valeur prédictive. Leur utilisation permet de classer les patients en fonction de leur risque. L'indication à la transplantation découle ensuite de cette stratification. C'est le concept de la stratification du risque.

Les principaux indices à disposition sont repris dans la table 5. Ils sont liés soit au risque de mortalité par décompensation cardiaque, soit au risque de mort subite, soit encore aux deux

événements. Certains sont utilisés systématiquement, d'autres dans certains cas seulement. Afin d'améliorer leur valeur prédictive, plusieurs d'entre eux sont pris en compte.

Table 5 : Indices utilisés dans l'évaluation de l'indication à la transplantation cardiaque	
<i>Indice</i>	<i>Valeur seuil</i>
BNP et N-BNP plasmatiques	> 130 pg/ml (BNP) ; > 1500 pg/ml (N-BMP)
VO2max	< 12 ml/kg/min
Holter, ECG haute amplification, électrophysiologie	Présence de potentiels tardifs, salves de > 4 extrasystoles ventriculaires, bloc de branche gauche, tachycardie ventriculaire inducible
Classe NYHA	III / IV
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	< 20%
Natrémie	Na+ < 137 mmol/l
Noradrénaline plasmatique	> 2 nmol/l

Les taux plasmatiques de *pro-brain natriuretic peptide* (BNP), ainsi que de son métabolite le *N-terminal Pro-Brain natriuretic peptide* (N-BNP) sont élevés dans l'insuffisance cardiaque. De récents travaux ont mis en évidence la forte corrélation entre leur élévation et la mortalité, en faisant désormais un outil incontournable dans la stratification du risque. [21, 22]

La consommation maximale d'oxygène, ou VO2max, est un autre outil central, déjà bien ancré dans la pratique des centres de transplantation. Il a été démontré que parmi les patients ambulatoires référés pour une transplantation en raison d'une altération sévère de la fonction ventriculaire, ceux dont la VO2max est supérieure ou égale à 14ml/min/kg ont une survie respectivement supérieure ou comparable à la survie post transplantation. [23] Dès lors, la transplantation peut être reportée chez ces patients tant que la VO2max reste supérieure ou égale à 14ml/kg/min. Ce seuil généralement admis en pratique clinique doit actuellement être nuancé au vu des progrès du traitement médical, en particulier l'application des bêta-bloquants au traitement de l'insuffisance cardiaque terminale. Cette notion est reprise ci-après.

Le taux de BNP a une valeur pronostique supplémentaire indépendante de celle de la VO2max, et la combinaison de ces deux facteurs permet donc d'optimiser la stratification. [24]

Les études rythmologiques complètent le bilan. L'étude électrophysiologique est intéressante dans la cardiopathie ischémique pour sa capacité à évaluer le risque de mort subite. [25] La problématique des investigations rythmiques est reprise dans le chapitre consacré aux défibrillateurs implantables.

Les autres tests utilisés permettent d'affiner la stratification, bien qu'ils soient moins performants isolément. Ainsi, la mortalité évolue en fonction de la classe NYHA. Une méta-analyse étudiant la mortalité annuelle dans l'insuffisance cardiaque a démontré une mortalité de 12-15% en classe NYHA I ou II, avec une proportion de morts subites importante (50-60%), tandis que la mortalité annuelle est de 60% en classe III ou IV, avec un taux de mort subite de 20-30% [4]. Bien que la proportion de morts subites soit plus élevée en classe NYHA I ou II, ces chiffres démontrent aussi que la mortalité annuelle par mort subite en classe NYHA III ou IV, de l'ordre de 14%, est deux fois plus élevée qu'en classe I ou II.

Des scores regroupant les différents indices complètent les outils à disposition du clinicien. Le plus couramment utilisé est le *Heart Failure Survival Score* (HFSS). [26] Ce score n'inclut cependant pas encore le BNP, et sa validation s'est effectuée dans une population dont le pourcentage de patients traités par bêta-bloquants était nettement inférieur à celui rencontré actuellement.

Ces indices reflètent l'évolution de la maladie et varient donc avec le temps. Ainsi, la stratification est un processus dynamique, devant être répété au cours du suivi afin de refléter l'évolution de la maladie, et de poser au bon moment l'indication à la transplantation.

L'ère des bêta-bloquants

L'avènement récent des bêta-bloquants comme pilier du traitement médical de l'insuffisance cardiaque terminale a un tel impact positif sur la survie que les seuils généralement admis pour aller vers une transplantation doivent être réévalués. [27] Le seuil de la VO₂max en est un bon exemple. Comme mentionné précédemment, la transplantation apporte un avantage de survie aux patients en insuffisance cardiaque terminale non traités par bêta-bloquants dont la VO₂max est inférieure à 14ml/kg/min. Cependant, la transplantation n'apporte pas de bénéfice en termes de survie à 1 et 3 ans chez les patients traités par bêta-bloquants dont la VO₂max est entre 12 et 14ml/kg/min. [28] Le seuil pour considérer une transplantation est donc repoussé chez les patients tolérant les bêta-bloquants de 14 à 12 ml/kg/min.

A noter que la corrélation des indices avec la mortalité reste présente sous traitement bêta-bloquant. Ces indices restent donc valables, moyennant une adaptation des seuils. [27]

La xénogreffe

Parallèlement au domaine de l'allo-transplantation, étudié dans ce travail, la transplantation d'un cœur en provenance d'une autre espèce, la xéno-transplantation, est étudiée.

L'intérêt de ce domaine réside principalement dans la résolution potentielle du problème de disponibilité des organes. Les cœurs utilisés dans la recherche sont préférentiellement d'origine porcine plutôt que provenant de primates pour des raisons de coûts, de difficultés liées à l'élevage, et d'acceptabilité. [29] Les recherches se heurtent donc à d'importantes barrières immunologiques avec rejet suraigu des cœurs porcins greffés sur les primates. Ces difficultés pourraient être contournées par le développement progressif par le génie génétique de lignées porcines n'exprimant pas les épitopes les plus incriminés dans ces rejets précoces. Mais le processus de recherche est long et fastidieux. La sécurité infectieuse constitue un autre obstacle. Les rétrovirus d'origine porcine sont capables *in vitro* d'infecter des cellules humaines. [30] Les conséquences chez l'homme d'une telle infection sont inconnues. En conclusion, il s'agit donc d'un domaine prometteur, mais dans lequel un long développement est encore nécessaire.

La revascularisation myocardique

La revascularisation myocardique peut s'effectuer par approche percutanée ou chirurgicale. Dans ce chapitre, l'accent est mis sur l'approche chirurgicale, mais il faut garder à l'esprit que lorsqu'une revascularisation est indiquée, les deux approches méritent d'être considérées en fonction de leurs avantages respectifs.

La chirurgie coronarienne dans l'insuffisance cardiaque terminale sur cardiopathie ischémique est actuellement offerte à certains patients. Les résultats de cette chirurgie en comparaison avec un traitement médical seul étaient pourtant initialement décevants, ne parvenant pas à démontrer d'avantage pour la chirurgie. [31] Actuellement, la mortalité périopératoire chez ces patients à haut risque a pu être diminuée grâce aux progrès de la prise en charge périopératoire et au développement de la technique, avec notamment une meilleure protection myocardique intraopératoire. Cependant l'avantage décisif vient de la meilleure sélection des patients, rendue possible par les nouvelles techniques de détection de la viabilité myocardique des segments akinétiques, permettant de prédire la réversibilité de l'atteinte après revascularisation. Ainsi, le PET-scan, la scintigraphie myocardique au thallium et l'échographie de stress permettent d'estimer la viabilité des territoires concernés par les

lésions coronariennes. Des données de meta-analyse montrent chez les patients atteints de cardiomyopathie ischémique déterminés par ces tests comme présentant une viabilité myocardique dans les territoires atteints un taux annuel de mortalité après chirurgie de 3.2% versus 16% sous traitement médical seul. [32] Chez les patients ne montrant pas de viabilité de ces territoires, la chirurgie avec un taux de mortalité annuel de 7.7% ne présente pas d'avantage par rapport au traitement médical (taux annuel de mortalité de 6.2%). A noter au rang des examens permettant de prédire la viabilité myocardique le développement prometteur de l'échographie-doppler tissulaire. Cette technique permet une analyse fine du mouvement et de la déformation des différents segments myocardiques, avec des résultats proches de ceux de l'échographie de stress, en évitant le stress médicamenteux.

La chirurgie de l'insuffisance mitrale

L'insuffisance mitrale joue un rôle important dans le développement des insuffisances cardiaques terminales. La dilatation ventriculaire progressive s'accompagne d'une dilatation de l'anneau valvulaire mitral, pouvant entraîner une insuffisance par défaut de coaptation. D'autre part, la dysfonction musculaire peut s'étendre à l'appareil sous-valvulaire, plus précisément aux piliers, entraînant également une insuffisance.

Le traitement de l'insuffisance mitrale est effectué autant que possible par réparation valvulaire, comprenant une annuloplastie. Un remplacement valvulaire reste nécessaire pour certains cas dans lesquels la dilatation annulaire est accompagnée d'autres lésions valvulaires non réparables.

Dans une série de patients présentant une cardiomyopathie dilatée au stade terminal, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne de 16%, la fraction d'éjection moyenne après correction chirurgicale de l'insuffisance mitrale atteignait 26%. [33] Dans cette série, tous les patients sont retournés en classe NYHA I ou II. Il s'agit cependant de résultats précoces, dont l'interprétation est difficile et dont la durabilité est ensuite limitée par la progression de la maladie sous-jacente. En pratique, le traitement chirurgical de l'insuffisance mitrale est souvent associé à un autre geste comme la revascularisation myocardique, permettant d'optimiser les résultats de chacune des techniques.

La chirurgie de résection ventriculaire

La chirurgie de résection ventriculaire vise à améliorer la fonction ventriculaire gauche en restaurant l'anatomie du ventricule dilaté. C'est le concept de restauration ventriculaire.

En présence d'une zone cicatricielle d'infarctus bien délimitée, le geste peut porter sur la résection de la zone atteinte. Cette résection avec suture ventriculaire peut être effectuée de façon simplement linéaire en cas d'anévrisme. Plus récemment, ce concept a été étendu des zones franchement dyskinétiques à la résection de zones akinétiques, en développant la technique de résection. Au cours de la procédure de Dor, ou plastie endoventriculaire par patch, une suture circulaire est placée autour de la zone réséquée, puis serrée sur un ballon intraventriculaire gonflé au volume diastolique désiré pour calibration (50-70ml/m² de surface corporelle). L'orifice résiduel est ensuite refermé par un patch de Dacron. [34]

Les mesures périopératoires après intervention de Dor montrent une progression de la fraction d'éjection ventriculaire gauche d'une moyenne de 29% à 41% ($p = 0.003$). [34] Dans cette série, l'amélioration des symptômes est réelle, la plupart des patients régressant en classe NYHA I ou II. 10% ne répondent pas, et 25% présentent une hypertension artérielle pulmonaire, attribuée à une insuffisance diastolique. La mortalité est de 3% si la fraction d'éjection ventriculaire gauche préopératoire est supérieure à 30%. Si la fraction d'éjection est inférieure à 20%, la mortalité est de 12-18%.

En présence d'un ventricule fortement dilaté, diffusément hypokinétique, sans cicatrice bien individualisable, l'intervention décrite par Batista permet de corriger le volume ventriculaire gauche par une résection au niveau de la paroi postéro-latérale. [35] Cette intervention implique dans la plupart des cas un geste mitral associé, lorsque la résection s'étend à l'appareil sous-valvulaire.

Les résultats obtenus avec l'intervention de Batista sont décevants, et les complications prohibitives, avec principalement une mortalité élevée par arythmies malignes. [36] Actuellement, les indications à cette intervention ont été restreintes à un nombre très limité de patients présentant une cardiomyopathie dilatée.

La cardiomyoplastie dynamique

Initialement décrite en 1985, cette technique consiste en l'utilisation d'un lambeau musculaire squelettique positionné autour du myocarde. [37] La stimulation est assurée par un myostimulateur et couplée à l'électrocardiogramme. Le lambeau musculaire offre sa contractilité en systole, et restreint la course du myocarde dilaté en diastole.

