

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°148

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE

par

Jean LANDREAT

Né le 29 Mars 1977 à Bois Guillaume

Présentée et soutenue publiquement le 31 Octobre 2007

**Survie des patients atteints de cardiopathie
congénitale après transplantation cardiaque et
cardio-pulmonaire : expérience Nantaise**

Président : Monsieur le Professeur Daniel Duveau

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Patrice Guérin

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	5
1.1	TECHNIQUES DE TRANSPLANTATION :	6
1.1.1	Technique de la transplantation cardiaque orthotopique standard : cardiectomie du receveur et implantation du greffon	7
1.1.2	Technique de la transplantation cardiaque orthotopique bicave	8
1.2	TYPES DE CARDIOPATHIES CONGENITALES CANDIDATES A LA TRANSPLANTATION :	10
1.2.1	Les cardiopathies non corrigées :	10
1.2.2	Les cardiopathies corrigées avec dégradation de la fonction ventriculaire :	10
1.2.3	Les cardiopathies traitées par chirurgie palliative	11
1.3	LE SYNDROME D'EISENMENGER :	13
1.3.1	Définition	13
1.3.2	Epidémiologie	14
1.3.3	Physiopathologie	14
1.3.4	Clinique	15
1.4	PARTICULARITES DE LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE EN CAS DE CARDIOPATHIE CONGENITALE :	16
1.4.1	Indications de transplantation	16
1.4.2	Bilan pré transplantation	18
1.4.2.1	<i>Anatomie cardiaque et extracardiaque</i>	<i>18</i>
1.4.2.2	<i>Mesure des résistances artérielles pulmonaires</i>	<i>18</i>
1.4.2.3	<i>Immunisation HLA</i>	<i>21</i>
1.4.3	Technique de transplantation	22
1.4.4	Complications post-opératoires précoces	25
1.4.5	Complications tardives	26
2	MATERIEL ET METHODE	27
2.1	OBJECTIFS DE L'ETUDE	27
2.2	METHODOLOGIE DE L'ETUDE	27

2.3	POPULATION DE L'ETUDE	27
2.3.1	Population cible.....	27
2.3.2	Population témoin	28
2.4	RECUEIL DES DONNEES.....	28
2.4.1	Critères d'inclusion et d'exclusion du groupe de congénitaux	28
2.4.2	Critères d'inclusion et d'exclusion groupe de témoins	29
2.4.3	Critères de jugement.....	29
2.4.3.1	<i>Critère de jugement principal</i>	29
2.4.3.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	29
2.4.4	Données recueillies	29
2.5	ANALYSE STATISTIQUES DES DONNEES	30
3	RESULTATS	31
3.1	ANALYSE DESCRIPTIVE	32
3.1.1	Transplantations cardiaques	32
3.1.1.1	<i>Caractéristiques de la population</i>	32
3.1.1.2	<i>Indications de transplantation</i>	34
3.1.1.3	<i>Pressions artérielles pulmonaires</i>	38
3.1.1.4	<i>Données péri-opératoires</i>	40
3.1.1.5	<i>Mortalité</i>	40
3.1.1.6	<i>Complications précoces</i>	41
3.1.1.6.1	Complications infectieuses.....	41
3.1.1.6.2	Complications hémorragiques et reprises opératoires.....	41
3.1.1.7	<i>Complications tardives</i>	42
3.1.2	Transplantations cardio-pulmonaires	43
3.1.2.1	<i>Caractéristiques de la population</i>	43
3.1.2.2	<i>Indication de transplantation</i>	44
3.1.2.3	<i>Pressions artérielles pulmonaires systoliques</i>	47
3.1.2.4	<i>Données péri opératoires</i>	47
3.1.2.5	<i>Mortalité</i>	47
3.1.2.6	<i>Complications précoces</i>	48
3.1.2.6.1	Reprises opératoires	48
3.1.2.6.2	Infections	48
3.1.2.6.3	Complications rénales	48

3.1.2.7	Complications tardives	49
3.2	ANALYSE COMPARATIVE	51
4	DISCUSSION.....	59
5	CONCLUSION.....	73
	ANNEXES	73
	REFERENCES	76

1 INTRODUCTION

La transplantation cardiaque et cardio-pulmonaire est actuellement le traitement de référence en cas d'insuffisance cardiaque terminale malgré un traitement médicamenteux maximal.

Les cardiopathies congénitales ne représentent pour l'instant qu'une faible proportion de ces transplantations comparées aux cardiopathies acquises, à savoir 3% des transplantations cardiaques, 1% des transplantations pulmonaires et 1/3 des transplantations cardio-pulmonaires au cours des 20 dernières années chez l'adulte (1-3).

Cependant, le nombre de candidats dans cette population va probablement augmenter au cours des prochaines années, la majorité des enfants atteints de cardiopathie congénitale (soit environ 7000 naissances par an en France) atteignant à présent l'âge adulte. A titre d'exemple, seuls 30% des nourrissons survivaient dans l'enfance dans les années cinquante alors que près de 85% survivent à présent jusqu'à l'adolescence ou l'âge adulte (4, 5).

Malgré cette amélioration de survie en rapport avec les progrès effectués dans le dépistage et le traitement essentiellement chirurgical, beaucoup de ces patients n'auront pu avoir qu'un traitement curatif imparfait voire un traitement palliatif de ces lésions et verront leur fonction myocardique se dégrader, en général au cours des 2^{ème} et 3^{ème} décennies de vie.

Au final, il a été estimé qu'entre 10 et 20% de ces patients atteints de cardiopathie congénitale nécessiteront une transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire au cours de leur vie (6).

La transplantation chez cette population émergente pose des problèmes particuliers, d'une part en raison de son hétérogénéité puisque que l'on recense près de 200 cardiopathies congénitales, de la plus simple à la plus complexe, et d'autre part à cause des antécédents de chirurgies curatives ou palliatives, parfois multiples, sources de complications opératoires et péri-opératoires majeures.

Le devenir de ces patients transplantés a été bien étudié dans la population pédiatrique mais reste par contre mal connu chez les patients adultes.

L'objectif de ce travail est donc de comparer la survie globale après transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire entre les patients adultes atteints de cardiopathie congénitale et ceux porteurs de cardiopathies dites acquises.

Alexis Carell publie en 1905 le premier compte rendu d'une transplantation cardiaque hétérotopique réussie chez le chien. Il faudra toutefois attendre une meilleure connaissance en biologie de la transplantation, ce que Medawar et d'autres s'emploient à faire dans les années 40 ainsi que l'élaboration dans les années 50 de traitements immunosuppresseurs efficaces pour ouvrir la voie à la réussite en transplantation cardiaque.

Vient ensuite le compte rendu par Shumway de la première transplantation orthotopique chez le chien par anastomose bi-auriculaire qui s'imposera comme la technique standard.

En 1966, Barnard effectue la première transplantation réussie de cœur humain au Cap, en Afrique du Sud. Les résultats à court et moyen terme s'avéreront décevants et ce n'est qu'avec l'amélioration du suivi post opératoire notamment via les biopsies myocardiques puis l'introduction de la ciclosporine en 1980 que l'amélioration de la survie au long terme permettra le recours large à cette thérapeutique radicale de la défaillance cardiaque irréversible.

1.1 TECHNIQUES DE TRANSPLANTATION :

La technique de transplantation cardiaque la plus fréquemment utilisée est la technique « bicave » rapportée en 1991 par Dreyfus. Elle permet une greffe plus anatomique et donc plus physiologique que la technique standard de Shumway dite « bi-auriculaire » en réalisant une anastomose isolée des veines caves et pulmonaires.

La technique utilisée la plus couramment employée y compris au CHU de Nantes est toutefois une variante de la technique bi-cave avec une anastomose de l'oreillette gauche selon la méthode standard.

1.1.1 Technique de la transplantation cardiaque orthotopique standard : cardiectomie du receveur et implantation du greffon

Une circulation extracorporelle (CEC) est installée entre les deux veines caves et l'aorte. Les lacs autour des veines caves sont serrés et l'aorte clampée. L'oreillette droite est incisée verticalement devant les canules caves (Figure 1). L'aorte et l'artère pulmonaire sont sectionnées transversalement 6 cm au-dessus de leur origine.

Après section de l'oreillette droite le long de sa paroi antérieure et de l'oreillette gauche laissant une collerette de sa paroi postérieure avec l'abouchement des 4 veines pulmonaires, l'implantation débute par la suture atriale gauche en allant du pied de l'auricule gauche chez le donneur jusqu'au septum inter-auriculaire (Figure 2).

La veine cave supérieure du greffon est fermée et la face postérieure de l'oreillette droite est ouverte de la veine cave inférieure à la base de l'auricule droit.

L'anastomose de l'oreillette droite débute en suturant le bord gauche de l'incision atriale droite au septum interatrial en reprenant la suture atriale gauche effectuée précédemment (Figure 3). L'implantation du greffon se termine par l'anastomose de l'artère pulmonaire puis de l'aorte du plan postérieur au plan antérieur.

Figure 1

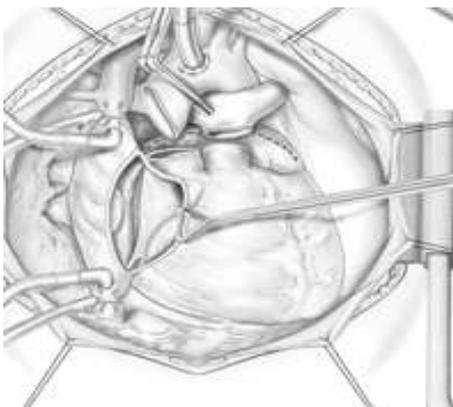
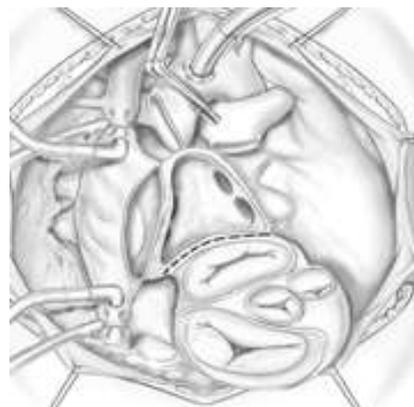


Figure 2



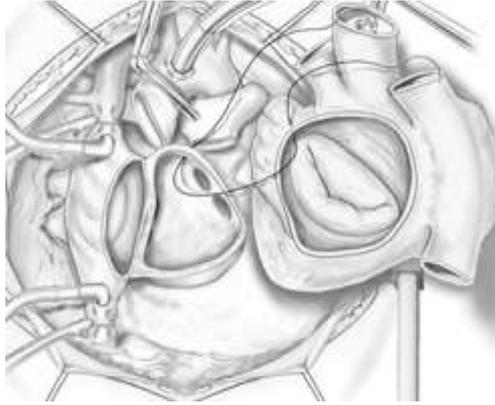


Figure 3

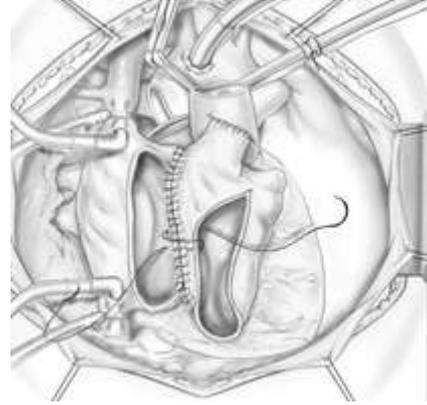


Figure 4

1.1.2 Technique de la transplantation cardiaque orthotopique bicave

Contrairement à la technique standard, il est ici impératif de canuler électivement la veine cave supérieure et de bien libérer son plan postérieur jusqu'à la crosse de la veine grande azygos, afin de faciliter l'anastomose ultérieure.

La canulation cave inférieure s'effectue quant à elle le plus bas possible (Figure 4).

Une fois les veines caves et l'aorte clampée, l'oreillette gauche est ouverte comme dans la technique standard puis la veine cave supérieure est sectionnée sous son ostium. L'oreillette droite est alors sectionnée transversalement 1,5 cm au-dessus de la canule cave inférieure. La suture atriale gauche est donc réalisée comme dans la technique standard puis vient l'anastomose cave inférieure et supérieure du plan postérieur au plan antérieur. On réalise un élargissement systématique de l'anastomose cave supérieure afin d'éviter les sténoses ultérieures.

La technique d'anastomose des gros vaisseaux, la mise en charge et le déclampage sont identiques à la technique de la transplantation orthotopique standard. Le résultat final est totalement anatomique (Figure 5)

Figure 5 :

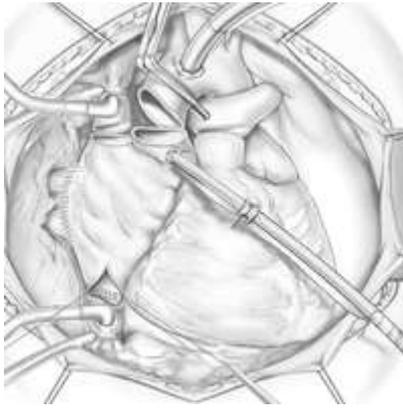
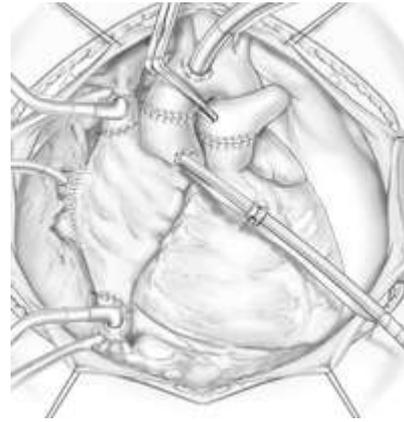


Figure 6 :



La transplantation en cas de cardiopathie congénitale impose toutefois des contraintes particulières en raison des variations anatomiques propres du patient ou secondaires aux chirurgies correctrices ou palliatives.

En effet, ces malformations cardiaques ou vasculaires imposeront préalablement à la transplantation une chirurgie de reconstruction qui sera adaptée à chaque type de cardiopathie voire au cas par cas (6).

Il est donc impératif de prélever le maximum de tissu chez le donneur en fonction des besoins, ceci incluant la crosse aortique, les artères pulmonaires gauche et droite, la veine cave supérieure jusqu'au tronc veineux innominé et le péricarde (7).

1.2 TYPES DE CARDIOPATHIES CONGENITALES CANDIDATES A LA TRANSPLANTATION :

On peut individualiser 3 groupes physiopathologiques :

- les cardiopathies non corrigées
- les cardiopathies corrigées avec dégradation de la fonction ventriculaire
- les cardiopathies traitées par chirurgie palliative défailante.

1.2.1 Les cardiopathies non corrigées :

Il peut s'agir de présentations tardives, de défaut de diagnostic ou de décision de ne pas intervenir. Dans les deux premiers cas, la présence d'une altération sévère de la fonction ventriculaire et/ou d'une HTAP fixée peut contre-indiquer d'emblée toute chirurgie correctrice avec pour seul recours la transplantation.

La décision de ne pas intervenir peut être prise chez des patients asymptomatiques dont la cardiopathie est à très haut risque opératoire, par exemple les anomalies d'Ebstein et les doubles discordances.

1.2.2 Les cardiopathies corrigées avec dégradation de la fonction ventriculaire :

Les principales cardiopathies concernées sont toutes celles où la chirurgie correctrice a laissé le ventricule droit en position systémique.

Cela concerne par exemple les procédures de Mustard et Senning pratiquées entre 1975 et 1985 pour les transpositions des gros vaisseaux.

C'est également le cas pour certaines doubles discordances lorsque seules les lésions associées (par exemple les CIV) ont été traitées.

Une autre éventualité est celle de la défaillance cardiaque tardive après chirurgie de la tétralogie de Fallot.

En effet, l'un des objectifs recherchés lors de la chirurgie était de lever tout obstacle sur la voie pulmonaire ce qui entraînait fréquemment l'apparition de fuites pulmonaires de haut grade.

On sait à présent que ces régurgitations pulmonaires sont à l'origine de défaillances cardiaques droites et de troubles du rythme ventriculaires graves.

Ces fuites pulmonaires sont maintenant beaucoup plus rares, quitte à respecter un certain degré de rétrécissement pulmonaire lors de la chirurgie.

Les candidats à la transplantation devraient donc se faire plus rares grâce à l'évolution des techniques chirurgicales et au fait que ces régurgitations pulmonaires peuvent parfois être traitées par revalvulation pulmonaire.

1.2.3 Les cardiopathies traitées par chirurgie palliative

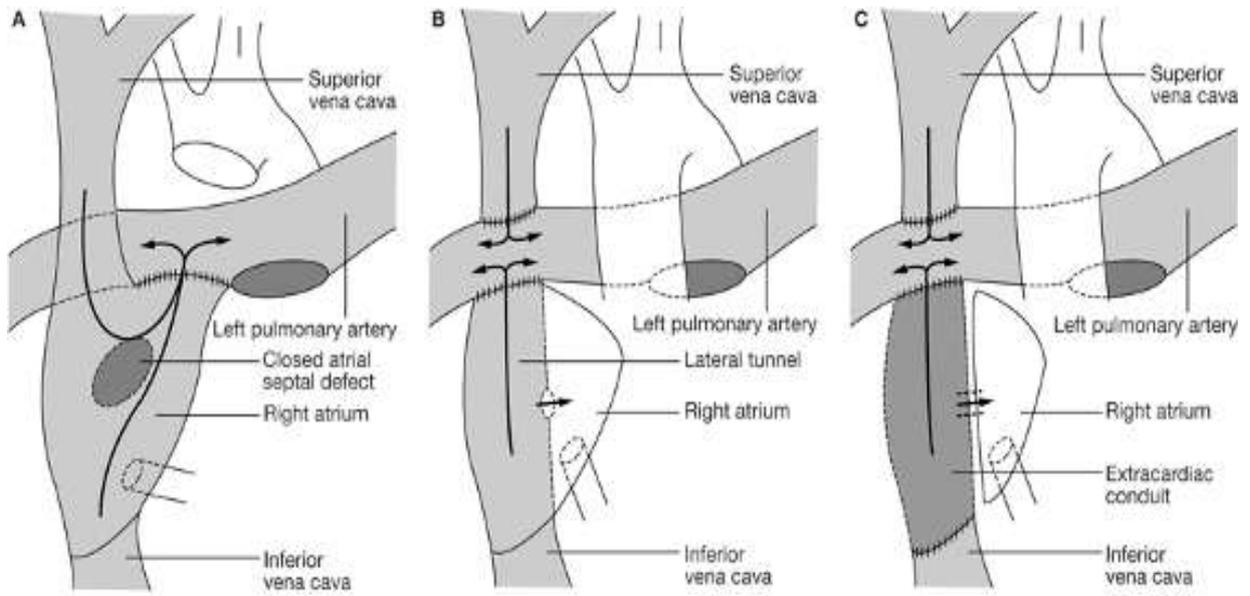
Elles sont représentées par tous les cœurs uni-ventriculaires ou équivalents : ventricules uniques, atrésie pulmonaire à septum intact, atrésie tricuspide, ventricule à double issue... c'est à dire lorsque une réparation bi-ventriculaire n'est pas réalisable.

Le traitement palliatif peut être :

- un shunt systémico-pulmonaire : l'anastomose de Blalock-Taussig ou de Waterson
- une dérivation cavo-pulmonaire partielle (type monocavopulmonaire) voire totale regroupant l'opération de type Fontan ou l'une de ses variantes. Le retour veineux systémique est alors en partie ou totalement redirigé sur les artères pulmonaires, que ce soit par intervention de Fontan proprement dite ou par dérivation cavo-pulmonaire totale par conduit extracardiaque ou intra-auriculaire (Figure 6)

Malheureusement, ces chirurgies palliatives ne représentent pas toujours une solution de long terme avec dans le cas de l'opération de Fontan une survie attendue de 86% à 5 ans et de 74% à 15 ans (8).

En fait, beaucoup de ces patients seront candidats à une transplantation avant même l'âge adulte (9).



Intervention de Fontan

Tunnel intra-auriculaire

Conduit extracardiaque

Figure 6

1.3 LE SYNDROME D'EISENMENGER :

Toutes les cardiopathies congénitales comportant un shunt gauche-droite, qu'il soit intra ou extra-cardiaque, peuvent se compliquer d'un syndrome d'Eisenmenger en l'absence de traitement chirurgical précoce.

En effet, ces shunts entraînent une surcharge en volume et en pression dans l'arbre artériel pulmonaire à l'origine d'une hypertension artérielle pulmonaire d'abord réversible puis fixée.

Dès lors que les pressions ventriculaires droites deviennent iso ou supra-systémiques, le shunt devient bi-directionnel ou droite-gauche définissant le syndrome d'Eisenmenger.

En raison de cette HTAP, la transplantation ne peut être que cardio-pulmonaire. Or de nouveaux traitements de l'HTAP ont vu le jour ces dix dernières années comme nous le verrons plus loin et permettront peut-être de diminuer ou de retarder le recours à la transplantation en cas d'insuffisance cardiaque terminale.

Il est donc important de préciser la physiopathologie, la présentation clinique et le profil évolutif de ce syndrome pourvoyeur du tiers des transplantations cardio-pulmonaires chez l'adulte.

1.3.1 Définition

Victor Eisenmenger, un médecin Autrichien, décrit le premier en 1897 la présentation clinique et quelques uns des principes physiopathologiques de ce qui allait devenir le syndrome d'Eisenmenger chez un patient porteur d'une large communication inter-ventriculaire.

La définition actuelle du syndrome revient cependant à Paul Wood dans les années 50 et se caractérise par « une hypertension artérielle pulmonaire associée à un shunt central inversé » c'est-à-dire un shunt droite-gauche (10). Sur la base de ses observations constatant l'existence de ce syndrome indépendamment de la localisation du shunt (atrial, ventriculaire ou pulmonaire), le terme de syndrome d'Eisenmenger est depuis utilisé pour de nombreuses cardiopathies congénitales différentes compliquées d'hypertension artérielle sévère.