Il s'est pratiqué de par le monde plus de 1000 cas chez l'insuffisant cardiaque en classe NYHA III ou IV malgré un traitement médical optimal. Bien que les résultats à court terme soient encourageants en termes de contractilité, avec un gain à 6 mois de l'ordre de 15 à 40% sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche selon les auteurs, aucun bénéfice sur la survie n'a été démontré dans l'unique étude randomisée versus traitement médical. [38] La survie reportée à 1 an est de l'ordre de 75%, à deux ans de 60% et à 5 ans de 40%. [39] Les problèmes rencontrés sont en effet importants. D'une part, la contractilité du lambeau musculaire diminue avec le temps. D'autre part, l'incidence de mort subite est élevée. Actuellement, au vu du manque de bénéfice en termes de survie, cette approche invasive est globalement délaissée au profit de ses alternatives. Néanmoins, le développement d'une nouvelle génération de myostimulateurs tente de limiter le problème de perte de contractilité du lambeau. Enfin, l'association de cette technique à d'autres approches comme la résection ventriculaire et la chirurgie de l'insuffisance mitrale est encore étudiée. [40]

L'assistance ventriculaire mécanique

L'assistance ventriculaire de type mécanique est un domaine actuellement en plein développement. Dans plus de 90% des cas d'insuffisance terminale nécessitant la pose d'une assistance, une assistance ventriculaire gauche seule est suffisante. [41] Le développement des *left ventricular assist devices* (LVADs) s'est fait en plusieurs étapes, représentées par différentes catégories de pompes. Au prix d'investissements souvent considérables, de nombreuses voies sont explorées, résultant actuellement en une série de produits prometteurs en développement ou en essai clinique. A noter que des assistance biventriculaires (BiVAD) existent également, souvent comme système modulaire pouvant être branché comme assistance gauche, droite ou biventriculaire.

La première génération des LVADs comprend les pompes pneumatiques, dans lesquelles le sang est propulsé par la compression d'un réservoir dont les conduits sont pourvus de valves,

assurant un flux unidirectionnel pulsatile. La compression du réservoir peut être actionnée de façon pneumatique ou électrique. Les difficultés rencontrées sont liées à l'encombrement du système, au risque infectieux que représentent les canules transcutanées, ainsi qu'au risque élevé de thromboembolisme. L'anticoagulation nécessaire en raison de la thrombogénicité du matériel implique également un risque hémorragique. Des modèles implantables existent désormais, mais la nécessité de ports transcutanés subsiste jusqu'à la généralisation des procédés de transduction percutanée d'énergie. Ces pompes de la première génération présentent l'avantage d'une meilleure expérience clinique et technique. Des durées d'assistance jusqu'à 4 ans ont été reportées. [42]

Autre catégorie, les pompes rotatives, qui contiennent un rotor capable d'accélérer le sang à travers un chenal. Leur architecture peut être soit centrifuge, le chenal se situant alors en périphérie d'une chambre d'accélération, soit axiale. Actuellement en tests cliniques, les nouvelles pompes à flux axial peuvent produire chez l'animal des débits atteignant 8 litres sans hémolyse significative. [43] Leur miniaturisation facilite leur implantation. De plus, les connexions externes peuvent être réduites à un seul port, voire supprimées grâce à l'utilisation de la transduction percutanée d'énergie. La prochaine génération de ces pompes intègre un système magnétique de suspension du rotor, limitant encore le degré d'hémolyse. Le débit peut être réglé en ajustant la vitesse de révolution du rotor, actuellement par le centre implanteur, mais à terme par le patient en fonction de son activité. Toutefois, le flux assuré par ces pompes n'est pas physiologique puisque continu, voire à faible pulsatilité. Les effets à moyen et long terme sur l'organisme du flux continu sont en cours d'étude.

Enfin, le rêve de mettre au point un cœur artificiel se rapproche de la réalité, avec des produits remplaçant complètement les cavités cardiaques. Ces cœurs artificiels s'adressent dans un premier temps aux patients inéligibles pour une transplantation et nécessitant une assistance biventriculaire, particulièrement en présence d'arythmies malignes, d'une communication interventriculaire, d'une valve aortique prothétique ou d'autres facteurs limitant l'emploi des LVADs. Ainsi, une série de sept cas a été publiée pour l'AbioCor. [44]

Actuellement, l'indication principale des LVADs, et la première reconnue par la *Food and Drug Administration*, est le pont à la transplantation (*bridge to transplant*). Cette indication correspond à 90% des implants dans le registre Novacor. [45] L'utilisation des LVADs permet de gérer avec une mortalité et une morbidité diminuées l'attente sur liste de transplantation dans l'insuffisance cardiaque terminale. Ainsi, une étude multicentrique

prospective portant sur un collectif de 280 cas ayant reçu une assistance 'HeartMate' dans l'indication 'pont à la transplantation' fait état de 67% de survie à la transplantation. 4% supplémentaires ont pu être finalement sevrés sans transplantation. [46] La durée d'assistance moyenne était dans cette étude de 105 jours. Ce gain est appréciable dans le contexte actuel de pénurie d'organes. A titre de comparaison, le temps d'attente moyen en Suisse pour une transplantation cardiaque était sur la période 1998-2001 de 126 jours. [47]

Suite aux progrès réalisés, un autre type d'utilisation émerge, l'utilisation transitoire d'une assistance sans relais par transplantation (*bridge to recovery*). L'insuffisance cardiaque terminale doit donc dans ce cas être au moins partiellement réversible. Les myocardites sont un bon exemple d'indication, mais un exemple rare.

L'utilisation temporaire d'un LVAD pourrait cependant devenir plus fréquente au vu du concept d'inversion du remodeling. De récents travaux mettent en effet en évidence l'effet bénéfique de la mise au repos du ventricule gauche. Cette mise au repos n'était autrefois possible que par l'élimination de toute activité physique, mesure globalement délétère pour l'organisme. L'avènement des assistances ventriculaires permet une réduction importante de la charge ventriculaire tout en conservant parallèlement l'activité physique. Il a été ainsi démontré qu'en cours d'assistance, la dilatation ventriculaire gauche régresse [48], de même que l'hypertrophie myocytaire [49]. Parallèlement, les altérations neuro-endocriniennes associées à l'insuffisance cardiaque régressent.

Enfin, les progrès technologiques laissent envisager la disponibilité future de dispositifs implantables à long terme chez les patients victimes d'insuffisance cardiaque terminale, au même titre que sont implantés actuellement pacemakers et défibrillateurs (*destination therapy*). L'étude REMATCH montre que l'utilisation d'une pompe à flux pulsatile classique dans cette indication permet déjà un gain en termes de survie de 48% (aire sous la courbe) à 2 ans par rapport au traitement médical maximal. [50]

La stimulation multisite (resynchronisation)

L'insuffisance cardiaque est associée à des anomalies de la conduction. A l'électrocardiogramme, le prototype de ces anomalies de conduction est la présence d'un bloc de branche gauche. Ainsi, un bloc de branche gauche avec complexe QRS supérieur à 120ms est présent chez 25% des insuffisants cardiaques en classe III ou IV de la NYHA. [51] La présence d'une telle anomalie de la conduction a été associée par des études d'imagerie à un

retard de la contraction ventriculaire gauche par rapport à la droite, avec diminution de la fonction ventriculaire gauche. L'on observe un mouvement anormal du septum, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et une diminution du temps de remplissage diastolique. [52] Le but de la stimulation multisite est de resynchroniser la contraction ventriculaire afin d'en améliorer l'efficacité. En cas d'insuffisance mitrale par dysfonction de l'appareil sous-valvulaire, une telle resynchronisation peut aussi participer à la correction de l'insuffisance. De plus, le temps de remplissage diastolique est optimisé.

Cette technique implique une stimulation ventriculaire gauche directe, classiquement associée à une stimulation ventriculaire droite, d'où le terme de stimulation biventriculaire ou stimulation multisite. La mise en place d'une électrode au niveau ventriculaire gauche représente une difficulté technique. L'abord épicaudique est une option mais s'avère invasif, nécessitant une anesthésie générale, ce chez des patients au risque anesthésique élevé. L'abord transseptal a été investigué, mais s'avère grevé de complications associées soit au geste lui-même, soit à la présence d'une électrode dans la cavité ventriculaire gauche, complications d'ordre thrombo-embolique et en particulier neurologique. [53] Ce même type de complications s'applique à l'abord artériel direct, impliquant lui aussi la présence d'une sonde intraventriculaire gauche. Dès lors, l'approche de choix, retenue dans les grandes études, est l'implantation d'une sonde endoveineuse au niveau du réseau veineux coronarien gauche, via le sinus coronaire. Dans les cas ne permettant pas cette approche, habituellement pour des raisons anatomiques, la pose d'une sonde épicaudique gauche est possible par thoracoscopie, comme le montre une petite série de chirurgie robotisée. [54]

Dans une étude randomisée d'envergure conduite en double aveugle (MIRACLE), la resynchronisation par pacemaker biventriculaire a montré une amélioration statistiquement significative au niveau fonctionnel (test de marche de 6 minutes, classe NYHA) et au niveau de la fraction d'éjection (+4.6%). [55] Sur 6 mois de suivi, la nécessité de recourir à une hospitalisation a été réduite de 15 à 8%, et celle d'un traitement médicamenteux intraveineux de 15 à 7% ($p < 0.05$). Ces résultats ont été globalement reconduits lors de l'implantation de dispositifs combinant la stimulation multisite à la capacité de défibrillation (MIRACLE-ICD). [56] Dans cette étude, le défibrillateur était activé dans les deux groupes, s'agissant uniquement de patients avec antécédents de tachyarythmie maligne (prophylaxie secondaire). Chez de tels patients, il n'est en effet plus éthiquement justifiable d'inactiver la fonction de défibrillation. Malgré l'impact positif de la resynchronisation sur la morbidité, ces études n'ont pas démontré de réduction statistiquement significative de la mortalité.

La récente étude COMPANION est la plus importante à ce jour avec 1520 patients. [57] Les patients inclus étaient en classe NYHA III ou IV, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 35%, un intervalle PR > 150ms et un QRS > 120 ms. La randomisation s'est effectuée entre trois groupes : resynchronisation, resynchronisation avec défibrillateur, et absence de dispositif. Malgré son effectif, cette étude n'a pu montrer entre le groupe resynchronisation et le groupe contrôle qu'une tendance à la réduction de la mortalité globale. En effet, cette réduction de 24% reste de peu en deçà du seuil de la signification statistique (IC 0.5-1.02). La combinaison de ces données en méta-analyse avec les données des études précédentes permet cependant de franchir modestement ce seuil, pour ceux que cela convainc davantage (IC 0.56-0.97). [58] Il faut dans l'interprétation de ces résultats tenir compte du fait que l'étude COMPANION a été interrompue avant son terme, ce qui a donc réduit sa puissance statistique. L'arrêt de l'étude a été motivé par l'importante réduction de mortalité (40%) dans le groupe resynchronisation avec défibrillateur par rapport au groupe contrôle, rendant éthiquement inacceptable la randomisation en groupe contrôle. Enfin, les résultats de l'étude CARE-HF, randomisant 800 patients entre resynchronisation et groupe contrôle, sont attendus. [59]

En conclusion, la resynchronisation apporte chez des patients bien sélectionnés un bénéfice fonctionnel, et semble réduire la mortalité globale. D'autre part, la combinaison de la resynchronisation au défibrillateur implantable a un impact significatif sur la mortalité globale. [57] Les critères d'inclusion retenus dans les principales études ont orienté les recommandations actuelles en matière de resynchronisation. La stimulation biventriculaire est ainsi recommandée pour les patients en rythme sinusal et en classe III ou IV de la NYHA sous traitement médical optimal avec une altération sévère de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (<35%), un délai de conduction interventriculaire reflété par une prolongation du QRS au-delà de 130ms, et un diamètre télodiastolique du ventricule gauche supérieur à 55mm. [60] Une bonne sélection est primordiale, puisque parmi les patients dont la désynchronisation est diagnostiquée sur la base de critères électrocardiographiques seulement, 30% ne répondent pas à la resynchronisation. [55] Afin de mieux encore identifier les patients répondeurs, l'étude directe de la désynchronisation ventriculaire par résonance magnétique ou échographie-doppler tissulaire est prometteuse.

Les défibrillateurs implantables

Les défibrillateurs implantables sont des dispositifs dont l'aspect et le mode d'insertion se rapprochent de ceux des pacemakers. Ils interviennent en cas de tachyarythmie maligne, permettant d'obtenir par *overdrive* ou choc une cardioversion dès les premières secondes du déclenchement de l'arythmie. Dans l'insuffisance cardiaque terminale, les défibrillateurs implantables sont considérés comme la meilleure prophylaxie de la mort subite sur tachyarythmie maligne.

Prophylaxie secondaire

Les patients dont le risque de mort subite sur tachyarythmie maligne est le plus élevé sont ceux ayant survécu à un premier épisode, en l'absence de facteur déclenchant réversible. [61] Il s'agit donc de l'indication la plus reconnue au défibrillateur implantable. L'on parle alors de prophylaxie secondaire. Les études réalisées s'accordent sur une tendance à la diminution de la mortalité par la mise en place d'un défibrillateur en prophylaxie secondaire versus traitement médical seul, mais seule l'étude AVID [62], à la puissance supérieure aux autres, parvient à le démontrer de manière statistiquement significative. A noter que ces études comportaient entre 73 et 81 % de patients porteurs d'une cardiomyopathie ischémique. Leurs principales caractéristiques sont reprises dans la table 6.