1.3.2 Epidémiologie

On estime que 5 à 10% des patients atteints de cardiopathie congénitale développeront une hypertension artérielle pulmonaire définie par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne au delà de 25 mm de mercure au repos et 30 mm à l'effort (11-13)

La proportion de patients atteints de syndrome d'Eisenmenger a diminué de moitié au cours des dernières décennies pour passer de 8% dans les années 1950 à 4% du total des cardiopathies congénitales aujourd'hui grâce à l'amélioration du dépistage et des techniques chirurgicales (14).

1.3.3 Physiopathologie

Il s'agit d'un processus dynamique et multifactoriel reposant principalement sur la vasoconstriction et le remodelage du lit artériel pulmonaire.

L'élément causal est l'augmentation de débit et de pression dans l'arbre artériel pulmonaire entraînant des lésions endothéliales (dégradation de la matrice extracellulaire, activation des élastases et métallo-protéases, re-largage des facteurs de croissance des fibroblastes) ainsi qu'une hypertrophie et une prolifération des cellules musculaires lisses à l'origine d'un néo-intima.(15)

Cette rupture de la barrière endothéliale entraîne une réponse inflammatoire et pro-thrombotique médiée par l'activation et l'adhérence des plaquettes et leucocytes ainsi que par l'activation de facteurs pro-coagulants.

Elle aboutit également à un déséquilibre de la balance entre vasodilatateurs et vasoconstricteurs pulmonaires notamment par l'augmentation des concentrations sériques de certains vasoconstricteurs tels que l'endothéline 1 et le thromboxane (11, 16)

1.3.4 Clinique

La présentation clinique est variable selon la cardiopathie sous-jacente, l'âge, ainsi que la localisation et la direction du shunt.

Elle associe à des degrés divers :

a/ Une intolérance à l'effort, plus de 80% des patients étant au moins en grade II de la NYHA (11) et plus de 50% en grade III (17). Les patients atteints de syndrome d'Eisenmenger sont parmi les congénitaux les plus invalidés à l'effort avec une VO₂ max profondément altérée, en moyenne à 11.5 ml/kg (18, 19)

b/ Une cyanose expliquant pour partie l'intolérance à l'effort, l'autre déterminant principal étant l'HTAP.

c/ Une polyglobulie secondaire à l'hypoxémie tissulaire

d/ Des complications thrombotiques et hémorragiques en rapport avec une thrombocytopénie, une dysfonction plaquettaire et des anomalies de la cascade de la coagulation (20)

e/ Des phénomènes de thrombose intra pulmonaire concernant jusqu'à 1/3 des adultes, responsables d'hémoptysies et infarctus pulmonaires (10).

f/ Des infections, notamment les endocardites bactériennes chez 4% des patients et les abcès intra-cérébraux chez 6.5% des patients (17, 21).

g/ Des troubles du rythme surtout supra-ventriculaires pourvoyeurs de dégradation fonctionnelle, insuffisance cardiaque voire morts subites. Dans une étude de Daliento, l'incidence de ces troubles du rythme était de 42% sur une série de 188 patients (21).

h/ Des cardiopathies ischémiques avec décès par compression coronaire ou endocardique

1.4 PARTICULARITES DE LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE EN CAS DE CARDIOPATHIE CONGENITALE :

1.4.1 Indications de transplantation

Les indications de transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire sont en général similaires à celles des cardiopathies acquises (Tableau 1).

Tableau 1

Indications à la transplantation cardiaque
Insuffisance cardiaque terminale malgré un traitement médicamenteux maximal
Troubles du rythme malins réfractaires au traitement médicamenteux, chirurgical ou interventionnel
Cardiopathie congénitale sans possibilité de traitement chirurgical à un risque acceptable
Cardiopathie congénitale responsable d'une cyanose invalidante et évolutive non accessible à un traitement chirurgical
Qualité de vie jugée inacceptable ou dégradation fonctionnelle majeure (classe III et IV NYHA)
Altération sévère ou dégradation rapide du pic de VO ₂
HTAP évolutive qui contre-indiquerait la transplantation cardiaque à un stade plus tardif
Absence de contre-indications

Les indications de transplantation cardiaque sont plus difficiles à déterminer en cas de syndrome d'Eisenmenger.

Il existe classiquement une indication de transplantation lorsque la durée de vie supposée est inférieure à 2 ans.

Or, le pronostic à court terme est particulièrement difficile à évaluer dans le cas des patients atteints de syndrome d'Eisenmenger avec une mortalité annuelle faible. Plusieurs études dont celle de Diller ont évalué le risque de décès à 5 ans à 12.5% (11, 22, 23)

Cantor et collègues ont quand à eux évalué la survie à 30, 40 et 55 ans à respectivement 75, 70 et 55 % (17).

Les résultats de la transplantation cardio-pulmonaire restent, d'autre part, médiocres avec une survie à 5 ans de 50% d'après les données de l'ISHLT (1, 6, 24).

Il est donc capital de mettre en balance le pronostic de la maladie et celui de la transplantation et d'identifier quels patients retireront un bénéfice de la transplantation cardio-pulmonaire.

Les facteurs de mauvais pronostic devant faire discuter une transplantation sont les signes de défaillance cardiaque (statut NYHA élevé et/ou oedèmes), la survenue de troubles du rythme supra-ventriculaires, l'apparition d'une insuffisance rénale et l'existence d'une insuffisance hépato-cellulaire (6, 17, 21).

D'autres facteurs plus discutés sont les signes électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire droite, l'élargissement ou le micro voltage des QRS et l'allongement de l'espace QT. Le pronostic est également plus sévère pour les cardiopathies congénitales complexes et le syndrome de Down (1, 5, 6)

Enfin, l'introduction récente de traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire a démontré une amélioration d'une part des paramètres hémodynamiques que sont les pressions artérielles pulmonaires et les résistances vasculaires pulmonaires et d'autre part de la tolérance à l'effort (18, 25-32)

Il n'existe pour l'instant aucune étude d'envergure ayant recherché une amélioration éventuelle de la survie mais une étude rétrospective d'Adriaenssens sur une cohorte de 43 patients est en faveur d'une inscription plus tardive sur liste de transplantation pour les patients traités par vasodilatateurs artériels pulmonaires (33).

Il se pourrait donc que ces traitements vasodilatateurs- en particulier les antagonistes des récepteurs de l'endothéline tel que le Bosentan (34-36) et les inhibiteurs de la 5-phosphodiesterase par exemple le Sildénafil - retardent voire diminuent le recours à la transplantation cardio-pulmonaire chez les patients atteints de syndrome d'Eisenmenger (4-13).

1.4.2 Bilan pré transplantation

1.4.2.1 Anatomie cardiaque et extracardiaque

La détermination de l'anatomie cardiaque est capitale afin de prévoir toutes les difficultés techniques qui seront rencontrées au moment de la transplantation, notamment au niveau des connections artérielles et veineuses afin de prélever tous les tissus nécessaires chez le donneur et effectuer les réparations chirurgicales avant l'implantation du greffon.

Ce bilan doit préciser le type de situs, l'état des retours veineux systémique (existence d'une continuation azygos de la veine cave inférieure ou d'une veine cave supérieure gauche) et pulmonaire, la morphologie des gros vaisseaux (transposition, hypoplasie des artères pulmonaires).

Il doit également identifier les anomalies anatomiques secondaires aux chirurgies antérieures.

Il existe des techniques chirurgicales adaptées à tous les types de malformations si bien qu'aucune cardiopathie ne contre-indique de principe la transplantation (6, 7, 37-40).

1.4.2.2 Mesure des résistances artérielles pulmonaires

La détermination des résistances pulmonaires est d'autant plus importante dans un contexte de cardiopathie congénitale que l'hypertension artérielle pulmonaire a une incidence élevée chez ces patients et impose en l'absence de réversibilité pharmacologique une transplantation cardio-pulmonaire.

Chez la plupart des patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale et évalués dans l'optique d'une éventuelle transplantation cardiaque, on observe une élévation au moins modérée de la pression artérielle pulmonaire (16,17).

Une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) et/ou un gradient trans-pulmonaire (GTP) élevés sont des facteurs de risque indépendants de mortalité à court et à long terme après une transplantation cardiaque (17).

Le GTP n'est toutefois interprétable que s'il est corrélé au débit pulmonaire. Par exemple, un GTP faible ne sera pas forcément synonyme de pressions pulmonaires basses en cas de bas débit pulmonaire.

L'existence de RVP élevée avant la transplantation influe, de façon linéaire, sur les résultats de l'intervention au bout de 1 an et de 5 ans. En fait, le risque relatif de décès à 1 an atteint 1,3 lorsque la RVP est de 3 unités Wood (uW) et 1,5 lorsque la RVP est de 4 uW.

Le degré réel d'hypertension pulmonaire qui empêche une transplantation cardiaque prête à controverse, car le risque s'accroît de façon continue à mesure que la pression pulmonaire augmente. On reconnaît généralement que les patients qui ont une RVP ≥ 3 unités de Wood ou un gradient de pression trans-pulmonaire (pression artérielle pulmonaire moyenne – pression capillaire pulmonaire bloquée moyenne) ≥ 12 mm Hg présentent une hypertension pulmonaire importante et courent davantage de risques de mourir peu de temps après une transplantation (41).

Cependant, il faut considérer comme une contre-indication à la transplantation cardiaque une hypertension pulmonaire grave et fixe, c'est-à-dire une pression artérielle pulmonaire systolique > 50 mm Hg, une RVP > 3 voire 4 unités de Wood selon les centres, un indice de RVP > 6 unités de Wood ou un gradient de pression trans-pulmonaire > 15 , mesurés après une provocation pharmacologique utilisant le monoxyde d'azote, l'oxygène à haute concentration et parfois les inhibiteurs de la phospho-diestérase et la dobutamine (41-45).

L'estimation des pressions artérielles pulmonaires pose cependant un problème en cas de cardiopathie uni-ventriculaire traitée par intervention palliative de type Fontan.

La mesure des pressions et résistances artérielles pulmonaires est en effet souvent faussée en raison du bas débit cardiaque, des fistules veino-veineuses porto-caves, des malformations artério-veineuses pulmonaires, des thrombi vasculaires et du mismatch ventilation / perfusion pulmonaire (46, 47).

Mitchell a comparé dans une population pédiatrique de 15 patients les valeurs de PAPm, résistance artérielle pulmonaire et gradient trans-pulmonaire avant et après transplantation cardiaque. Alors qu'aucun des patients n'avait d'HTAP avant transplantation sur les données du cathétérisme cardiaque droit, les résultats ont montré de manière significative l'existence d'une HTAP modérée chez 10 des 11 patients transplantés plus de 1 an après l'intervention de

Fontan et chez seulement 1 des 4 patients transplantés moins de 1 an après cette même opération (48).

Les RVP peuvent également être calculées d'après le principe de Fick qui est actuellement la méthode de référence.

Le principe repose sur l'assertion que la quantité d'O₂ consommée (VO₂) est égale à la quantité d'O₂ ajoutée au sang qui circule à travers les poumons :

$VO_2 = Q_p (CaO_2 - CvO_2)$ avec CaO₂ et CvO₂ les concentrations en O₂ du sang artériel et veineux prélevés au niveau de l'aorte et de la veine cave supérieure et Q_p le débit pulmonaire.

D'où l'équation : $Q_p = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$

Les résistances vasculaires pulmonaires sont ensuite calculées comme suit :

$RVP = (PAP_m - POG) / Q_p$ où PAP_m désigne la pression artérielle pulmonaire moyenne et POG la pression moyenne de l'OG.

La VO₂ est mesurée grâce à une chambre de calorimétrie indirecte.

Une étude de Khambadkone s'intéressant également à une population pédiatrique de 15 patients opérés par opération de Fontan concluait à l'existence d'une HTAP calculée selon le principe de Fick chez la majorité des patients avec des résistances pulmonaires indexées à 2.11 uW/m² en moyenne (49). Le test au monoxyde d'azote confirmait cette assertion en montrant une baisse significative des RVPI après inhalation.

Une autre étude de Muthurangu a comparé les valeurs de RVP indexées déterminées d'une part par principe de Fick et d'autre part par IRM à contraste de phase. Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une HTAP ou d'une cardiopathie congénitale. Les résultats étaient en faveur d'une sous évaluation des RVP par la Méthode de Fick, en particulier sous oxygène à haute concentration ou monoxyde d'azote (50).

La mesure des RVP selon le principe de Fick ne peut cependant être considérée comme un « gold standard » dans cette population. En effet, ce calcul dépend de multiples variables telles que le taux d'hémoglobine, les saturations et pressions partielles en oxygène dans l'artère pulmonaire et l'aorte ainsi que la consommation en oxygène totale.

Sa validité est donc imparfaite chez ces patients ayant des shunts intra-cardiaques ou pulmonaires et un débit pulmonaire important en raison de la différence minimale de saturation en oxygène entre les artères et veines pulmonaires (50).

En conclusion, ces résultats montrent d'une part qu'aucune méthode ne permet à ce jour une estimation fiable des RVP après intervention de type Fontan et sont d'autre part en faveur d'une incidence élevée d'HTAP modérée avec des valeurs de pression pulmonaire recueillies par cathétérisme cardiaque droit paraissant systématiquement sous-estimées.

Malgré cela, l'étude de Mitchell montrait des taux de survie comparables aux autres études publiées, respectivement de 93 et 82% à 3 et 7 ans après transplantation cardiaque (48).

La physiopathologie de cette HTAP n'est pas parfaitement connue mais la démodulation du flux artériel pulmonaire secondaire à l'opération de Fontan y joue un rôle probable en diminuant la production de NO médiée par le stress vasculaire pariétal.

Les thrombi de la circulation pulmonaire sont également en cause dans la genèse de cette HTAP.

1.4.2.3 Immunisation HLA

La plupart des patients atteints de cardiopathie congénitale ont déjà subi plusieurs chirurgies cardiaques avant la transplantation.

Ils ont de ce fait été polytransfusés et ont un risque théorique élevé de développer une immunisation dans le système HLA avec des titres élevés d'anticorps de classe immunoglobulines G lymphocytotoxiques.

Cette immunisation restreint le choix des donneurs et augmente le risque de rejet aigu ou chronique du greffon.

Le même risque est véhiculé par l'implantation de bio-prothèses valvulaires. La présence d'un titre élevé d'anticorps antilymphocytaire supérieur à 10% du panel impose la réalisation d'un cross-match avec cellules du donneur avant la transplantation afin d'écarter le risque de rejet sur-aigu en rapport avec l'existence d'anticorps anti-HLA préformés.

1.4.3 Technique de transplantation

Deux problèmes se posent principalement : d'une part le choix du type de greffon et d'autre part les difficultés techniques rencontrées pendant la transplantation.

3 types de greffon peuvent être proposés : cardiaque, cardio-pulmonaire ou pulmonaire seul. Le choix entre les deux premiers se fait quasi exclusivement en fonction de l'existence d'une HTAP et de son caractère réversible ou pas. L'existence d'une HTAP sévère et irréversible contre-indique formellement la transplantation cardiaque seule comme nous l'avons vu plus haut.

Des greffons pulmonaires isolés peuvent être proposés en alternative à la transplantation cardio-pulmonaire dans certains types de syndrome d'Eisenmenger en associant une cure chirurgicale de la cardiopathie sous jacente. Cette éventualité n'est toutefois envisageable que s'il s'agit d'une cardiopathie simple de type CIA, CIV ou canal artériel.

Il faut également s'assurer d'une réserve de contraction ventriculaire suffisante.

Il s'agit comme nous le verrons plus loin d'une pratique pour l'instant très marginale qui a pour principal intérêt l'économie de greffon cardiaque en rapport avec la pénurie de donneurs.

Indépendamment du choix de type de greffon, la transplantation pour cardiopathie congénitale est en général plus complexe que pour les autres types de cardiopathies et ceci pour plusieurs raisons.

Premièrement, les antécédents de sternotomie sont hautement pourvoyeurs d'adhérences médiastinales qui allongent le temps opératoire et augmentent le risque hémorragique.

Deuxièmement, les patients atteints de syndrome d'Eisenmenger développeront souvent une circulation collatérale à haut risque hémorragique.

Cette circulation collatérale comprend les adhérences vasculaires, les collatérales veineuses bronchiques et les collatérales aorto-pulmonaires (figure 7). Ces dernières sont encore plus problématiques pour les transplantations cardio-pulmonaires lors de la dissection du médiastin postérieur.

Certains auteurs recommandent donc une thoracotomie latérale bilatérale plutôt qu'une sternotomie afin de faciliter l'accès au médiastin postérieur et son hémostase (34).

Troisièmement, la technique de transplantation classique n'est parfois pas applicable en raison des anomalies anatomiques congénitales ou d'origine chirurgicale. Les conséquences sont pour le receveur la nécessité du rétablissement d'une anatomie permettant les sutures vasculaires (démontage des circulations de Fontan, ligature des anastomoses de Blalock-Taussig, reconstruction des artères pulmonaires...) et pour le donneur le prélèvement exhaustif des structures vasculaires.

Le chirurgien aura également souvent recours à une canulation fémorale pour la mise en place de la circulation extra-corporelle, que ce soit en raison des difficultés de dissection, de la reconstruction des veines caves inférieure et supérieure ou de d-transposition des gros vaisseaux où l'aorte est immédiatement rétrosternale.

Toutes ces difficultés techniques ont pour conséquence un allongement de la durée de circulation extra-corporelle et demandent un timing parfait entre les équipes de prélèvement et de transplantation afin de minimiser le temps d'ischémie du greffon.