Etude	CASH	AVID	CIDS
Nombre de patients	288	1016	659
Suivi moyen [mois]	57	18	36
FEVG moyenne [%]	46	31	33
Réduction de mortalité à 1 an [%]	42	39	15.2
Réduction de mortalité globale [%]	23	38	20

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

CASH : Cardiac Arrest Study Hamburg [63]

AVID : Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator [62]

CIDS : Canadian Implantable Defibrillator Study [64]

Prophylaxie primaire

L'indication au défibrillateur dans l'insuffisance cardiaque terminale en l'absence d'événement préalable, à savoir en prophylaxie primaire, est plus difficile à poser. Plusieurs études ont été effectuées sur la question. L'enjeu est de taille, puisque comme mentionné précédemment, la mortalité annuelle par mort subite chez les patients en classe NYHA III ou IV est de l'ordre de 14%. [5] Cependant, la mise en place d'un défibrillateur est un geste invasif, le matériel implanté est coûteux, et surtout n'est pas utile chez tous les patients. Dès

lors, il convient de déterminer les sous-groupes de patients pour lesquels il existe un réel effet bénéfique sur la mortalité. Les facteurs de risque généralement reconnus sont l'altération particulièrement sévère de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la présence à l'ECG d'une prolongation du QRS au-delà de 120ms (voire 150ms), et dans les cas de cardiomyopathie ischémique la possibilité d'induire des tachyarythmies ventriculaires soutenues à l'étude électrophysiologique. Ces facteurs de risque ont façonné les critères d'inclusion des études. L'étude MUSTT s'adresse aux patients présentant une cardiopathie ischémique (fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40%) avec tachycardie ventriculaire non soutenue asymptomatique, chez lesquels une tachycardie ventriculaire soutenue peut être induite à l'électrophysiologie. [65] Chez ces patients, la mise en place d'un défibrillateur permet de réduire la mortalité par arythmie et la mortalité globale versus traitement médical ou absence de traitement ($p < 0.001$). MADIT, une autre étude dont les critères d'inclusion étaient similaires, met aussi en évidence une réduction significative de la mortalité globale (défibrillateur versus traitement médicamenteux), avec un risque relatif de 0.46 ($p = 0.009$). [66] Ces résultats ont élargi les indications au défibrillateur, mais impliquent une étude électrophysiologique. Dès lors, l'étude MADIT II est particulièrement intéressante, puisqu'elle démontre un effet bénéfique du défibrillateur sur la mortalité chez les patients ayant présenté un infarctus et dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est égale ou inférieure à 30%, sans autres investigations rythmiques. [67] Pour un suivi moyen de 20 mois, la réduction de la mortalité globale est de 31% dans le groupe défibrillateur par rapport au groupe traitement médical optimal seul ($p = 0.016$). Cette étude confère au défibrillateur une réelle place en prophylaxie primaire dans la cardiopathie ischémique sévère. Sur la base de cette étude, le défibrillateur implantable en prophylaxie primaire bénéficie actuellement d'une recommandation de stade IIa dans la cardiopathie ischémique non accessible à la revascularisation avec fraction d'éjection inférieure ou égale à 30%. [60]

Dans les cardiopathies non-ischémiques, à savoir principalement la cardiopathie dilatée, le niveau d'évidence est moins élevé pour une réduction de la mortalité par l'implantation d'un défibrillateur en prophylaxie primaire. L'étude DEFINITE, dont les résultats ont récemment été publiés, étudie précisément l'impact sur la mortalité de la pose d'un défibrillateur dans la cardiopathie non-ischémique (fraction d'éjection de 35% au maximum) avec épisodes de tachycardie ventriculaire non soutenue. [68] Par rapport au groupe sans dispositif, le groupe défibrillateur présente une réduction de la mortalité par mort subite, mais la réduction de la mortalité globale n'est pas statistiquement significative.

L'étude COMPANION, conduite chez des patients présentant une cardiomyopathie dilatée, a démontré comme mentionné précédemment une claire réduction de la mortalité dans le groupe resynchronisation avec défibrillateur par rapport à l'absence des deux dispositifs, ce chez les patients en classe III ou IV de la NYHA avec une altération sévère de la fraction d'éjection ventriculaire gauche présentant des critères ECG de désynchronisation. [57] Ainsi, le sous-groupe de patients répondant à ces critères d'inclusion bénéficie de cette approche combinée défibrillation-resynchronisation.

Les résultats préliminaires attendus de l'étude SCD-HeFT ont été communiqués au congrès 2004 de l'*American College of Cardiology* [69,70]. Les patients inclus étaient en classe II ou III de la NYHA avec fraction d'éjection maximale de 35% et traitement médical optimal. 51% avaient une cardiomyopathie ischémique et 49% une cardiomyopathie dilatée. 2521 patients ont été randomisés en trois groupes: amiodarone, défibrillateur et contrôle. L'amiodarone n'est pas supérieure au placebo. La mortalité globale est réduite de façon statistiquement significative dans le groupe défibrillateur par rapport au groupe contrôle, et ce pour l'ensemble des patients mais aussi dans chacun des deux sous-groupes, à savoir la cardiopathie ischémique et -pour la première fois- la cardiomyopathie dilatée. Cette étude devrait donner lieu à une révision des recommandations sur la pose de défibrillateurs en faveur d'une plus grande intégration de la cardiomyopathie dilatée en prophylaxie primaire.

Les défibrillateurs implantables comme pont à la transplantation

Au vu de l'allongement des listes d'attente de transplantation, la mortalité en liste est un sujet préoccupant. La base de donnée de l'UNOS permet de chiffrer aux Etats Unis le taux de mortalité en liste à 15 % patients-années pour l'années 2001. [71] Des données de méta-analyse permettent d'attribuer 32% de cette mortalité à une mort subite. [72] Les études réalisées concernant l'implantation d'un défibrillateur en liste d'attente de transplantation ne concernent que la prophylaxie secondaire, cas dans lequel le défibrillateur semble clairement indiqué au vu des résultats obtenus [73]. Pour ce qui est de la prophylaxie primaire, il semble raisonnable d'appliquer les critères généralement reconnus dans cette indication, indépendamment de la mise en liste.

La transplantation cellulaire

La transplantation cellulaire est une technique en développement, particulièrement prometteuse. Afin de mieux appréhender ce concept, il faut considérer l'insuffisance cardiaque comme la conséquence d'une déplétion en muscle cardiaque fonctionnel, résultat de la mort cardiomyocytaire. La transplantation cellulaire vise à restaurer le capital cellulaire musculaire cardiaque, afin d'en restaurer la fonction.

Plusieurs types cellulaires sont utilisés en recherche afin de repeupler les zones de nécrose cardiomyocytaire. On distingue ainsi premièrement les myoblastes squelettiques autologues obtenus par préparation d'une biopsie de muscle squelettique, deuxièmement les cellules-souches mésenchymateuses autologues obtenues via un prélèvement de moelle osseuse, voire de sang circulant, et troisièmement les cellules souches embryonnaires, en allogreffe.

Les myoblastes squelettiques

Les myoblastes sont les cellules impliquées dans la régénération du muscle squelettique, et sont prélevés par biopsie musculaire. Leur multiplication *in vitro* est relativement aisée. Injectés dans le myocarde ischémique, les myoblastes forment un tissu contractile [74] et améliorent la fraction d'éjection. [75] De plus, bien qu'une faible proportion de cellules survive après transplantation, la relation entre le nombre de cellules transplantées et l'efficacité a été établie. [76] Le mécanisme impliqué dans le couplage cellulaire n'est pas élucidé, mais pourrait faire intervenir un type passif de contraction, en réponse à l'étirement. [77] Enfin, en raison de cas reportés d'arythmies ventriculaires malignes, la plupart des implantations chez l'homme se font conjointement à la mise en place d'un défibrillateur. De nouvelles études contrôlées, en cours, devraient permettre de clarifier la relation entre de tels événements arythmiques et la transplantation cellulaire, relation difficile à établir chez des patients déjà à haut risque de tels événement en raison de leur pathologie cardiaque.

Les cellules souches mésenchymateuses de la moelle

Les cellules souches mésenchymateuses autogéniques prélevées au niveau de la moelle sont le type cellulaire le plus investigué actuellement, puisque très prometteur depuis leur première utilisation dans un modèle d'infarctus chez la souris. [78] Dans une étude chez l'homme recensant 10 patients traités, ces cellules ont été injectées par voie intra-coronarienne au décours de l'angioplastie percutanée dans un contexte d'infarctus aigu. [79] Par rapport au

groupe contrôle n'ayant bénéficié que d'une dilatation, la zone infarctée visualisée par ventriculographie était significativement réduite à 3 mois. De même, la vitesse de mouvement de la paroi infarctée à 3 mois était significativement plus élevée dans le groupe traité. L'amélioration de la fraction d'éjection n'était cependant pas significative. Des résultats similaires sont reportés avec l'utilisation de cellules souches circulantes isolées sur un prélèvement périphérique de sang, rendant moins invasif le prélèvement. [80]

Ce type cellulaire a également été testé dans l'insuffisance cardiaque chronique, par injection directe par cathétérisme dans le myocarde ischémique chez un groupe de 14 patients. [81] A 4 mois, la fraction d'éjection moyenne a été améliorée de façon significative (passant de 20% à 29%, $p=0.0003$). Cette amélioration est retrouvée au niveau segmentaire, pour les segments traités.

Au vu des résultats obtenus avec les myoblastes squelettiques et avec les cellules souches, une comparaison directe des deux types cellulaires a été effectuée chez l'animal. [82] Les résultats montrent une amélioration significative des paramètres d'éjection par rapport à un troisième groupe contrôle, sans différence significative entre les deux types cellulaires. A l'examen histologique des régions injectées, les myoblastes ont évolué en myotubes ou cellules musculaires, tandis que les cellules souches se sont différenciées en direction d'un phénotype myogénique.

Les cellules souches embryonnaires

Ce type de cellules semble très prometteur également, étant donné son potentiel de différenciation. Il est en effet possible d'obtenir chez l'animal à partir de ces cellules un tissu contractile organisé, relié par des *gap junctions* et stimulant sa propre vascularisation. [83] Le potentiel de différenciation est maximal, mais cet avantage peut devenir un inconvénient en l'absence de contrôle suffisant de cette différenciation. De plus, les cardiomyocytes ainsi obtenus présentent des caractéristiques arythmogènes, incitant à la prudence. [84] Chez l'homme, les travaux sont à l'heure actuelle limités par les restrictions éthiques et légales liées à l'expérimentation sur les cellules souches embryonnaires.

DEUXIEME PARTIE

REORGANISATION DE LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE À GENEVE, 1998-2001

Raisons d'une restructuration

Le domaine de la transplantation en général, et de la transplantation cardiaque en particulier, comprend bon nombre de spécificités justifiant une approche spécialisée et adaptée. C'est de cette constatation qu'est née la restructuration de 1998, visant à mieux respecter ces spécificités.

Tout d'abord, la transplantation, entreprise médico-chirurgicale d'envergure, est de par sa complexité avant tout une activité multidisciplinaire. Cette complémentarité indispensable entre les différents intervenants transparait tout au long de la prise en charge. Il en résulte une nécessité particulière de coordination.

Autre spécificité, l'aspect crucial du suivi pour pouvoir attendre de la transplantation les résultats escomptés. Le greffé cardiaque, bien que souvent asymptomatique, doit s'astreindre à un suivi évoquant celui des maladies chroniques, ce afin d'assurer le meilleur équilibre entre le risque de rejet d'un côté, et de l'autre le traitement immunosuppresseur et ses complications. Ce suivi est d'autant plus important que l'enjeu est vital, et ce à long terme comme pour nombre d'affections chroniques, mais aussi à court et moyen terme. Dès lors, la qualité de la relation entre le patient greffé et l'équipe médicale responsable du suivi est déterminante.

La transplantation se heurte également à la pénurie d'organes, posant en termes éthiques un problème d'équité dans l'allocation des ressources. Cette pénurie est un facteur influençant nombre de décisions en matière de transplantation, comme ses indications, ou encore les exigences de qualité pour les organes transplantés.

Ainsi, il apparaît qu'à partir du moment où la transplantation cardiaque s'éloigne du cas par cas pour devenir un programme complet de traitement de l'insuffisance cardiaque terminale, ses différentes spécificités nécessitent une infrastructure et une organisation propres. Le législateur l'a bien compris, lui qui a dressé pour la transplantation un cadre légal spécifique. C'est dans le contexte de cette réflexion qu'a vu le jour la restructuration effectuée à Genève dès 1998.