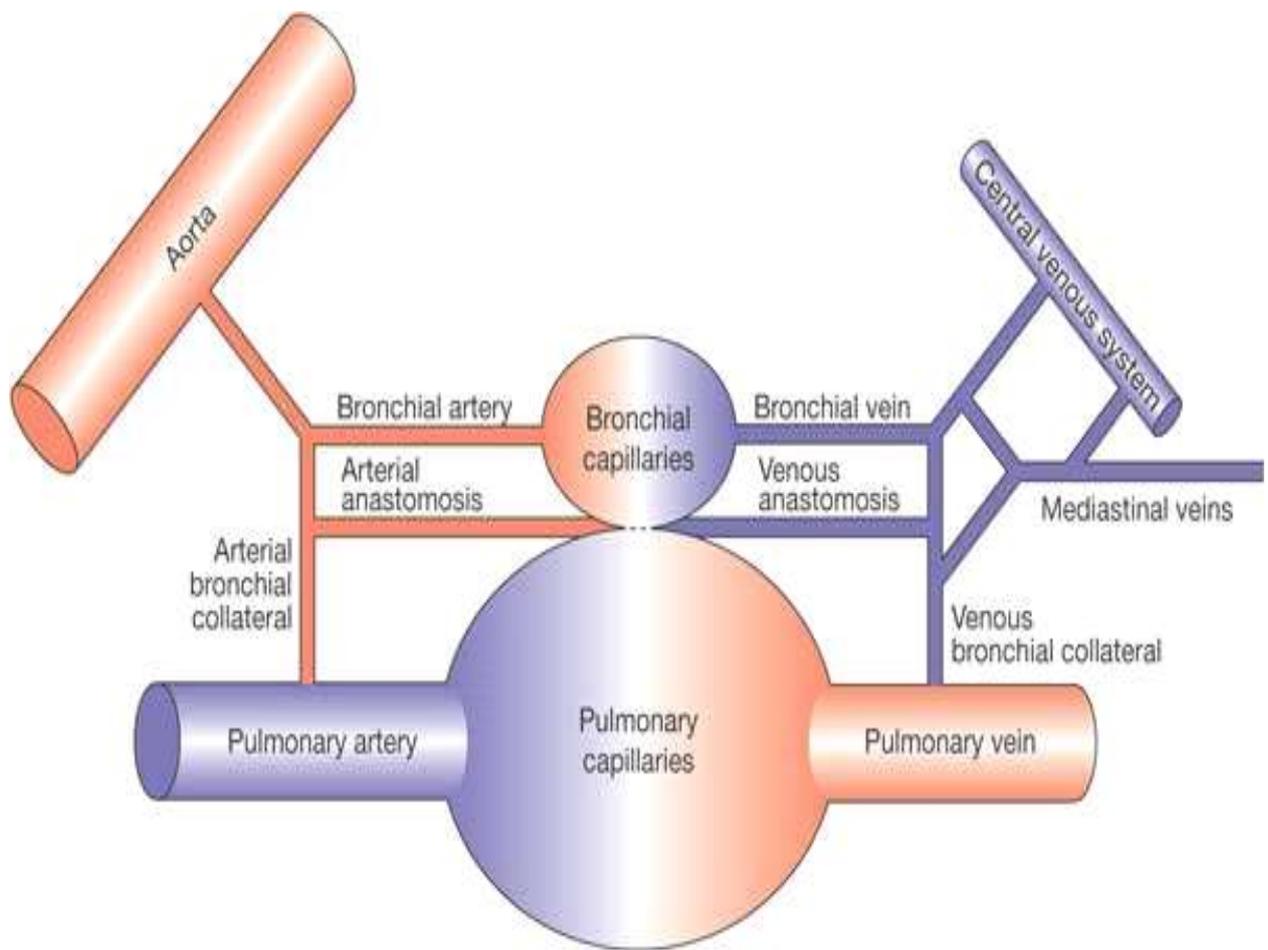


Figure 7 : Circulation collatérale en cas de syndrome d'Eisenmenger

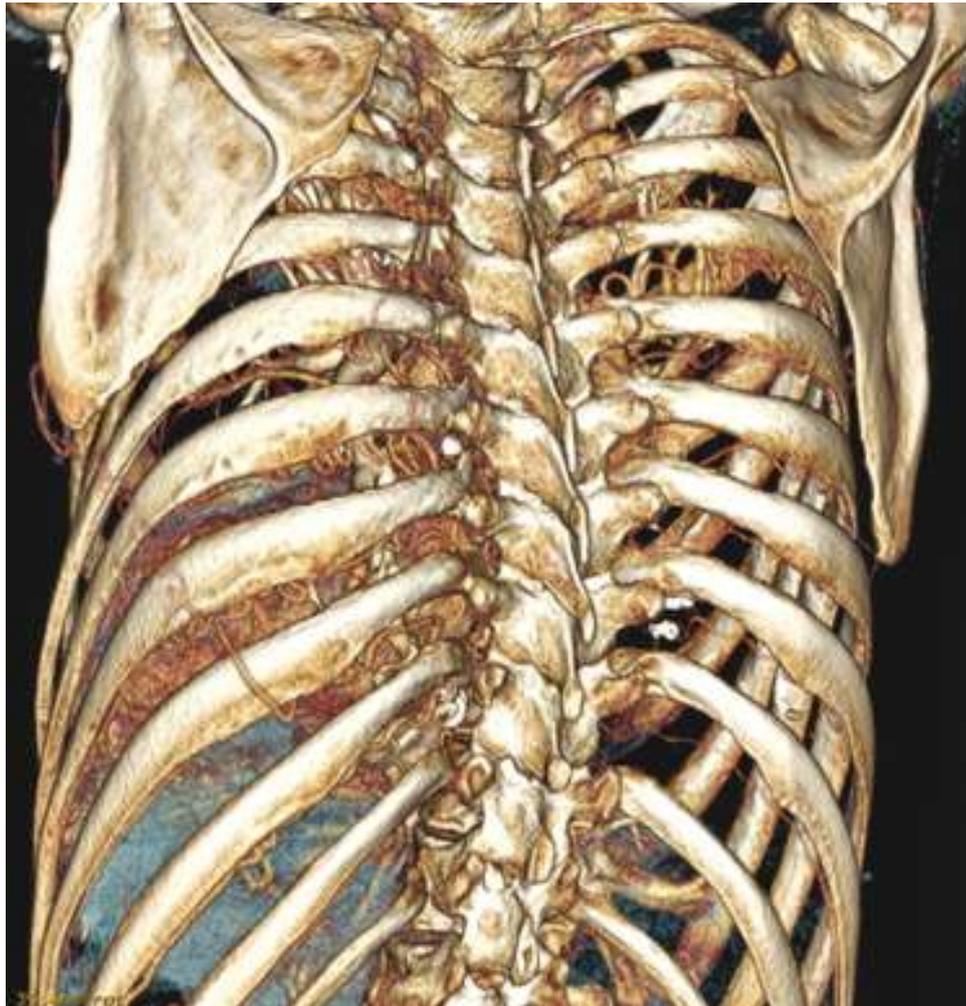


Figure 8 : Scanner avec reconstruction 3D d'un patient avec multiples collatérales pleuro-pulmonaires
D'après Goerler et al (35)

1.4.4 Complications post-opératoires précoces

Ces complications sont pour partie en rapport avec les difficultés techniques précédemment décrites et sont dominées par les hémorragies médiastinales sources d'une morbi-mortalité importante avec une incidence élevée d'insuffisance rénale aigue, de défaillance du greffon et de reprises chirurgicales pour complément d'hémostase et décaillotage.

Ces troubles hémorragiques sont potentialisés par les troubles de coagulation secondaires aux CEC prolongées et par l'insuffisance hépatocellulaire propre aux circulations de Fontan défaillantes.

L'existence de collatérales aorto-pulmonaires résiduelles peut être responsable d'un tableau de bas débit cardiaque nécessitant un support inotrope prolongé contrastant avec une fonction ventriculaire normale. La constatation d'un tel tableau doit faire pratiquer un cathétérisme cardiaque dans le but de rechercher et occlure ces collatérales par embolisation per-cutanée (51, 52).

La prédisposition aux infections est accrue dans le cas des circulations de Fontan compliquées d'entéropathies exsudatives, soit 10% des candidats à la greffe dans cette population d'après les données de la littérature (47, 53). Cette immunodépression est aggravée par le traitement immunosuppresseur et explique l'incidence très élevée de complications infectieuses post-opératoires.

1.4.5 Complications tardives

Au contraire des complications précoces, la population des cardiopathies congénitales ne connaît pas de complications spécifiques tardives.

Celles-ci sont le lot de tous les transplantés cardiaques : rejet, coronaropathie du greffon, hypertension artérielle, dyslipidémie, insuffisance rénale, complications néoplasiques dues au traitement immunosuppresseur...

La seule particularité de cette population est son jeune âge au moment de la transplantation ce qui implique que nombre d'entre eux seront candidats à une re-transplantation. Les résultats de ces re-transplantations restent mauvais avec une survie à 4 ans de 50% (2)

2 MATERIEL ET METHODE

2.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de décrire la mortalité à court, moyen et long terme après une transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire chez les patients porteurs d'une cardiopathie congénitale.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de :

- Comparer la mortalité des sujets ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque pour une cardiopathie congénitale versus celle de sujets transplantés cardiaques pour une étiologie non congénitale.
- Décrire la population de patients porteurs de cardiopathies congénitales transplantés
- Décrire les morbidités post transplantation chez les patients porteurs de cardiopathies congénitales

2.2 METHODOLOGIE DE L'ETUDE

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au CHU de Nantes. Nous avons recueilli les données des dossiers de patients transplantés cardiaques et cardio-pulmonaires de 1985 à 2007.

2.3 POPULATION DE L'ETUDE

2.3.1 Population cible

Notre population cible était celle des patients porteurs d'une cardiopathie congénitale transplantés cardiaques, cardio-pulmonaires ou pulmonaires.

Nous avons donc choisi de recueillir les données des dossiers de tous les patients transplantés cardiaques ou cardio-pulmonaires de 1985 à 2007 pour une cardiopathie congénitale. Ce groupe constitue le groupe cas.

Nous distinguons deux groupes dans cette population : un groupe de patients transplantés cardio-pulmonaires et un groupe de patients transplantés cardiaques.

2.3.2 Population témoin

Pour remplir l'objectif secondaire de notre étude, nous avons sélectionné une population témoin.

Pour les patients transplantés cardiaques, nous avons constitué par randomisation le groupe témoin. Celui-ci était constitué du même nombre de sujets que le groupe cas transplantés cardiaques. Ce groupe était apparié sur l'âge et le sexe.

Pour les patients transplantés cardio-pulmonaires, le groupe témoin était constitué de tous les sujets transplantés pour une hypertension artérielle pulmonaire à l'exclusion des syndromes d'Eisenmenger. Il n'a pas été possible d'apparier les deux populations en raison du faible nombre de sujets.

2.4 RECUEIL DES DONNEES

2.4.1 Critères d'inclusion et d'exclusion du groupe de congénitaux

Critères d'inclusion

- Etre porteur d'une cardiopathie congénitale malformative
- Avoir été transplanté cardiaque ou cardio-pulmonaire au CHU de Nantes entre 1985 à 2007

Critères d'exclusion

- Transplantation pour une autre étiologie qu'une cardiopathie congénitale malformative

2.4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion groupe de témoins

Critères d'inclusion

- Etre porteur d'une cardiopathie non congénitale non malformative
- Avoir été transplanté cardiaque entre 1985 et 2007
- Appariement sur l'âge et le sexe avec le groupe de congénitaux transplantés cardiaques

Critères d'exclusion

- Avoir été transplanté cardio-pulmonaire
- Etre porteur d'une cardiopathie congénitale malformative

2.4.3 Critères de jugement

2.4.3.1 Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était la survie à court, moyen et long terme.

2.4.3.2 Critères de jugement secondaires

Nos critères de jugement secondaires étaient les complications survenues après transplantation, les données sociodémographiques et pré et post transplantation.

2.4.4 Données recueillies

Nous avons recueilli les données d'âge et de sexe

Nous avons recueilli des données pré transplantation :

- Type de cardiopathie
- Antécédents de chirurgie cardiaque
- Statut NYHA
- PAPm et RVP
- Assistance mécanique.

Nous avons recueilli des données concernant la transplantation :

- Durée de la CEC et de l'ischémie du greffon,
- Méthode de greffe (cardiectomie totale ou méthode standard)
- Complications techniques per chirurgicales incluant les complications hémorragiques, la nécessité d'un geste de reconstruction vasculaire
- Assistance mécanique

Nous avons enfin recueilli des données post transplantation :

- Complications hémorragiques, rénales et chirurgicales
- Durée du séjour en Unité de soins intensifs
- Nombre de rejets
- Toutes complications à long terme
- Durée de survie
- Nécessité de retransplantation

2.5 ANALYSE STATISTIQUES DES DONNEES

Les données recueillies dans les dossiers ont été saisies sur une base excel.

Nous avons effectué une analyse descriptive des groupes des congénitaux transplantés cardiaques et cardio-pulmonaires.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne, écart-type.

Les données qualitatives sont exprimées en pourcentages.

Nous avons effectué une analyse des données de survie par la méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier.

Nous avons ensuite effectué une analyse comparative des données des groupes des congénitaux transplantés cardiaques et de celles du groupe témoin. Cette analyse comparative a été effectuée par des tests usuels (test t, chi-deux) et à l'aide d'une régression logistique conditionnelle. Le seuil de significativité a été défini par un $p < 0.05$. La comparaison des survies entre les groupes cas et témoin a été faite à l'aide d'un test du log-rank.

3 RESULTATS

564 transplantations cardiaques et 100 transplantations cardio-pulmonaires ont été effectuées au total au CHU de Nantes respectivement entre 1985 à 2007 et entre 1988 et 2007.

Nous avons repris tous les dossiers des patients transplantés pour évolution terminale d'une cardiopathie congénitale malformative pour cette même période.

Nous avons recensé dans cette population 11 patients transplantés cardiaques (1.9% des transplantations) et 12 patients transplantés cardio-pulmonaires (12% du total des transplantations).

Le suivi moyen était de 4.5 +/- 4.62 ans pour les transplantés cardiaques et de 6.46 +/- 6.73 ans pour les transplantés cardio-pulmonaires.

Il n'y avait aucun perdu de vue.

Les patients transplantés cardiaques ont été comparés avec une population témoin appariée sur l'âge et le sexe. Nous avons identifié une population de 48 patients dont la moyenne d'âge était identique à la population cas puis nous avons sélectionné par randomisation une population de 11 patients.

Les patients transplantés cardio-pulmonaires ont été comparés avec une population témoin de 23 patients transplantés pour une hypertension artérielle pulmonaire, toutes étiologies confondues.

Aucune transplantation pulmonaire isolée n'a été réalisée au CHU de Nantes dans cette indication.

Nous détaillerons les résultats en fonction de chaque type de transplantation, cardiaque ou cardio-pulmonaire, étant donné les différences d'indication et de pronostic à court, moyen et long terme principalement en rapport avec les rejets de greffon pulmonaire.

3.1 ANALYSE DESCRIPTIVE

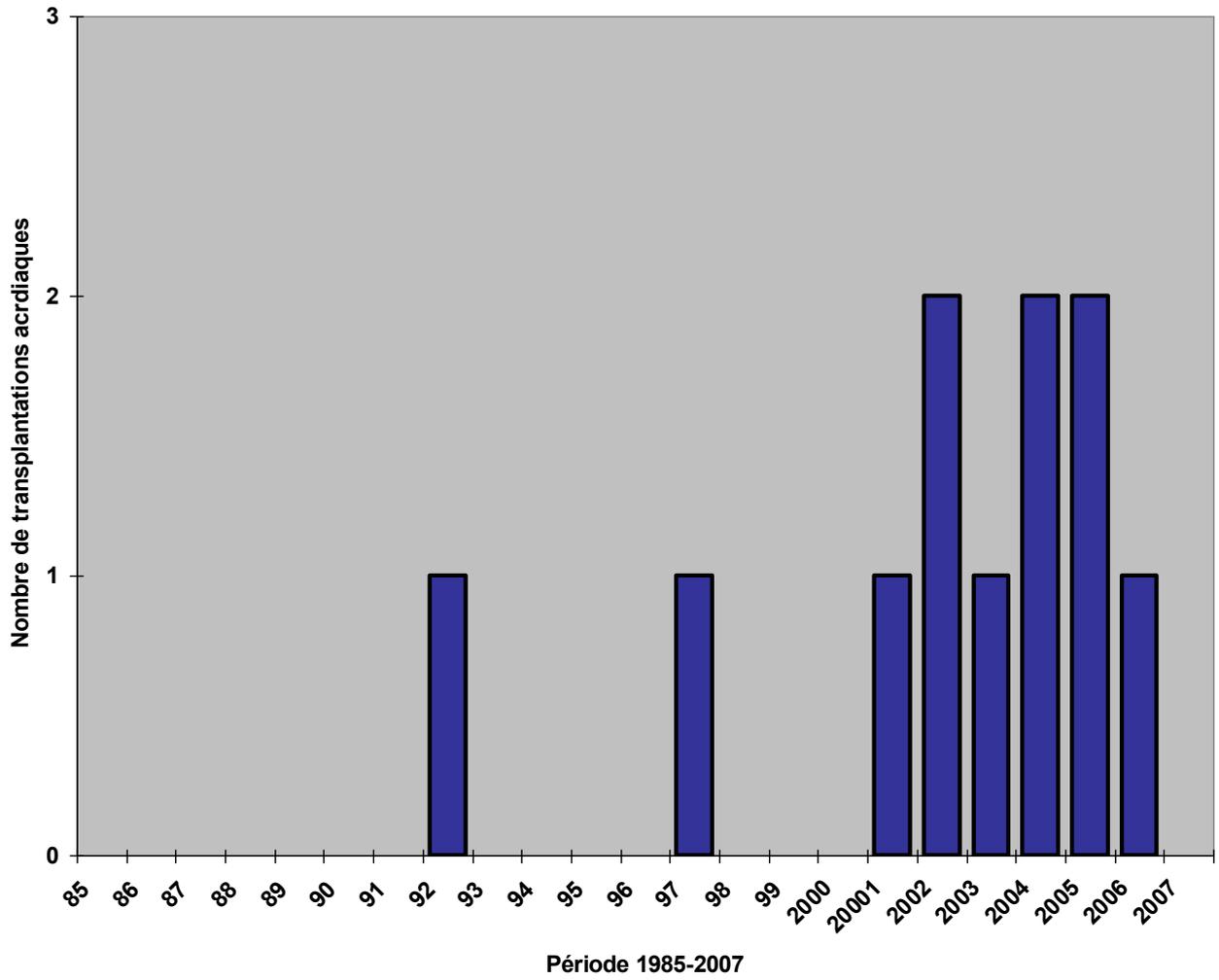
3.1.1 Transplantations cardiaques

3.1.1.1 Caractéristiques de la population

11 patients ont été transplantés pour cardiopathie congénitale au CHU de Nantes de 1985 à 2007. La moyenne d'âge était de 26 +/-10.2 ans au moment de la transplantation. Le ratio homme/femme était de 9/2. La répartition du nombre de transplantations par années se trouve dans le tableau 1. Elle montre que 82% de ces transplantations (9/11) ont été effectuées au cours des 6 dernières années.

La moyenne d'âge de la population témoin était de 25.6+/-6.6 ans. Le ratio homme/femme était identique soit 9/2.

Figure 9: Nombre de transplantations cardiaques annuelles pour cardiopathie congénitale



3.1.1.2 *Indications de transplantation*

Le type de cardiopathie congénitale et les antécédents chirurgicaux sont précisés pour chaque patient dans le tableau 1.

Le diagnostic le plus fréquent était la double discordance (3 patients, 27%). Tous ces patients avaient déjà été opérés au préalable, respectivement

- par plastie de la valve auriculo-ventriculaire non systémique avec une fuite résiduelle de haut grade,
- par implantation d'un stimulateur cardiaque épicaudique responsable de nombreuses thoracotomies,
- par remplacement valvulaire de la valve systémique sur anomalie d'Ebstein.

L'indication de transplantation était dans tous les cas la défaillance du ventricule systémique.

Les cœurs uni-ventriculaires étaient le deuxième diagnostic en fréquence (3 patients, 27%). L'un d'eux avait été opéré par intervention de Fontan 20 années avant la transplantation, les deux autres par dérivation mono-cavo-mono-pulmonaire termino-latérale 8 ans et 14 ans auparavant.

Deux d'entre eux présentaient des troubles du rythme supra ventriculaires soutenus responsables de la décompensation de leur cardiopathie et de leur inscription sur liste de transplantation.

Tous avaient une altération sévère de la fraction d'éjection du ventricule principal et l'un d'entre eux avait une insuffisance hépato-cellulaire sévère avec un TP à 50%.

Parmi les 5 patients restants, le premier présentait une cardiopathie complexe associant un canal atrio-ventriculaire complet, une L-malposition des gros vaisseaux, un retour veineux pulmonaire anormal total opéré et un rétrécissement pulmonaire et sous pulmonaire serré. Il avait été opéré par une chirurgie palliative de dérivation cavo-pulmonaire supérieure droite 5 ans avant la transplantation.

Le deuxième avait une tétralogie de Fallot avec anomalie de naissance de la coronaire droite opérée successivement par anastomose de Waterson (entre l'aorte ascendante et l'artère pulmonaire droite) puis cure complète 14 ans avant la transplantation. L'indication de

transplantation reposait sur une insuffisance cardiaque globale et des troubles du rythme ventriculaires réfractaires malgré l'implantation d'un défibrillateur automatique.

Le 3^{ème} présentait une transposition des gros vaisseaux traitée par switch artériel néonatal, valvulotomie aortique puis pontage aorto-coronarien sur l'IVA suite à un infarctus antérieur étendu. L'indication de transplantation était la défaillance du ventricule gauche.

L'indication de transplantation chez les 2 derniers patients ne reposait pas exclusivement sur l'existence d'une cardiopathie congénitale.

En effet, le premier présentait une cardiopathie mixte associant une CIA, une agénésie du péricarde mais aussi une cardiopathie dilatée d'apparence primitive.

Le deuxième avait pour cardiopathie initiale un rétrécissement valvulaire aortique serré congénital. La chirurgie de valvulotomie et myomectomie septale s'était compliquée d'une rupture septale ayant nécessité de multiples ré-interventions dont un remplacement valvulaire mitral mécanique. L'évolution s'était faite vers une insuffisance cardiaque droite réfractaire en raison d'une fuite tricuspide de haut grade et d'une péricardite constrictive.

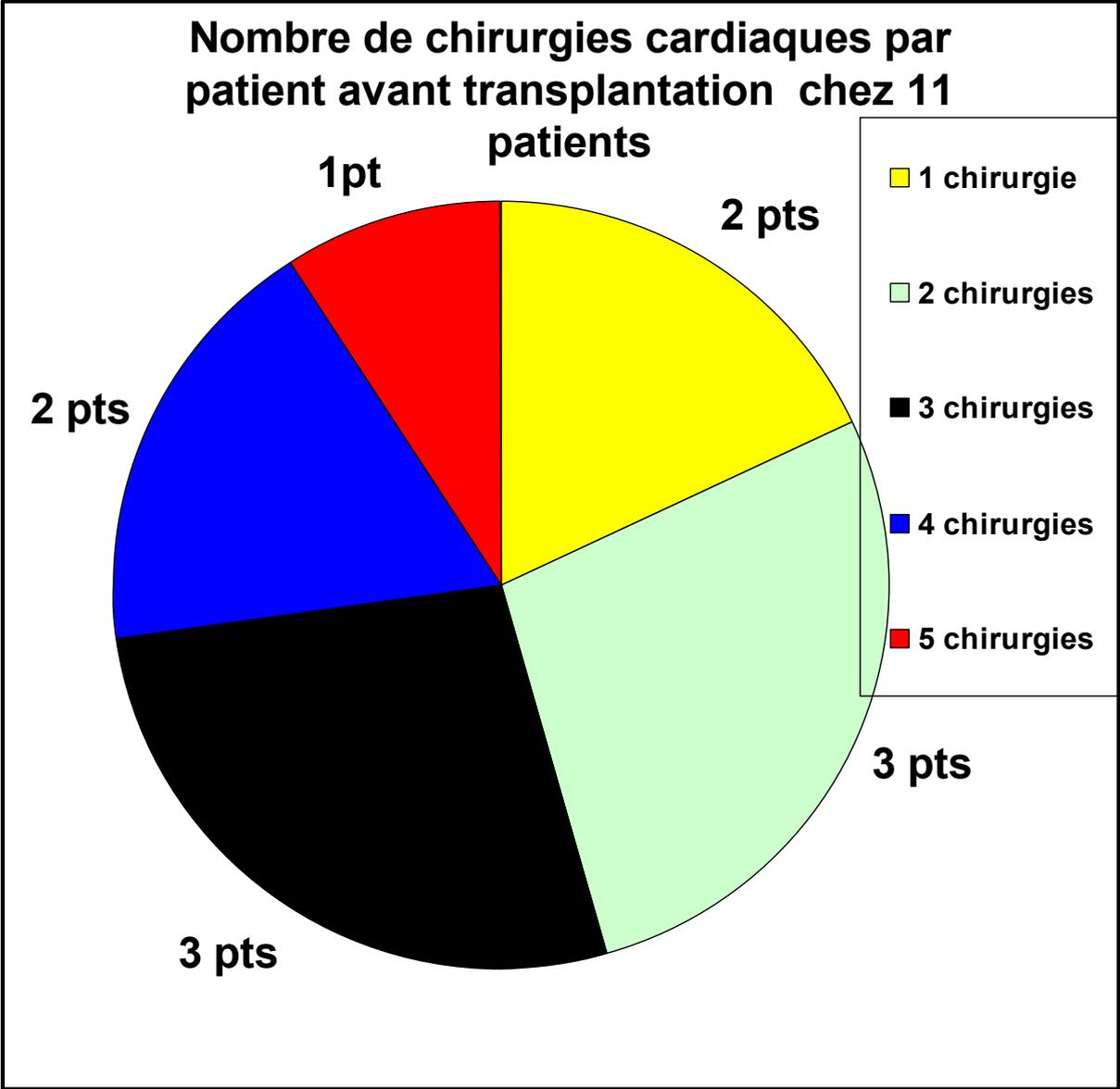
Tableau 2: diagnostic et antécédents chirurgicaux

Patients	Diagnostic	Age	Statut	Nombre de chirurgies antérieures	Antécédents chirurgicaux
1	CA, CIA, CMD		Vivant	2	Ligature CA, fermeture CIA
2	DD	28	Vivant	1	Plastie VAV systémique
3	CAV complet, L-malposition artérielle, isomérisme droit, RVPA total, rétrécissement pulmonaire et sous-pulmonaire	19	Vivant	2	Blalock, cure RVPA, dérivation cavopulmonaire supérieure
4	Tétralogie de Fallot	23	Vivant	3	Anastomose de Waterson, valvulotomie, cure complète
5	DD	38	Décédé	3	PM épicardique
6	DD, anomalie d'Ebstein		Vivant	1	Remplacement valvulaire tricuspide
7	TGV, VD à double issue	6	vivant	3	Switch artériel, valvulotomie aortique et PAC IVA
8	RAo sous-valvulaire	16	Décédé	5	Myomectomie septale, cure rupture septale, RV mitral
9	VU type Gauche	29	Vivant	4	Banding AP, fermeture VAV pulmonaire, opération de Glenn
10	Atrésie tricuspide	29	Vivant	2	Blalock, opération de Fontan
11	VU type Droit, L-transposition, continuation azygos VCI	18	Vivant	4	RV VAV unique, anastomose bicavo bipulmonaire.