Les différentes phases de la prise en charge

En préambule à la présentation de la réorganisation, les différentes phases de la prise en charge du transplanté cardiaque sont brièvement abordées. La transplantation cardiaque est un traitement dont le geste chirurgical n'est pas un aboutissement en soi, mais plutôt le point de repère central d'un suivi médical rapproché. La prise en charge du patient peut être divisée en plusieurs étapes, à savoir le bilan pré-greffe et le suivi pré-greffe, la phase aiguë comprenant le geste chirurgical et l'hospitalisation initiale, et le suivi post-greffe. Le bon déroulement de chacune de ces phases est crucial pour l'obtention des résultats attendus.

Le bilan pré-greffe permet de poser l'indication à une transplantation, en l'absence de contre-indication. C'est au terme de ce bilan et sur la base de l'information récoltée qu'est prise la décision de la mise en liste d'attente de transplantation. Cette décision est prise au terme d'une discussion multidisciplinaire, afin de tenir compte de la diversité des facteurs à intégrer.

Le suivi pré-greffe est la phase dans laquelle entre le patient inscrit sur liste d'attente de transplantation. En raison de la pénurie d'organes, cette attente peut être longue, atteignant en moyenne 126 jours en Suisse sur la période 1998-2001. [47] Le délai est également fonction de critères de compatibilité morphologiques, en particulier du poids. Le nombre croissant de décès en liste est le malheureux reflet de cette attente. Le but de cette période est de maintenir le patient dans le meilleur état général possible, afin d'aborder la phase aiguë dans les meilleures conditions. Ainsi, au-delà du contrôle de l'insuffisance cardiaque, des mesures préventives sont prises, pour optimiser par exemple la minéralisation osseuse ou l'état nutritionnel. La disponibilité d'un greffon peut mettre un terme à l'attente à tout moment, et de façon imprévisible. Dès lors, le patient doit pouvoir être joint puis transporté sur le lieu de transplantation en tout temps, dans les plus brefs délais.

La phase aiguë correspond à l'hospitalisation entourant le geste chirurgical. Cette intervention est caractérisée par une grande nécessité de coordination. Coordination entre le prélèvement d'organe et la greffe, et coordination entre les différents intervenants, ce 24h sur 24. Afin de ne pas compromettre l'ensemble du traitement, cette organisation doit être sans faille, et ce malgré le caractère imprévisible de l'urgence. Un poste à part entière est né de cette exigence, celui de coordinateur de transplantation. Après la chirurgie, la prise en charge est multidisciplinaire, avant tout gérée par l'équipe de transplantation, en collaboration dans un premier temps avec les médecins intensivistes.

Le suivi post-greffe s'apparente à celui des maladies chroniques, avec un degré d'exigence particulièrement élevé, le pronostic vital à court, moyen et long terme étant régulièrement remis en jeu. L'une des difficultés consiste en l'obtention d'une observance thérapeutique sans faille chez des patients souvent asymptomatiques. Dans ce contexte, la qualité de la relation médecin-malade est primordiale. Or un des garants de cette qualité est la stabilité de la relation. Malheureusement, les structures hospitalières universitaires, seules à pouvoir assumer un programme de transplantation, se prêtent peu à la réalisation d'un suivi ambulatoire stable. Il s'agit là d'un des points sur lesquels porte la restructuration de 1998.

Méthodes

La table 7 expose les principales mesures prises depuis 1998 dans le cadre de la restructuration de l'activité de transplantation cardiaque. Ces mesures sont ensuite reprises dans le texte.

Table 7 : Mesures prises dans le cadre de la restructuration
Engagement d'un cardiologue spécialisé en transplantation cardiaque
Création d'une unité spécifique, l'Unité Greffe
Restructuration du suivi ambulatoire
Renforcement de l'activité des coordinatrices de transplantation
Standardisation des bilans pré- et post-greffe
Création d'une base de données
Institution d'un colloque multidisciplinaire de mise en liste
Rédaction d'un rapport annuel
Définition et introduction de stratégies standardisées de prévention et de réponse aux problèmes courants (<i>guidelines</i>)

Première mesure, l'engagement par la clinique de chirurgie cardio-vasculaire d'un cardiologue spécialisé en transplantation, en la personne du Dr B. Schnetzler. Sa formation spécifique en transplantation cardiaque, complémentaire à sa formation complète de cardiologue, constitue un apport considérable à la qualité du suivi des patients. Ses activités auprès des patients greffés sont multiples, durant les différentes phases de la prise en charge. Il assure en collaboration avec le Dr G Khatchatourov, chirurgien cardio-vasculaire, la consultation hebdomadaire de suivi des patients pré et post transplantation. Son taux d'activité dans le service est de 40%, d'où une présence de deux jours par semaine. Il est néanmoins sollicité quasi-quotidiennement, que ce soit par ses collègues ou par les patients eux-mêmes. Il entretient par ailleurs des relations à l'échelle internationale, principalement avec le centre parisien dont il était collaborateur durant 2 ans, permettant de bénéficier dans certaines situations particulières de l'expertise d'un centre de grande expérience en matière de transplantation cardiaque.

La deuxième mesure s'intègre dans un cadre départemental, et concerne donc l'ensemble des transplantations d'organe à Genève. Il s'agit de la création d'une unité spécifique, l'Unité Greffe ou 0-AL. Cette unité comporte 11 lits ainsi qu'une grande salle de traitement ambulatoire, et représente un cadre pour la prise en charge des greffés. Elle a été pensée pour la greffe dès sa conception, comme en témoignent son architecture et son équipement. L'application des mesures d'isolement, souvent nécessaires chez les patients immunodéprimés, est par exemple facilitée par la disposition de chambres individuelles, présentant des surfaces aisément désinfectables, avec sas individuel. Le personnel infirmier de l'unité acquiert les notions spécifiques à la prise en charge de ce type de patients, et une meilleure continuité peut être assurée dans le suivi de la relation humaine entre l'équipe et les patients.

La consultation ambulatoire hebdomadaire de suivi se déroule dans le cadre de cette unité greffe. Le matin, les tests paracliniques de routine nécessaires sont effectués par l'équipe infirmière spécialisée (prélèvements de sang et d'urine, ECG) et le cas échéant les patients sont accompagnés dans d'autres services pour y suivre un examen spécialisé (p. ex. échographie cardiaque, minéralométrie, biopsie cardiaque, test au thallium, radiographie du thorax). Par la suite, en fin de matinée ou durant l'après-midi, les patients sont vus en consultation par le Dr B. Schnetzler ou le Dr G. Khatchatourov. Ces consultations se déroulent en présence de l'infirmière responsable du patient et de la coordinatrice de transplantation. De cette façon, les différents ajustements thérapeutiques et l'organisation du suivi à venir sont directement effectués, et l'information partagée en plus d'être consignée dans le dossier du patient.

Il s'est tenu en 2001 261 consultations, dont 231 post-greffe et 30 pré-greffe. Cela représente 27% de l'activité de consultation ambulatoire de l'unité greffe. 291 prises de sang ont été effectuées en ambulatoire, à savoir 24% des examens ambulatoires dans le cadre de l'unité. Le taux d'occupation des lits d'hospitalisation par des transplantés cardiaques est plus faible, de l'ordre de 8% des nuitées de l'unité greffe.

L'unité sert aussi de base à la coordination, puisqu'elle comprend le bureau des coordinatrices de transplantation. Elle abrite également les dossiers des greffés, permettant un accès facilité à l'information, ce à toute heure du jour ou de la nuit.

La création du statut de coordinatrice de transplantation est une autre mesure prise en faveur de la greffe. Depuis la création du premier poste en 1992, le cahier des charges, l'organisation et l'effectif ont été revus. Actuellement, il existe à Genève 3,5 postes de coordinatrice en activité. La nécessité d'une coordination sans faille a déjà été évoquée, et se retrouve dans les différentes phases de la prise en charge. Tout d'abord lors du bilan pré-greffe, pour la programmation logique de l'imposante liste d'examen et de consultations nécessaires. A cet égard, la teneur du bilan a été standardisée [table 8], bien que restant adaptable en fonction des exigences spécifiques de chaque cas. Ensuite, une coordinatrice est indispensable lors du geste chirurgical, pour assurer la présence de chacun, et notamment du patient, au bon moment, puis pour veiller à la coordination entre les équipes chirurgicales prélevant et greffant. Enfin, plus tard, pour assurer la bonne programmation du suivi et représenter pour le patient une personne de contact. Le poste de coordinatrice s'adresse à toute l'activité de transplantation et dépasse donc le cadre de la transplantation cardiaque.

Table 8 : Eléments du bilan pré-greffe	
Imagerie et épreuves fonctionnelles	
Radiographies	<i>Colonne dorso-lombaire, bassin, thorax, sinus, orthopantomogramme</i>
Echographies	<i>Cardiaque, abdominale, echo-doppler carotido-vertébral</i>
Scanner (optionnel)	<i>Thoraco-abdominal</i>
Endoscopies digestives (au-delà de 50 ans)	<i>Oeso-gastro-duodéoscopie, colonoscopie</i>
Cathétérisme	<i>Droit + test de réversibilité si hypertension artérielle pulmonaire, gauche, coronarographie</i>
Rythmologie	<i>Electrocardiogramme, Examen Holter</i>
Densitométrie	<i>Osseuse</i>
Scintigraphie	<i>Pulmonaire, fonction rénale par double décroissance</i>
Tests d'effort	<i>Pneumologique avec détermination de la VO₂max, cardiologique</i>
Autres	<i>Electroencéphalogramme, fonctions pulmonaires, profil tensionnel de 24 h</i>
Avis spécialisés / consultations	
Angiologique	Immunologique
Anesthésiologique	Maladies osseuses
Dentaire	Néphrologique
Dermatologique	Neurologique
Diabétologique	ORL
Diététique	Psychiatrique
Examens sanguins	
Hématologie	<i>Formule sanguine complète, vitesse de sédimentation, groupe, recherche d'agglutinines froides et d'anticorps irréguliers, frottis sanguin</i>
Hémostase	<i>Temps de Quick, PTT, fibrinogène</i>
Chimie	<i>Sodium, potassium, urée, créatinine, protéines, chlore, calcium, phosphates, CO₂, magnésium, urates, CK, LDH, ASAT, ALAT, phosphatase alcaline, aldolase, bilirubine totale/conjuguée, gamma GT, CRP, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, fer sérique, transferrine, capacité de fixation électrophorèse des protéines, ultracentrifugation des lipoprotéines, lipoprotéine(a), C-peptide, hémoglobine glyquée (HbA1C), hyperglycémie provoquée (+/- profil glycémique de 24h), Ostéocalcine, ferritine, PTH, 25-hydroxycholecalciférol</i>

Immunologie	<i>Immunoélectrophorèse des protéines, anticorps lymphocytotoxiques</i>
Sérologies / virologie	<i>CMV (IgG, IgM), EBV (IgG, IgM), Toxoplasmose (IgG, IgM), HSV, HIV avec Ag p24, HAV, HBV (HBsAg, HBcAg, Anti-HBs), HCV, VZV ; VDRL</i>
Marqueurs tumoraux	<i>Bêta2-microglobuline, CEA, PSA</i>
Examens urinaires	
Bilan urinaire	<i>Sédiment urinaire, culture urinaire, spot urinaire (sodium, calcium, phosphate, créatinine, deoxyypyridinoline), récoltes des urines de 24h avec électrolytes, créatinine, protéines</i>
Autres	
Dépistage de la tuberculose	<i>Test à la tuberculine</i>
Vaccinations	<i>HBV, pneumocoque</i>

Autre produit de la restructuration, la mise en place depuis 1998 d'une base de données spécifique, rendant plus facilement analysable l'expérience de notre centre, et complétant les courbes de survie tenues auparavant. Afin de se présenter en option scientifiquement valide, la transplantation doit être un traitement bien défini, aux résultats connus et reproductibles. La base de données constitue un outil consignait nombre de paramètres clés de la prise en charge et de l'évolution de chaque patient. Cet outil permet également de mieux analyser l'impact sur la prise en charge des mesures prises en 1998. Cette base de donnée est ainsi la source des résultats présentés dans ce travail.

La tenue d'un colloque multidisciplinaire de mise en liste permet d'intégrer les différents acteurs de la transplantation à la décision de mise en liste et de réunir les compétences nécessaires à la bonne appréciation d'une question aussi multifactorielle.

La rédaction d'un rapport annuel permet de dresser annuellement un bilan de l'expérience dans sa globalité, et d'en faire bénéficier les différents intervenants. La transparence s'en trouve améliorée. La relation de confiance sur laquelle repose la collaboration avec le réseau de soins externe et l'équipe de transplantation est également entretenue, le rapport étant par exemple diffusé aux cardiologues privés installés à Genève.