CA : canal artériel ; CIA : communication inter-auriculaire ; CIV : communication inter-ventriculaire ; DD : double discordance ; RVPA : retour veineux pulmonaire anormal ; TGV : transposition des gros vaisseaux ; VU : ventricule unique

Au total, le nombre médian de chirurgies cardiaques par patient était de 3 (minimum 1, maximum 5) (Tableau 2)

Figure 9



Des procédures complémentaires ont été effectuées avant transplantation chez 4 patients :

- implantation d'un stimulateur cardiaque pour bloc auriculo-ventriculaire dans 2 cas,
- défibrillateur implantable dans 1 cas et
- embolisation de collatérales veineuses entre la veine cave supérieure et l'oreillette unique ainsi qu'entre la veine cave inférieure et l'oreillette unique via les veines sus-hépatiques dans 1 cas.

L'indication de transplantation était donc :

- pour les cardiopathies à 2 ventricules la défaillance du ventricule gauche ou du ventricule droit systémique chez 6 patients et du ventricule droit sous-pulmonaire chez 2 patients.
- pour les cardiopathies uni-ventriculaires la défaillance du ventricule unique chez les 3 patients. Bien que l'un d'entre eux se présentait avec un tableau d'insuffisance hépato-cellulaire, aucun ne souffrait d'entéropathie exsudative décrite comme une complication fréquente (9, 46, 54-56) et de mauvais pronostic pour la transplantation chez les patients opérés par dérivation cavo-pulmonaire totale.

3 des 11 patients étaient hospitalisés en unité de soins intensifs sous perfusion d'inotropes avant la transplantation. Aucun n'a nécessité d'assistance ventriculaire.

3.1.1.3 Pressions artérielles pulmonaires

Bien que tous les patients aient eu un cathétérisme cardiaque droit avant transplantation, les données récupérées étaient fragmentaires et peu comparables.

Les valeurs récupérées étaient préférentiellement les résistances vasculaires pulmonaires si besoin après test aux vasodilatateurs (Tableau 2).

3 patients présentaient donc une hypertension artérielle modérée avec des RVP à 3.5 pour le premier et 2.8 uW pour les 2 autres (PAP moyenne respectivement à 26 mm de Hg et 19 mm de Hg).

Aucun des 3 patients atteints de cardiopathie uni-ventriculaire n'avait d'HTAP sur les données du cathétérisme cardiaque.

Tableau 3: Pressions artérielles pulmonaires

	Résistances vasculaires pulmonaires (unités Wood)	Gradient trans-pulmonaire (mm de Hg)	PAP moyenne (mm de Hg)
Patient 1	1.4		27
Patient 2	1.24		19
Patient 3	Non Précisé	4	18
Patient 4	3.5	8.9	30
Patient 5	2.8		19
Patient 6	2.6		24
Patient 7	2.8		26
Patient 8	2.6		15
Patient 9	Non précisé	Non précisé	20
Patient 10	Non précisé	4	7
Patient 11	Non précisé	2	15

3.1.1.4 *Données péri-opératoires*

1 seul patient avait des titres élevés d'anticorps anti-lymphocytaires avec une réactivité de 32% à un panel standard d'antigènes. Le cross-match prospectif était négatif avant la transplantation.

Le temps moyen de CEC était de 2.9+/-0.9 heures et le temps moyen d'ischémie froide du greffon était de 3.8+/-1.5 heures.

Des gestes de chirurgie de réfection vasculaire ont été nécessaires chez 6 patients :

- démontage d'une circulation de Fontan
- démontage d'une dérivation cavo-pulmonaire supérieure droite chez 3 patients et reconstruction de l'artère pulmonaire droite dans 1 cas
- remplacement de la bifurcation pulmonaire
- réfection de l'artère pulmonaire droite et du tronc veineux innominé

3.1.1.5 *Mortalité*

3.1.1.5.1 *Mortalité précoce*

Nous avons défini la mortalité précoce par la mortalité au cours de l'hospitalisation.

2 des 11 patients (18%) sont décédés après transplantation cardiaque. Il s'agissait dans les deux cas de décès très précoces dans les 24 heures qui ont suivi la transplantation.

La première était une femme de 39 ans transplantée en raison d'une double discordance avec défaillance du ventricule systémique. Elle avait déjà subi 3 thoracotomies pour implantation d'un pace-maker épicaudique et changement de sondes.

Le cathétérisme cardiaque droit montrait à l'état basal une HTAP avec un GTP à 12.4 mm de Hg, des RVP à 4.5 uW. Après provocation pharmacologique, il persistait une HTAP minime avec des RVP à 2.8 uw.

Le temps d'ischémie du greffon a été extrêmement long (7 heures) en raison de l'éloignement du centre donneur et de difficultés opératoires liées à la dissection des multiples sondes de pace-maker.

La patiente a présenté une défaillance aigue du greffon dès la mise en charge, sans arguments pour une HTAP, entraînant le décès immédiat malgré une assistance droite par Biomédicus.

Le deuxième patient était un enfant de 17 ans dont l'indication de transplantation était une insuffisance cardiaque droite réfractaire après 5 chirurgies multi compliquées d'un rétrécissement sous valvulaire aortique. Il était également appareillé d'un pace-maker pour BAV complet acquis.

Le bilan pré-opératoire montrait un patient dénutri, atteint d'une hépatopathie sévère avec insuffisance hépato-cellulaire et hémochromatose post transfusionnelle.

Le cathétérisme cardiaque montrait après provocation pharmacologique des RVP à la limite supérieure de la normale soit 2.6 uW et une PAP moyenne normale à 15 mm de Hg.

Il a présenté quelques heures après la transplantation un état de choc cardiogénique en rapport avec une HTAP à 60 mm de Hg avec dilatation de ventricule droit entraînant le décès du patient avant la mise en place d'une assistance ventriculaire droite.

3.1.1.5.2 Mortalité tardive

Il n'y a eu aucun décès tardif dans la population des transplantés cardiaques pour cardiopathie congénitale.

3.1.1.6 *Complications précoces*

3.1.1.6.1 Complications infectieuses

2 patients ont présenté des complications infectieuses précoces (moins de 1 mois après transplantation) : il s'agissait de pneumopathies aigues à Staphylocoque Aureus et Pseudomonas Aeruginosa compliquées de sepsis non sévère d'évolution favorable sous antibiothérapie.

3.1.1.6.2 Complications hémorragiques et reprises opératoires

2 patients ont présenté une hémorragie sévère avec hémostase chirurgicale prolongée et poly transfusion n'ayant pas nécessité de reprise opératoire.

3 patients ont du être repris au bloc opératoire pour tamponnade.

3.1.1.7 Complications tardives

Les données sont regroupées dans le tableau 4.

5 patients ont présenté un total de 8 rejets significatifs à savoir des rejets de grade II ou supérieur de la classification de l'ISHLT 1990. On comptait 5 rejets cellulaires de grade II non compliqués, 1 rejet de grade III compliqué de flutter et insuffisance cardiaque droite et 2 rejets humoraux non compliqués.

3 patients ont présenté des complications infectieuses tardives respectivement une pneumopathie à pneumocoque, une primo-infection sévère et une primo-infection non sévère à CMV.

2 patients ont présenté une insuffisance rénale chronique modérée avec une clearance de la créatinine entre 30 et 60 ml/mn.

1 seul patient a déclaré une hypertension artérielle.

1 patient a présenté une maladie coronaire du greffon peu sévère.

Nous n'avons noté aucune néoplasie ou re-transplantation.

Tableau 4: Complications tardives

	Patients (n=11)	(%)
Rejets	5	45
Complications infectieuses	4	36
Insuffisance rénale	2	18
Hypertension artérielle	1	9
Maladie coronaire du greffon	1	9
Néoplasies	0	0
Re-transplantation	0	0

3.1.2 Transplantations cardio-pulmonaires

3.1.2.1 Caractéristiques de la population

12 patients ont eu une transplantation cardio-pulmonaire pour cardiopathie congénitale.

Le ratio H/F était de 1.4/1 (7 hommes, 5 femmes). La moyenne d'âge était de 31 +/-9.3 ans.

La répartition du nombre de transplantations par années se trouve dans la figure 10.

Au contraire des transplantations cardiaques, seules 13% des transplantations cardio-pulmonaires ont été effectuées au cours des 6 dernières années (2/12).

4 patients étaient en stade IV, 6 en stade III et 2 en stade II de la NYHA

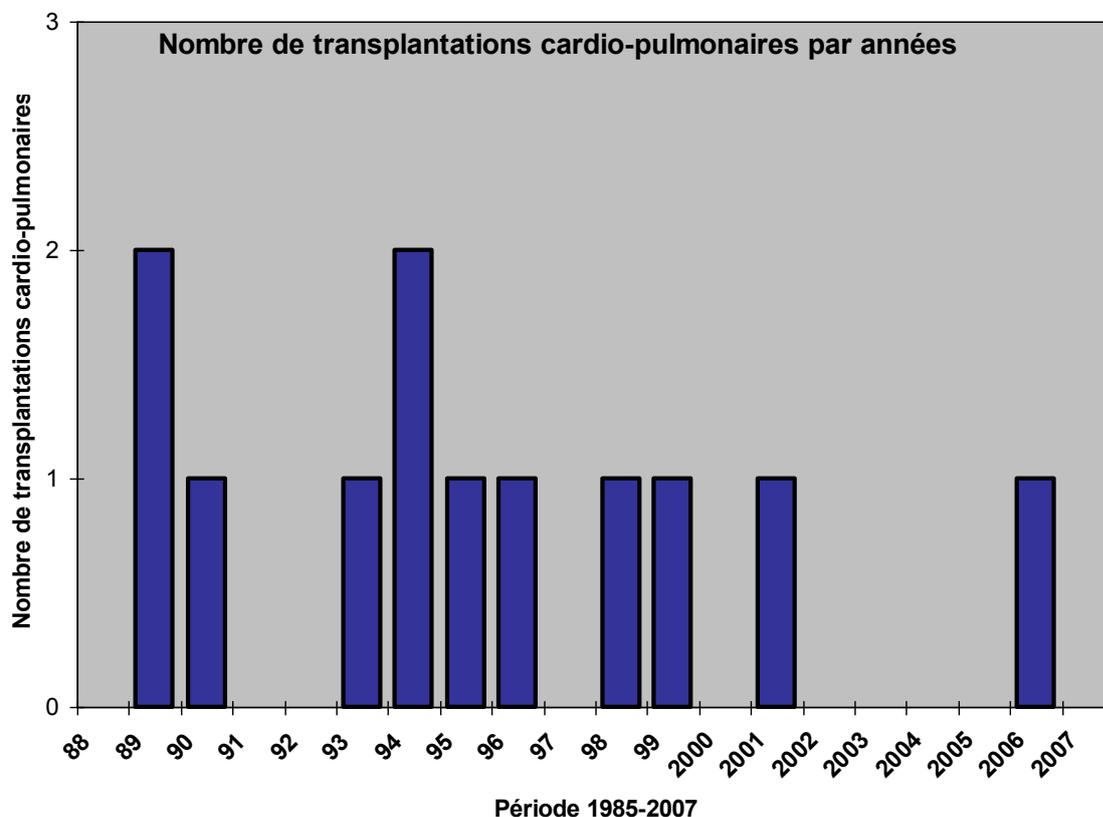
Le groupe témoin était constitué de 24 patients transplantés pour HTAP toutes causes.