Un autre acquis dans le cadre de la restructuration est le développement de stratégies standardisées de prévention et de réponse aux problèmes courants. Edictées sur la base de discussions multidisciplinaires et des méthodes validées par les grands centres de transplantation de par le monde, ces attitudes permettent de mieux cadrer la prise en charge et le suivi des patients greffés. Elles ne s'érigent toutefois pas en directives inamovibles, laissant au médecin la possibilité de s'adapter au caractère unique de chaque patient. Ces stratégies sont reprises dans le chapitre suivant.

Stratégies spécifiques de prévention et de réponse aux problèmes courants

Prophylaxie du rejet – Protocoles d'immunosuppression

La démarche diagnostique du rejet repose sur trois piliers : la clinique, l'échographie et la biopsie myocardique. C'est la biopsie myocardique qui établit le diagnostic. Il s'agit d'un examen invasif puisque nécessitant un abord veineux central, mais les autres moyens diagnostiques sont nettement moins performants en termes de spécificité et de sensibilité. L'apparition de signes cliniques est en effet typiquement tardive. L'échocardiographie transthoracique reste à l'heure actuelle le meilleur des examens non invasifs, permettant de diminuer la fréquence des biopsies de contrôle dans les protocoles de suivi. Ces examens sont effectués soit en ambulatoire, en marge des consultations de suivi, soit au décours des hospitalisations pour bilan. La biopsie est pratiquée une fois par semaine durant les deux premiers mois, une fois tous les quinze jours les troisième et quatrième mois, toutes les trois semaines du cinquième au huitième mois, puis une fois par mois du huitième au douzième mois. Durant la deuxième année, la biopsie est effectuée tous les trois mois. La fréquence ainsi décrite des biopsies est également modulée en fonction du profil de rejet du patient, en resserrant le suivi en cas de rejets fréquents.

L'immunosuppression initiale était composée jusqu'en 1999 d'une triple association classique de prednisone, ciclosporine et azathioprine, complétée par une induction par globulines antilymphocytaires. Depuis 1999, le mycophénolate mofetil (MMF) est utilisé en lieu et place de l'azathioprine. La supériorité du MMF par rapport à l'azathioprine, toujours en association avec la ciclosporine A, a en effet été clairement démontrée en matière de survie à un an. [85] Le registre de l'ISHLT permet également de constater une diminution de la mortalité à 3 ans (risque relatif 0.62) et à 5 ans [1]. Le traitement d'induction est administré durant les cinq premiers jours, sous la forme de globulines antilymphocytaires polyclonales de lapin. Une induction par basiliximab (Simulect®) a été utilisée à une reprise dans le cadre d'une thrombopénie. Le cas de transplantation cœur-poumon a bénéficié d'une induction par daclizumab (Zenapax®), selon le protocole de transplantation pulmonaire. La table 9 reprend les protocoles d'immunosuppression initiale administrés depuis 1998.

Table 9 : Immunosuppression initiale, 1998-2001		(N = 26)
Induction par GAL		21 (80%)
Induction par anti IL-2R (basiliximab ou daclizumab)		2 (8%)
Absence d'induction		3 (12%)
Traitement initial : CsA / FK 506		25 / 1
Traitement initial : AZA / MMF		6 / 20
Traitement initial : Prednisone		26

GAL : globulines antilymphocytaires ; CsA : ciclosporine A (Sandimmun Neoral®) ; FK 506 : tacrolimus (Prograf®) ; AZA : azathioprine (Imurek®) ; MMF : mycophénolate mofetil (CellCept®)

Au cours du suivi et en l'absence de rejets à répétition (au maximum trois épisodes sur deux ans dans notre expérience), un sevrage progressif de la prednisone est tenté dès la première année après la greffe. Dans un second temps, un sevrage du mycophénolate mofetil (Cellcept®) est également tenté, permettant ainsi d'obtenir une monothérapie de ciclosporine chez certains patients. Cette stratégie ne s'applique cependant pas aux cas pour lesquels un taux abaissé de ciclosporine est visé, typiquement en cas d'insuffisance rénale. Ces patients sont eux gardés sous bithérapie.

En présence de rejet réfractaire, l'abandon de la ciclosporine au profit de l'introduction du tacrolimus (Prograf®) a été effectué chez quelques patients. Ce *switch* a également été utilisé en cas d'impossibilité à sevrer la prednisone chez des patients pour lesquels la corticothérapie était indésirable. La table 10 reprend les caractéristiques du traitement immunosuppresseur au long cours chez les patients greffés à partir de 1998.

Table 10 : Immunosuppression au long cours, 1998-2001		(N = 26)
CsA initiale		25
<i>Switch</i> CsA – FK 506		9 (6 rejets réfractaires, 1 hirsutisme, 2 sevrages prednisone)
Sevrage prednisone :		
Oui		8
Non		4
En cours		8
Inconnu / Décès		1 / 5
Moment moyen sevrage prednisone (jours)		495
Sevrage MMF		2 (1 bonne évolution, 1 douleurs abdominales)
Moment moyen du sevrage MMF (jours)		389

CsA : ciclosporine A (Sandimmun Neoral®) ; FK 506 : tacrolimus (Prograf®) ; AZA : azathioprine (Imurek®) ; MMF : mycophénolate mofetil (CellCept®)

La table 12 reprend les modalités de traitement du rejet aigu dans notre centre. La stratégie adoptée dépend principalement de critères histologiques, cliniques et échographiques. Sur le plan histologique, la classification de l'ISHLT est retenue. [table 11] [86] Sur le plan clinique, ce sont les signes d'insuffisance cardiaque qui sont recherchés. Sur le plan échographique, l'évolution de la fraction d'éjection est évaluée, une altération représentant un signe de gravité. Il s'agit cependant là d'un critère inconstant et tardif, et d'autres indices échographiques plus sensibles sont utilisés pour dépister un rejet ou en préciser l'ampleur. Ces autres indices incluent l'augmentation de la masse ventriculaire [87], ainsi que l'altération des caractéristiques du flux mitral. [88] Cependant, les performances de ces indices, dérivées de petites séries, sont controversées. [89,90] Il en résulte des tentatives d'affiner ces critères échographiques en les combinant sous forme de scores (ECHO [91]), ou d'un critère composite. Ainsi, l'index de performance myocardique (index de Tei) combine des indices de performance diastolique et systolique et semble prometteur dans cette utilisation. [92] Sa place doit cependant être encore mieux définie et son utilité confirmée par d'autres études.

Afin de déterminer la conduite à tenir face à un rejet, il faut également prendre en compte le temps écoulé depuis la transplantation, avec dans notre pratique clinique une valeur seuil définie à 6 mois. Enfin, ces attitudes peuvent être modulées en fonction d'autres facteurs encore, comme les antécédents de rejet, la présence d'une infection bactérienne ou virale, principalement d'une infection à CMV, ainsi que le sexe et l'âge du patient.

0		Absence de rejet
I	A	Infiltrat lymphocytaire focal (périvasculaire ou interstitiel) sans nécrose
	B	Infiltrat diffus mais discret, sans nécrose
II		Un seul foyer, avec infiltrat agressif focal et/ou lésions myocytaires focales
III	A	Infiltrat agressif multifocal et/ou lésions myocytaires multifocales
	B	Processus inflammatoire diffus avec nécrose
IV		Infiltrat diffus, agressif, polymorphe, ± œdème, ± hémorragie, ± vasculite, avec nécrose

ISHLT >/= 3a	Insuffisance cardiaque ou baisse de la fraction d'éjection	< 6 mois après transplantation	Traitement
-	-	-	-
-	-	+	↗ immunosuppression de base
+	-	-	Prednisone 100mg po x 5 jours et ↗ ciclosporine ou MMF
+	-	+	Méthylprednisolone 1g iv x 3 jours
+	+	-	Méthylprednisolone + GAL
-	+	+	Méthylprednisolone + GAL
+	+	+	Méthylprednisolone + GAL

MMF : mycophénolate mofetil (CellCept®) ; GAL : globulines antilymphocytaires ; ↗ : augmentation ; iv : intraveineux ; po : per os

Prophylaxie de la déminéralisation osseuse cortico-induite

La prévention de la déminéralisation cortico-induite est assurée d'une part par une supplémentation orale quotidienne en calcium et vitamine D3, et d'autre part par l'administration tous les trois mois de biphosphonates iv (Aredia®). Le suivi annuel se fait par mesure des indices de lyse osseuse et par minéralométrie, avec pour comparaison les valeurs initiales obtenues lors du bilan pré-greffe.

Contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires

Le contrôle tensionnel est assuré de façon médicamenteuse et personnalisée, sans protocole pré-établi, si ce n'est son suivi régulier à la consultation post-greffe.

L'arrêt du tabagisme est un facteur surtout discuté avant la greffe, à intégrer dans la réflexion de mise en liste. L'arrêt du tabac ou le maintien de l'abstention peuvent le cas échéant être facilités par l'intervention d'une consultation anti-tabac spécialisée, disponible dans le cadre de l'établissement hospitalier.

Dans le cadre de la réadaptation cardio-vasculaire proposée après la phase aiguë, des facteurs tels que l'activité physique ou l'alimentation sont abordés. L'activité physique y est encouragée, et son cadre délimité avec le patient. Les conseils diététiques viennent compléter le suivi habituel assuré par nos collègues nutritionnistes. Le poids est suivi à la consultation post-greffe.

Le contrôle lipidique est un objectif prioritaire, comme le suggèrent plusieurs études. Dans l'une d'entre elles, la prescription de statines versus régime seul a été étudiée de façon randomisée sur 72 patients. [93] Les résultats de cette étude sont spectaculaires, objectivant une différence de survie de près de 30% à 8 ans en faveur du groupe statine, avec une incidence de maladie chronique du greffon réduite de 30%. La prise de pravastatine a

également été étudiée durant la première année de greffe. [94] Cette étude suggère de façon intéressante un rôle immunomodulateur du traitement par statines, puisque le nombre de rejets sévères (avec compromission hémodynamique) est significativement diminué. Par ailleurs, l'étude retrouve une diminution du développement de la maladie vasculaire du greffon (mesures par ultrason intravasculaire), et une amélioration de la survie à un an. Dans notre clinique, l'implémentation d'un traitement de statines est systématique. Par ailleurs, le profil lipidique sanguin est régulièrement contrôlé au cours du suivi.

Le diabète bénéficie d'un suivi spécialisé. Son dépistage, notamment dans le cadre de la prise de corticoïdes, est assuré par le dosage régulier lors du suivi de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glyquée.

Dépistage de la maladie vasculaire du greffon

Le diagnostic précoce de maladie vasculaire du greffon est assuré par la réalisation régulière de coronarographies. Cet examen est systématique la première année, puis en cas de normalité s'effectue tous les deux ans, alors en alternance avec un examen non invasif. Les examens non invasifs utilisés sont soit la scintigraphie myocardique au thallium, soit l'échocardiographie de stress. Désormais reconnu comme référence dans les études sur la maladie vasculaire du greffon pour sa capacité d'établir un diagnostic précoce et sa valeur pronostique [95], l'ultrason intra-vasculaire (IVUS) n'est pas encore disponible en routine dans notre centre.

Prophylaxie des infections opportunistes

La prophylaxie des infections à *Pneumocystis carinii* et de la Toxoplasmose est assurée par l'administration de TMP-SMX (Bactrim®) à raison de 200/40mg par jour (un demi comprimé).

La prophylaxie des mycoses de la sphère oro-pharyngée s'effectue dans la phase aiguë par administration de Mycostatine® 1ml 4x/j per os durant le premier mois après la greffe.

L'infection CMV, infection opportuniste la plus fréquente, est définie par la présence d'une virémie CMV significative. En plus de favoriser le rejet, elle peut se compliquer d'une maladie à CMV avec dysfonction d'organe. La stratégie de prévention dépend du status CMV du donneur et du receveur, ainsi que du degré d'immunosuppression. Un traitement antiviral prophylactique est administré en cas de *mismatch*, c'est-à-dire chez un receveur CMV négatif d'un organe CMV positif, ce dès le quatorzième jour après la greffe et durant quinze jours. La

stratégie par ailleurs adoptée est une stratégie préemptive, avec surveillance par déterminations régulières de la virémie CMV. Les épisodes de virémie significative sont traités afin d'éviter l'évolution en maladie à CMV et l'effet promoteur de rejet. Le suivi est resserré lors de majoration de l'immunosuppression, particulièrement lors d'administration de globulines antilymphocytaires pour rejet aigu.

Résultats

Caractéristiques des donneurs, des receveurs et critères de sélection utilisés

Afin de pouvoir juger des résultats obtenus, la connaissance des caractéristiques des donneurs et des receveurs est nécessaire. Les greffons doivent pour être acceptés par l'équipe de transplantation remplir certains critères. Tout d'abord, le donneur doit disposer de sérologies HIV, HBV et HCV négatives, ne pas être en situation septique et ne pas présenter de néoplasie active. Par la suite, la qualité du greffon elle-même est évaluée par une échographie cardiaque, permettant d'évaluer sa fonction. Le paramètre le plus représentatif est la fraction d'éjection du ventricule gauche. Celle-ci doit être supérieure à 45%. Pour les donneurs dont l'âge est supérieur à 45 ans (50 ans pour les femmes), une coronarographie est demandée. Cet examen peut aussi être demandé chez des donneurs plus jeunes, mais présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire rendant probable chez eux la présence d'une coronaropathie. En dernier lieu, l'aspect macroscopique du greffon lors du prélèvement peut encore être apprécié par le chirurgien.

L'attribution d'un donneur à un receveur se fait d'une part selon une règle de priorité, basée sur l'urgence et pas forcément sur l'ancienneté en liste. D'autre part entrent en jeu des critères de compatibilité morphologique et le groupe sanguin. La compatibilité morphologique fait allusion au poids du receveur, qui doit être dans une proportion de +/- 20% de celui du donneur. La compatibilité du groupe sanguin, ou compatibilité ABO, est requise chez l'adulte. [96] Dans l'urgence, des transplantations 'hétérogroupe compatibles' sont acceptables (par exemple un donneur O et un receveur B ; les anti-A du sérum du receveur n'opsoniseront pas les cellules de l'organe greffé, qui n'expriment pas d'épitope A). A l'opposé, chez l'enfant en première année de vie, la transplantation hétérogroupe peut être effectuée sans compromettre les résultats. [97] Les caractéristiques des donneurs de 1998 à 2001 sont présentées dans la table 13. La table 14 reprend les différentes origines des donneurs.

Table 13 : Caractéristiques des donneurs, 1998-2001 (N = 26)	
Age (+/- SD) [années]	42 (+/- 5.6)
Sexe F :H	12 :14
Temps d'ischémie froide (+/- SD) [min]	150 (+/-83)

SD : déviation standard

Table 14 : Origines des donneurs, 1998-2001 (N = 26)	
Genève	12
Autre centre suisse de transplantation	5
Hôpital périphérique	7
Etablissement Français des Greffes (EFG)	1
Eurotransplant	1

Les receveurs sont sélectionnés en fonction des résultats du bilan pré-greffe, dont le but est de poser l'indication à la greffe, ou le cas échéant d'en dévoiler les contre-indications. [table 8]
 Les caractéristiques des receveurs sont exposées dans la table 15. La répartition par diagnostic étiologique est affichée pour notre expérience [fig 1], puis pour l'expérience internationale relevée dans le registre ISHLT. [1] [fig 2]

Table 15 : Caractéristiques des receveurs, 1998-2001 (N = 26)	
Age médian (+/- SD), en années	52.2 (+/- 10)
Sexe F :H	12 :14
Chirurgie cardiaque antérieure, oui : non	16 : 10
Temps d'attente en liste (+/- SD) [range], en jours	107 (+/- 44) [3-549]
Temps d'attente en liste de superurgence (+/- SD) [range], en jours	18.8 (+/- 5.6) [3-47]
Transplantation iso- : hétérogroupe compatible	21 : 5
Transplantation en superurgence	7 (dont 3 hétérogroupe compatibles)
Diagnostic initial: CMI / CMD / retransplantation / congénital	14 / 10 / 1 / 1

CMI : Cardiomyopathie ischémique ; CMD : Cardiomyopathie dilatée ; SD : déviation standard

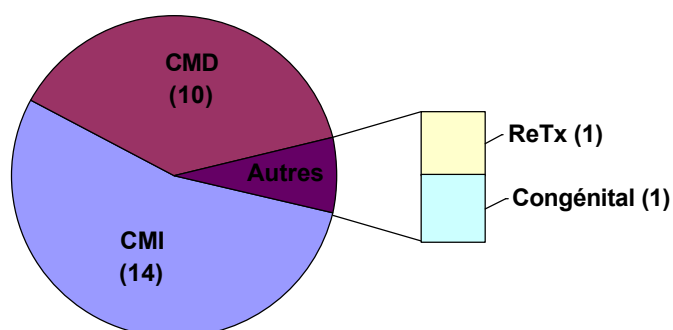


Fig 1 : Diagnostic initial (transplantation adulte) Genève, 1998-2001 (N=26)

ReTx : retransplantation ; CMI : cardiomyopathie ischémique ; CMD : cardiomyopathie dilatée

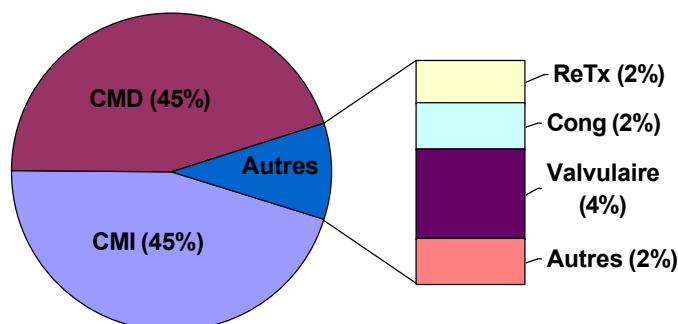


Fig 2 : Diagnostic initial (transplantation adulte) Registre ISHLT, 2002 (%) [1]

ReTx : retransplantation ; CMI : cardiomyopathie ischémique ; CMD : cardiomyopathie dilatée ; Cong : congenital

La phase aiguë et ses complications

Les données générales concernant la durée de l'hospitalisation initiale ou phase aiguë, en d'autres termes la période s'étendant de la greffe à la sortie de l'hôpital, sont recueillies dans la table 16. A noter que les données de cette table excluent les patients décédés durant l'hospitalisation initiale. Les complications rencontrées durant cette même période sont détaillées dans la table 17.

Table 16 : Hospitalisation initiale, 1998-2001 (N = 22)	
Médiane en jours de la durée de l'hospitalisation initiale (SD) [range]	32 (41.4) [16-168]
Médiane en jours de la durée de l'hospitalisation en soins intensifs (SD) [range]	7 (11.2) [4-51]

SD : déviation standard

Table 17 : Complications durant l'hospitalisation initiale, 1998-2001 (N = 26)	
Défaillance primaire du greffon	0
Complications infectieuses	
Pneumonie à germe nosocomial	5
Médiastinite	3
Virémie CMV justifiant un traitement antiviral (sans <i>mismatch</i>)	4
Choc septique	5
Décès dû à une complication infectieuse	4
Rejets	
Episodes traités par bolus de methylprednisolone	8
Episodes traités par methylprednisolone et GAL	1
Episodes avec compromission hémodynamique	1
Nombre moyen de rejets par patient (ensemble des patients)	0.4
Décès en présence d'un rejet	1

Complications ‘cardiologiques’	
Tamponnade	2
FA / Flutter	6
Implantation d’un pacemaker définitif	2
Cardioversion électrique externe	2
Autres complications	
Thrombose veineuse profonde iliofémorale (site de cannulation)	3
Leucopénie	3
Accident vasculaire cérébral	2
Choc anaphylactique sur administration de GAL	1
Insuffisance rénale aiguë nécessitant une hémofiltration	1
Gastroparésie	1
Allergie à l’héparine	1
Lymphorrhée du site de cannulation	1
Lésion du nerf sciatique poplitée externe	1
Ulcère duodénal	1

Les complications durant l’hospitalisation initiale sont principalement des rejets ou des épisodes infectieux, soulignant une fois encore la faible marge de manœuvre dont dispose le clinicien navigant entre ces deux écueils. Les quatre décès survenus durant la phase aiguë sont dus à des complications infectieuses.

La table 17 reprend les rejets survenus en phase aiguë. Ne sont repris que les rejets considérés comme significatifs, c’est-à-dire de stade IIIA minimum selon la classification ISHLT [table 11].

Une patiente victime de rejet durant la phase aiguë a bénéficié d’un traitement par methylprednisolone et GAL ; cette patiente est le seul exemple d’induction par basiliximab (Zenapax®) plutôt que par GAL. Ce choix avait été fait en raison d’une thrombopénie. C’est le seul cas de rejet significatif survenu durant les quinze premiers jours après la greffe. Nous avons observé un cas de rejet associé à une compromission hémodynamique, dans le cadre d’une immunosuppression réduite au minimum en raison d’une médiastinite avec choc septique. Ce patient est décédé en présence d’un rejet à l’histologie, dans un tableau septique.

Les complications d’ordre cardiologique correspondent surtout à des arythmies. Comme le montre la table 17, 2 pacemakers ont été implantés, l’un pour un bloc atrio-ventriculaire de troisième degré et l’autre pour une maladie du sinus. La présence d’une fibrillation auriculaire ou d’un flutter a conduit à une cardioversion électrique pour deux patients.

Les autres complications rencontrées sont diverses. Parmi les plus fréquentes, les complications liées au site de cannulation, soit sous la forme de thromboses veineuses profondes, soit sous la forme d’une lymphorrhée. Dans ce dernier cas, une reprise pour

capitonnage a permis de régler ce problème fréquemment rencontré de manière générale en chirurgie vasculaire suite à un abord fémoral. Deux accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été rencontrés, dont l'un sous assistance ventriculaire, facteur de risque reconnu pour des évènements thrombo-emboliques. [50] Un des AVC s'est compliqué de broncho-aspirations à répétition, nécessitant la pose d'une tracheostomie. Des complications liées au traitement médicamenteux émergent également, principalement sous la forme de leucopénies, mais aussi de réactions allergiques (GAL, héparine). La leucopénie est une complication bien connue des traitements immunosuppresseurs. Elle est également rencontrée dans les infections à CMV, alors secondaire soit au CMV lui-même, soit au traitement antiviral.

Les complications rencontrées au-delà de la phase aiguë

Les complications au-delà de la phase aiguë incluent à nouveau les rejets et les infections, mais s'y ajoutent les complications connues du traitement immunosuppresseur au long cours, à savoir les complications osseuses, l'insuffisance rénale, les néoplasies, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou encore le diabète. Les données recueillies dans la table 18 attestent de la fréquence respective de ces différentes complications dans notre expérience.

Il est à noter que des 26 patients transplantés seuls 16 patients sont analysables, 5 n'ayant pas achevé la première année de greffe au terme de la période d'analyse, 1 ayant un suivi à l'étranger et 4 étant décédés durant la phase aiguë.

Table 18 : Complications durant la 1^{ère} année de suivi (hors hospitalisation initiale), 1998-2001 (N = 16)	
Complications infectieuses durant la 1^{ère} année	
Zona (traitement ambulatoire : hospitalisation)	2 (1:1)
Hospitalisation pour diarrhées avec état fébrile	1
CMV	0
Infection urinaire	1
Pneumonie	1
Aspergillome pulmonaire	1
Rejets durant la 1^{ère} année	
Episodes traités par augmentation de la prednisone	4
Episodes traités par bolus de méthylprednisolone	27
Episodes traités par méthylprednisolone et GAL	1
Episodes avec compromission hémodynamique	1 (méthylprednisolone + GAL)
Nombre moyen de rejets par patient (ensemble des patients)	2.1
Pourcentage de <i>switch</i> ciclosporine – tacrolimus pour rejet réfractaire (parmi les patients avec rejet)	50%
Décès suite à un rejet	0
Complications du métabolisme phospho-calcique durant la 1^{ère} année	
Ostéopénie ($1 < T\text{-score} < 2.5$)	10
Osteoporose ($T\text{-score} > 2.5$)	3
Osteonécrose aseptique	0
Tassements vertébraux	2
Fractures autres	1

Autres complications durant la 1^{ère} année	
Etat dépressif	1
Fistule artério-veineuse post coronarographie	1
Pneumothorax post-biopsie	1
Insuffisance rénale (creatinine plasmatique > 200 umol/l)	0

La table 19 reprend les hospitalisations que ces différentes complications ont nécessité.

Table 19 : Hospitalisations durant la 1^{ère} année (hors hospitalisation initiale), 1998-2001 (N = 16)	
Nombre de patients réhospitalisés	6 (37.5%)
Nombre d'hospitalisations	13
Raison de l'hospitalisation :	
Rejet aigu	4
Infection	2
Sténose trachéale	2 (même patient)
Drainage chirurgical d'un épanchement péricardique	2
Stabilisation sternale	1
Polyneuropathie des membres inférieurs	1
Cure d'hernie inguinale et intervention pour sténose urétrale	1

La survie

Le plus édifiant des paramètres pour juger du résultat d'un programme de transplantation reste la courbe de survie. Les données de survie sont disponibles pour l'ensemble du collectif, de 1987 à 2001, et permettent donc une analyse différentielle des groupes 1987 à 1997 et 1998 à 2001.

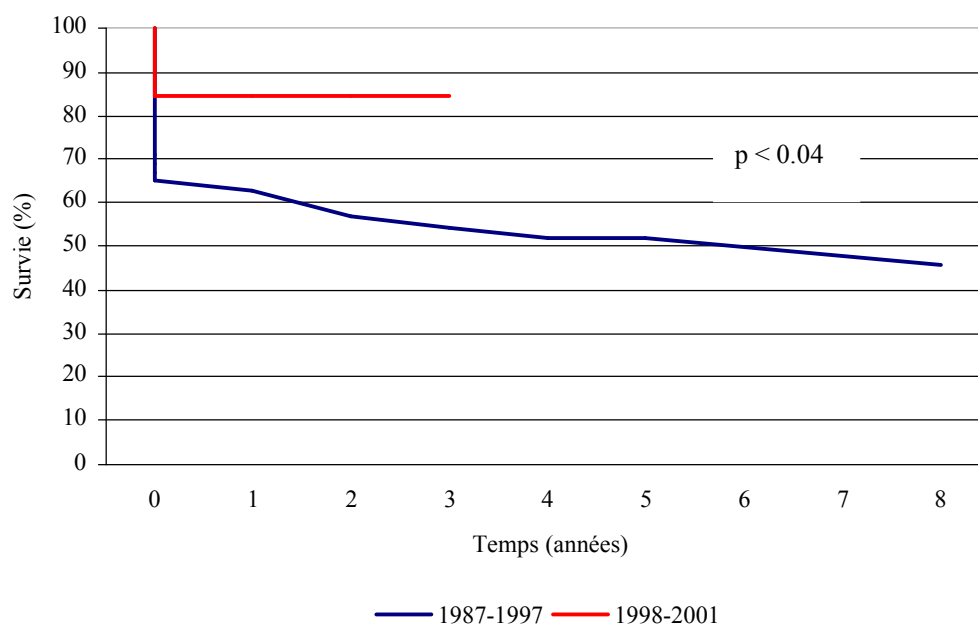
Limitations méthodologiques

L'exposé des résultats met en perspective la survie des patients transplantés entre 1998 et 2001 en la comparant à celle des patients transplantés entre 1987 et 1997. Il convient de rappeler les limitations méthodologiques inhérentes à ce genre de comparaisons, effectuées entre deux cohortes dont les caractéristiques sont certes similaires, mais pas semblables en tous points. Néanmoins, le biais potentiel le plus évident consiste en l'effet de l'évolution constante des connaissances en matière de transplantation, et notamment l'évolution des traitements immunosuppresseurs. Ces progrès sont susceptibles d'avoir eux aussi contribué à la progression des résultats enregistrés depuis 1998. Afin d'estimer l'impact de ces facteurs, l'expérience genevoise est rapportée à la progression des résultats sur le plan international durant la même période. Par ailleurs, l'on peut aussi considérer que ces nouvelles connaissances doivent être mises en pratique, et à ce titre les mesures prises, notamment l'engagement d'un cardiologue spécialisé, contribuent très probablement à faire bénéficier chaque patient des dernières avancées du domaine.

Résultats

La figure 3 expose les valeurs de survie pour les groupes 1987 à 1997 et 1998 à 2001, permettant la comparaison entre les deux groupes.

Fig 3 : survie des transplantés à Genève : comparaison avant et après 1998



La différence entre les deux courbes est statistiquement significative ($p < 0.04$). La table 20 montre les différentes valeurs de p obtenues avec les principaux outils statistiques à disposition.

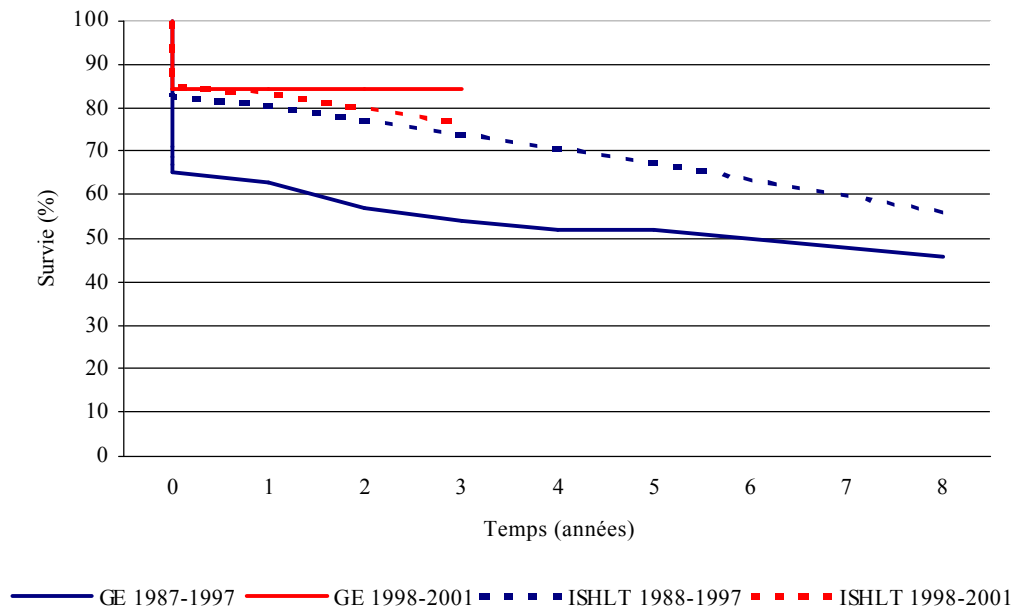
Test utilisé	Chi-2	p
Logrank (Mantel-Cox)	4.518	0.0335
Breslow-ehan-Wilcoxon	4.275	0.0387
Tarone-Ware	4.404	0.0359
Peto-Peto-Wilcoxon	4.447	0.0350
Harrington-Fleming	4.492	0.0340

Confrontation aux résultats internationaux

Ces résultats doivent être confrontés aux chiffres nationaux et internationaux. Sur le plan national, on retrouve par exemple en Suisse en 1999 47 transplantations avec 9 décès durant la première année, équivalant à une survie à un an de 81%.

Sur le plan international, le registre de l'ISHLT donne pour la transplantation cardiaque seule sur la période 1998-2001 une survie à un an de 83%, à 2 ans de 80% [1]. Pour la période 1988-1997, la survie est de 81% à 1 an, de 77% à 2 ans. La figure 4 reprend l'ensemble de ces valeurs, permettant la comparaison avec l'expérience genevoise pour les mêmes périodes.

Fig 4 : survie des transplantés : comparaison ISHLT - Genève



Plusieurs points sont dignes d'être relevés. Tout d'abord, les résultats globaux de notre centre avant 1998 sont moins bons que ceux de la communauté internationale. Par contre, les résultats depuis 1998 sont au moins au niveau de référence internationale. Enfin, il ressort de l'analyse de ces courbes que la différence entre les deux périodes existe également au niveau international, mais de façon faible. Dès lors, l'impact sur les résultats de la restructuration genevoise du progrès de la transplantation cardiaque en général peut être considéré comme faible.

Ainsi, les bons résultats exposés de la restructuration de l'activité de transplantation cardiaque à Genève se trouvent validés par leur confrontation aux données internationales de référence.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La transplantation reste à l'heure actuelle le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale. Ses résultats, avec une survie moyenne à 1 an de 83% et à 5 ans de 67%, sont spectaculaires, s'adressant à des patients dont la mortalité annuelle est de l'ordre de 60% sous traitement médicamenteux seul. [1][5] Creusant encore l'écart avec les alternatives thérapeutiques, l'analyse de la qualité de vie des patients transplantés est probante. Ainsi, 91% des patients ne ressentent pas de limitation dans leurs activités quotidiennes de base à 5 ans, et seuls 1% sont dépendants de façon complète d'une aide extérieure pour ces mêmes activités. [1]

La restructuration intervenue dans notre centre a permis d'améliorer de façon substantielle et significative les résultats obtenus. Bien que l'importance respective des différents composants de cette restructuration ne puisse être chiffrée, ce travail a permis de valider l'approche dans son ensemble.

Dans notre centre, les acquis de cette restructuration sont désormais reconduits dans le cadre de la collaboration Vaud - Genève en matière de transplantation. La chirurgie elle-même est effectuée au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) par une équipe regroupant des chirurgiens des deux centres. La phase aiguë, ou hospitalisation initiale, se déroule au CHUV. Les décisions de mise en liste sont prises lors de colloques communs. Le suivi et les bilans pré- et post-transplantation s'effectuent à Genève pour les patients genevois, et au CHUV pour les patients vaudois. Le travail d'harmonisation des protocoles de prise en charge a été l'occasion de partager les acquis de la restructuration genevoise, tout en s'enrichissant de l'expérience vaudoise.

De manière générale, afin de continuer à améliorer la prise en charge des patients, l'évolution se fait vers une prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque terminale. L'avènement de nouvelles thérapies médicamenteuses, électriques, chirurgicales et mécaniques élargit l'offre de traitement disponible dans l'insuffisance cardiaque, et permet au clinicien de proposer à chaque patient une solution adaptée à ses besoins.

Ce travail place ainsi sur pied d'égalité la restructuration ayant marqué ces dernières années, dont il dresse le positif bilan, avec la prise en charge globale de l'insuffisance cardiaque terminale telle qu'elle s'impose aujourd'hui. A l'heure où la disponibilité des organes semble avoir atteint un inexorable plateau, tandis que grandit le nombre des décès en liste d'attente, il est permis d'espérer d'une telle approche globale la réorientation de la transplantation vers le sous-groupe d'insuffisants cardiaques terminaux qui en bénéficiera le plus. L'avoir compris, c'est se donner les moyens de proposer à l'avenir encore aux insuffisants cardiaques la qualité de prise en charge qu'ils sont en droit d'attendre.

RÉFÉRENCES

- [1] **Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacsi PJ, Edwards LB, Keck BM.** The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report – 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002;**21**:950-70.
- [2] **McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB.** The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;**285**:1441-6.
- [3] **Kannel WB.** Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000;**5**:167-73.
- [4] **The Criteria Committee of the New York Heart Association.** Classification for chronic heart failure patients. In : Nomenclature and criteria for the diagnosis of the heart and great vessels (6th edition). Boston: Little Brown and Co.,1964.
- [5] **Kjekshus J.** Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990;**65**(Suppl I):I 42-I 48.
- [6] **Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al.** Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;**327**:669-77.
- [7] **Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M.** A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:303-10.
- [8] **The SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;**325**:293–302.
- [9] **The CONSENSUS Trial Study Group.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;**316**:1429-35.
- [10] **Granger CB, McMurray J, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Östergen J, Pfeffer MA, Swedberg K, for the CHARM Investigators and Committees.** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet* 2003;**362**:772-6.
- [11] **McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J.** Comparison of candesartan, enalapril and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation* 1999;**100**:1056-64.
- [12] **Cohn JN, Tognoni G.** A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1667-75.

- [13] **McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K.** Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;**362**:767-71.
- [14] **Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJS, Mayet J, Piepoli M, Francis DP.** Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a β -blocker). *Int J Cardiol* 2004;**93**:105-11.
- [15] **CIBIS-II Investigators and Committees.** The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;**353**:9-13.
- [16] **Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, Westergren G, Thimell M, for the MERIT-HF Study Group.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;**353**:2001-07.
- [17] **Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group.** The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;**334**:1349-55.
- [18] **Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohasci P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group.** Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;**344**:1651-8.
- [19] **Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J, The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.** The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 2000;**341**:709-17.
- [20] **Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M, the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators.** Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;**348**:1309-21.
- [21] **Berger R, Huelsan M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R.** B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;**105**:2392-7.
- [22] **Gardner RS, Özalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA.** N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;**24**:1735-43.
- [23] **Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH, Wilson JR.** Values of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;**83**:778-86.
- [24] **Isnard R, Pousset F, Chafirovskáia O, Carayon A, Hulot JS, Thomas D, Komajda M.** Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2003;**146**:729-35.

- [25] **Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, Gold MR, Greer GS, Prystowsky EN, O'Toole MF, Tang A, Fisher JD, Coromilas J, Talajic M, Hafley G, for the Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators.** Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000;**342**:1937-45.
- [26] **Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM.** Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;**95**:2660-7.
- [27] **Zugck C, Haunstetter A, Krüger C, Kell R, Schellberg D, Kübler W, Haass M.** Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1615-22.
- [28] **Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T, Krekeler P, Moore ML, Rogers JG.** Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving β -adrenergic blockers. *J Heart Lung Transplant* 2003;**22**:1141-8.
- [29] **Appel JZ 3rd, Buhler L, Cooper DK.** The pig as a source of cardiac xenografts. *J Card Surg* 2001;**16**(5):345-56.
- [30] **Patience C, Takeuchi Y, Weiss RA.** Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nat Med* 1997;**3**:282-6.
- [31] **Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M.** Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983;**68**:785-95.
- [32] **Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE.** Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;**39**:1151-8.
- [33] **Bach DS, Bolling SF.** Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995;**129**:1165-70.
- [34] **Dor V, Sabatier M, Di Donato M, Montiglio F, Toso A, Maioli M.** Efficacy of endoventricular patch plasty in large post infarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;**116**:50-9.
- [35] **Batista RJV, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana JN, Bergsland J, Graham S, Houck JP, Salerno TA.** Partial left ventriculectomy to treat end stage heart disease. *Ann Thorac Surg* 1997;**64**:634-8.
- [36] **Katsumata T, Westaby S.** An objective appraisal of partial left ventriculectomy for heart failure. In: *Journal of Congestive Heart Failure and Circulatory Support* 1999;**1**:97-106.
- [37] **Carpentier A, Chachques JC.** Myocardial substitution with a stimulated skeletal muscle : first successful clinical case (Letter). *Lancet* 1985;**1**:1267.
- [38] **Young JB, Kirklin JK.** Skeletal muscle assist randomized trial (C-Smart): 6 month results (abstract). *Circulation* 1999;**100** (Suppl I):I 514.

- [39] **Moreira LF, Stolf NA.** Dynamic cardiomyoplasty as a Therapeutic Alternative: Current status. *Heart F Reviews* 2001;**6**:201-12.
- [40] **Carpentier A, Chachques JC, Marino JP, Berrebi A.** Continuing improvement in dynamic cardiomyoplasty (Abstract). *Circulation* 1999;**100**(Suppl. I):I 801-2.
- [41] **Westaby S.** Non-transplant surgery for heart failure. *Heart* 2000;**83**:603-610.
- [42] **Belland S, Jeevanandam V, Eiser H.** Reduced myocardial matrix metalloproteinase expression as a result of sustained mechanical support with left ventricular assist devices in patients with severe dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 1998;**17**:84.
- [43] **Westaby S, Katsumata T, Houel R, Evans R, Pigott D, Frazier OH, Jarvik R.** Jarvik 2000 Heart—potential for bridge to myocyte recovery. *Circulation* 1998;**98**:1568–74.
- [44] **Dowling RD, Gray LA, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, Entwistle J, Couper G, Vlahakes GJ, Frazier OH.** The AbioCor implantable replacement heart. *Ann Thorac Surg* 2003;**75**:S93-9.
- [45] The Novacor European Registry. Novacor Division of Baxter CardioVascular Group.
- [46] **Frazier OH, Rose EA, Oz MC, Dembitsky W, McCarthy P, Radovancevic B, Poirier VL, Dasse KA.** Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;**122**:1186-95.
- [47] Swisstransplant data registry. Coordination nationale Swisstransplant. Communication personnelle, 7 juin 2004. www.swisstransplant.org/FR/autres/contact.html
- [48] **Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D.** Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end stage cardiomyopathy by prolonged mechanical offloading. *Circulation* 1995;**91**:2717-20.
- [49] **Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, Macris MP, Delgado R, Buja LM.** Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg* 1996;**62**:675-82.
- [50] **Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group.** Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;**345**:1435-43.
- [51] **Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN.** How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 2000;**21**:1246-50.
- [52] **Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF.** Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;**79**:845-53.
- [53] **Sharifi M, Sorkin R, Sharifi V, Lakier JB.** Inadvertant malposition of a transvenous-inserted pacing lead in the left ventricular chamber. *Am J Cardiol* 1995;**76**:92-5.

- [54] **DeRose JJ, Ashton RC, Belsley S, Swistel DG, Vloka M, Ehlert F, Shaw R, Sackner-Bernstein J, Hillel Z, Steinberg JS.** Robotically assisted left ventricular epicardial lead implantation for biventricular pacing. *J Am Cardiol* 2003;**41**:1414-9.
- [55] **Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group.** Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;**346**:1845-53.
- [56] **Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K; Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators.** Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced heart failure. *JAMA* 2003;**289**:2685-94.
- [57] **Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators.** Cardiac-resynchronisation therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140-50.
- [58] **Salukhe TV, Francis DP, Dimopoulos K.** Cardiac Resynchronisation may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004;**93**:101-3.
- [59] **Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L** on behalf of the CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (CArdiac REsynchronisation in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:481-9.
- [60] **Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL.** ACC/ AHA/ NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:1703-19.
- [61] **Myerburg RJ, Kessler KM, Estes D, Conde CA, Luceri RM, Zaman L, Kozlovskis PL, Castellanos A.** Long term survival after prehospital cardiac arrest: analysis of outcome during an 8-year study. *Circulation* 1984;**70**:538-546.
- [62] **The antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) investigators.** A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-83.
- [63] **Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R, for the CASH investigators.** Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748-54.

- [64] **Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O'Brien B, for the CIDS investigators.** Canadian implantable defibrillator study (CIDS). A randomized trial of implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297-1302.
- [65] **Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G, for the multicenter unsustained tachycardia trial investigators.** A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;**341**:1882-90.
- [66] **Moss AJ, Hall J, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Moonseong H, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.** Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *New Engl J Med* 1996;**335**:1933-40.
- [67] **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML, for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators.** Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;**346**:877-883.
- [68] **Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NAM, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH, for the Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators.** Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;**350**:2151-8.
- [69] **Klein H, Auricchio A, Reek S, Geller C.** New primary prevention trials of sudden cardiac death in patients with left ventricular dysfunction: SCD-HeFT and MADIT-II. *Am J Cardiol* 1999;**83**:91D-7D.
- [70] **Grimm W, Alter P, Maisch B.** Arrhythmia risk stratification with regard to prophylactic implantable defibrillator therapy in patients with dilated cardiomyopathy Results of MACAS, DEFINITE and SCD-HeFT. *Herz* 2004;**29**(3):348-52.
- [71] University Renal Research and Education Association; United Network for Organ Sharing 2002. 2002 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1992-2001. Rockville (MD): Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation; 2003. Available from: <http://www.optn.org/data/annualReport.asp>
- [72] **Schmidinger H.** The implantable cardioverter defibrillator as a "bridge to transplant": a viable clinical strategy? *Am J Cardiol* 1999;**83**:151D-157D.
- [73] **Grimm M, Grimm G, Zuckermann A, Wieselthaler G, Feuerstein M, Daneschvar H, Schmiedinger H, Schreiner W, Wolner E, Laufer G.** ICD therapy in survivors of sudden cardiac death awaiting transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995;**59**: 916-20.
- [74] **Li RK, Mickle DAG, Weisel RD, Zhang J, Mohabeer MK.** In vivo survival and function of transplanted rat cardiomyocytes. *Circ Res* 1996;**78**:283-8.

- [75] **Li RK, Jia ZQ, Weisel RD, Mickle DAG, Zhang J, Mohabeer MK, Vivek R, Ivanov J.** Cardiomyocyte transplantation improves heart function. *Ann Thorac Surg* 1996;**62**:654-60.
- [76] **Tambara K, Sakakibara Y, Sakaguchi G, Lu F, Premaratne GU, Lin X, Nishimura K, Komeda M.** Transplanted skeletal myoblasts can fully replace the infarcted myocardium when they survive in the host in large numbers. *Circulation* 2003;**108**[suppl II]:II-259-63.
- [77] **Atkins BZ, Hueman MT, Meuchel JM, Cottman MJ, Hutcheson KA, Taylor DA.** Myogenic cell transplantation improves in vivo regional performance in infarcted rabbit myocardium. *J Heart Lung Transplant* 1999;**18**:1173-80.
- [78] **Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Baosheng L, Pickel J, McKay R, Nadal-Ginard B, Bodine DM, Leri A, Anversa P.** Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001;**410**:701-5.
- [79] **Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernandez A, Rüdiger VS, Kögler G, Wernet P.** Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002;**106**:1913-18.
- [80] **Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Döbert N, Grünwald F, Aicher A, Urbich C, Martin H, Hoelzer D, Dimmeler S, Zeiher AM.** Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002;**106**:3009-17.
- [81] **Perin EC, Dohman HFR, Borojevic R, Silva SA, Sousa ALS, Mesquita CT, Rossi MID, Carvalho AC, Dutra HS, Dohmann HJF, Silva GV, Belém L, Vivacqua R, Rangel FOD, Esporcette R, Geng YJ, Vaughn WK, Assad JAR, Mesquita ET, Willerson JT.** Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003;**107**:2294-302.
- [82] **Thompson RB, Emani SM, Davis BH, van den Bos EJ, Morimoto Y, Craig D, Glower D, Taylor DA** Comparison of intracardiac cell transplantation: autologous skeletal myoblasts versus bone marrow cells. *Circulation* 2003;**108**[suppl II]: II-264-71.
- [83] **Johkura K, Cui L, Suzuki A, Teng R, Kamiyoshi A, Okamura S, Kubota S, Zhao X, Asanuma K, Okouchi Y, Ogiwara N, Tagawa Y, Sasaki K.** Survival and function of mouse embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in ectopic transplants. *Cardiovascular Research* 2003;**58**:435-43.
- [84] **Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, Dudley SC.** Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002;**106**:1294-9.
- [85] **Kobashigawa JA, Miller L, Renlund D, Mentzer R, Alderman E, Bourge R, Costanzo M, Eisen H, Dureau G, Ratkovec R, Hummel M, Ipe D, Johnson J, Keogh A, Mamelok R, Mancini D, Smart F, Valantine H.** A randomized active-controlled trial of mycophenolate mofetil in heart transplant recipients. *Transplantation* 1998;**66**:507-15.
- [86] **Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, Kemnitz J, Marboe C, McCallister HA, Snovar DC, Winters GL, Zerbe A.** A Working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant* 1990;**9**:587-93.

- [87] **Gill EA, Borrego C, Bray BE, Renlund DG, Hammond EH, Gilbert EM.** Left ventricular mass increases during cardiac allograft vascular rejection. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:922-6.
- [88] **Desruennes M, Corcos T, Cabrol A, Gandjbakhch I, Pavie A, Leger P, Eugene M, Bors V, Cabrol C.** Doppler echocardiography for the diagnosis of acute cardiac allograft rejection. *J Am Coll Cardiol* 1988;**12**:63-70.
- [89] **Mannaerts HF, Balk AH, Simoons ML, Tijssen J, van den Borden SG, Zondervan P, Sutherland GR, Roelandt JR.** Changes in left ventricular function and wall thickness in heart transplant recipients and their relation to acute rejection: an assessment by digitised M mode echocardiography. *Br Heart J* 1992;**68**:356-64.
- [90] **Neuberger S, Vincent RN, Doelling N, Sullivan K, Honeycutt S, Kantor KR, Fyfe D.** Comparison of quantitative echocardiography with endomyocardial biopsy to define myocardial rejection in pediatric patients after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1997;**79**:447-50.
- [91] **Dodd DA, Brady LD, Carden KA, Frist WH, Boucek MM, Boucek RJ Jr.** Pattern of echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in adults: correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993;**12**:1009-17.
- [92] **Vivekananthan K, Kalapura T, Mehra MR, Lavie CJ, Milani RV, Scott RL, Park MH.** Usefulness of the combined index of systolic and diastolic myocardial performance to identify cardiac allograft rejection. *Am J Cardiol* 2002;**90**:517-20.
- [93] **Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Krobot K, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B.** Simvastatin initiated early after heart transplantation. 8-year prospective experience. *Circulation* 2003;**107**:93-7.
- [94] **Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Teraski PI, Sabad A, Cogert GA, Trosian K, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kawata N, Hage A, Drinkwater DC, Stevenson LW.** Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;**333**:621-7.
- [95] **Rickenbacher PR, Pinto FJ, Lewis NP, Hunt SA, Alderman AL, Schroeder JS, Stinson EB, Brown BW, Valantine HA.** Prognostic importance of intimal thickness as measured by intracoronary ultrasound after cardiac transplantation. *Circulation* 1995;**92**:3445-52.
- [96] **Cooper DKC.** Clinical survey of heart transplantation between ABO blood group-incompatible recipients and donors. *J Heart Transplant* 1990;**9**:376-81.
- [97] **West LJ, Pollock-Barziv SM, Dipchand AI, Lee KJ, Cardella CJ, Benson LN, Rebeyka IM, Coles JG.** ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med* 2001;**344**:793-800.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont tout naturellement au **Docteur Bruno Schnetzler**, qui a donné sans compter de son temps et de son expertise pour assurer en première ligne la supervision de ce travail, du début à la fin du projet. Ce sans oublier ma gratitude envers le **Docteur Afksendiyos Kalangos** et le **Professeur Philippe Morel** pour leur soutien dans cette entreprise, ainsi qu'envers mes proches pour leur compréhension à l'égard du doctorant qu'ils ont côtoyé.