Les causes d'HTAP incluait les hypertensions artérielles pulmonaires primitives, les cardiopathies non congénitales compliquées d'HTAP, les fibroses pulmonaires, les histiocytoses X et les HTAP post-emboliques.

Le ratio H/F était de 2/1. La moyenne d'âge était de 37.9 ans +/- 7.9 ans.

Le suivi moyen était de 5.53 +/- 5.79 ans.

Figure 10



3.1.2.2 Indication de transplantation

Le type de cardiopathie congénitale et les antécédents chirurgicaux sont précisés dans le tableau 5. Les indications de la transplantation se trouvent dans le tableau 6.

Tableau 5: Type de cardiopathie et antécédents chirurgicaux

Patients	Diagnostic	Age	Statut	Nombre de chirurgies	Antécédents chirurgicaux
1	CIV, dextroposition aortique	23	Vivant	1	Cerclage de l'AP
2	DD, CIV	26	Décédé	0	
3	CA perméable	23	Décédé	0	
4		41	Vivant		
5	Truncus arteriosus type I	26	Vivant	0	
6	CIV péri-membraneuse	24	Vivant	1	Cure de CIV
7	CIV	39	Décédé	1	Ligature de CA
8	APSI	24	Décédé	1	Anastomose de Waterson
9	DD, CIA, CIV	35	Décédé	0	
10	CIV	50	Vivant	0	
11	Atrésie tricuspide, CIA, CIV, malposition gros vaisseaux	39	Vivant	1	Mono-cavo-pulmonaire
12	VD à double issue	29	Vivant	0	

CA : canal artériel ; CIA : communication inter-auriculaire ; CIV : communication inter-ventriculaire ; DD : double discordance ; APSI : atrésie pulmonaire à septum intact

Tableau 6: Indications des transplantations cardio-pulmonaires

Patients	Eisenmenger	PAPS	NYHA
1	oui	140	II
2	oui	-	IV
3	oui	125	III
4	oui	-	III
5	oui	85	IV
6	oui	230	IV
7	oui	120	III
8	oui	-	III
9	oui	110	II
10	oui	110	III
11	oui	20	IV
12	non	135	IV

L'indication de transplantation la plus fréquente était représentée par les communications inter-ventriculaires avec 4 patients (33%).

3 des 4 patients porteurs de CIV avaient déjà été opérés respectivement :

- par cerclage de l'artère pulmonaire à l'âge de 1 an,
- par cure de CIV à l'âge de 3 ans et
- par ligature de canal artériel pour le dernier, la CIV ayant été initialement considérée comme restrictive

L'indication de transplantation était dans tous les cas un syndrome d'Eisenmenger avec dyspnée de haut grade. Tous les patients avaient présenté au moins un épisode de décompensation cardiaque droite récente (<1 an).

Venaient ensuite les cardiopathies uni-ventriculaires (3 patients, 25%)

Le ventricule gauche était dominant dans 2 cas.

Ils s'agissaient

- d'une atrésie pulmonaire à septum intact opérée par anastomose de Waterson en raison d'une hypoplasie des artères pulmonaires et
- d'une atrésie tricuspide avec CIA, CIV, malposition des gros vaisseaux et rétrécissement pulmonaire opérée par dérivation cavo-pulmonaire bidirectionnelle à l'âge de 18 ans.

Le ventricule droit était dominant dans 1 cas : il s'agissait d'un ventricule droit à double issue avec ventricule gauche hypoplasique sans chirurgie antérieure.

Deux des patients avaient un syndrome d'Eisenmenger.

Le 3^{ème} avait développé une HTAP sur le poumon gauche et de très nombreuses fistules artério-veineuses sur le poumon droit qui avaient contre-indiqué la transplantation cardiaque isolée.

L'indication de transplantation reposait dans tous les cas sur une dyspnée de haut grade associée à :

- une altération sévère de la fonction du ventricule systémique chez le premier patient
- une insuffisance cardiaque droite réfractaire, des troubles du rythme supra-ventriculaires soutenus et une insuffisance mitrale de haut grade chez le deuxième patient
- une cyanose invalidante chez le troisième patient.

Deux patients (17%) présentaient une double discordance associée à une CIV+/-CIA compliquée de syndrome d'Eisenmenger. Aucun n'avait été opéré.

L'indication de transplantation reposait sur la dyspnée et la cyanose.

Les cardiopathies chez les deux derniers patients étaient un canal artériel perméable et un tronc artériel commun de type I non opérés avec syndrome d'Eisenmenger.

3.1.2.3 Pressions artérielles pulmonaires systoliques

Les valeurs de PAPS préopératoires ont pu être recueillies chez 9 patients et confirmaient une hypertension artérielle sévère chez ces patients à l'exception d'un seul. Celui-ci avait développé une HTAP unilatérale avec une PAPm sur le poumon controlatéral à 20 mm de Hg. Les PAPS étaient en moyenne de 99 ± 37 mm de Hg.

3.1.2.4 Données péri opératoires

Aucun patient n'avait de titres élevés d'anticorps anti-HLA et n'a donc nécessité de cross match avant la transplantation.

Le temps d'ischémie moyen du greffon était de 3.3 ± 0.45 heures.

Le temps de CEC moyen était de 2.8 ± 0.7 heures.

La technique opératoire était une cardiectomie totale dans 7 cas et une cardiectomie selon la méthode standard dans 5 cas.

L'anastomose des voies respiratoires était trachéale dans tous les cas.

3 patients ont présenté une hémorragie per-opératoire majeure aux dépens de la circulation collatérale du médiastin postérieur. Tous sont décédés dans les jours ou mois qui ont suivis.

3.1.2.5 Mortalité

5 patients sont décédés (42%) dont 3 décès précoces durant l'hospitalisation et 2 décès tardifs.

3.1.2.5.1 Mortalité précoce

Les causes de décès ont été respectivement :

- Une hémorragie non contrôlée du site opératoire pour le patient 3 avec décès au 5^{ème} jour.
- Les complications de la réanimation chez le patient 7 avec infection sévère à *Pseudomonas Aeruginosa* et *Aspergillus*, reprise au bloc pour rupture trachéale puis AVC cérébral ischémique et engagement secondaire au 2^{ème} mois post-opératoire dans un contexte de poly-neuropathie de réanimation.
- Les conséquences d'une hémorragie du site opératoire pour le patient 8. L'hémostase avait imposé en dernier recours une exclusion du médiastin postérieur par un lambeau

péricardique. Malgré une reprise opératoire au 4^{ème} jour, le patient est décédé au 6^{ème} jour dans un tableau de défaillance multiviscérale.

3.1.2.5.2 Mortalité tardive

Les causes de décès ont été :

- Les suites d'une encéphalite sévère d'étiologie non déterminée chez la patiente 2 cinq mois après la transplantation.
- Une hémoptysie massive secondaire à une aspergillose bronchique invasive chez le patient 9 deux ans après la transplantation. La patiente était sous un protocole d'immuno-suppression lourd en raison de rejets pulmonaires à répétition. Elle présentait également une maladie coronaire du greffon.

3.1.2.6 *Complications précoces*

3.1.2.6.1 Reprises opératoires

Les 3 patients ayant présenté une hémorragie per-opératoire ont du être repris au bloc opératoire pour décaillotage. 2 d'entre eux sont décédés précocement. Le 3^{ème} est décédé au 2^{ème} mois post-opératoire.

3.1.2.6.2 Infections

Le patient 5 a présenté une aspergillose bronchique.

Le patient 7 a présenté une pneumopathie aigue sévère sans germe retrouvé.

3.1.2.6.3 Complications rénales

Le recours temporaire à la dialyse a été nécessaire chez 8 patients (67%). 5 ont développé ensuite une insuffisance rénale chronique contre 2 parmi les 4 patients qui n'avaient pas eu besoin de dialyse.

3.1.2.7 *Complications tardives*

6 patients ont présenté des complications infectieuses tardives. Il s'agissait :

- Pour le patient 1 d'une pneumopathie à *Haemophilus Influenzae* 1an après transplantation, d'infections broncho-pulmonaires à répétition à *Staphylocoque* et *Xanthomonas*, d'une aspergillose bronchique 15 ans après transplantation et d'une pneumopathie aigue à *Staphylocoque Aureus* 16 ans après transplantation.
- Pour le patient 2 d'une pneumopathie aigue et d'une colite à *Clostridium Difficile* au 3^{ème} mois.
- Pour le patient 4 d'une aspergillose bronchique au 3^{ème} mois.
- Pour le patient 6 d'une pneumopathie aigue sévère à CMV au 10^{ème} mois et d'un sepsis sévère sans germe retrouvé 2 ans après la transplantation.
- Pour le patient 9 d'une pneumocystose pulmonaire et d'une aspergillose pulmonaire invasive ayant mené au décès du patient 2 ans après transplantation.

4 patients ont présenté un total de 9 rejets significatifs de grade II ou supérieur de la classification de l'ISHLT 1990.

7 patients ont développé une insuffisance rénale chronique. Parmi eux, 2 sont en hémodialyse et 1 a eu une transplantation rénale.

Une maladie coronaire du greffon a été diagnostiquée chez 2 patients, menant à une re-transplantation chez l'un d'entre eux.

Deux néoplasies ont été diagnostiquées, incluant un carcinome baso-cellulaire cutané et un lymphome EBV induit (Tableau 7)

Tableau 7: Complications tardives après transplantation cardio-pulmonaire

	Patients (n=12)	(%)
Rejets	4	33
Complications infectieuses	6	50
Insuffisance rénale	7	58
Hypertension artérielle	4	33
Maladie coronaire du greffon	2	17
Néoplasies	2	17
Re-transplantation	1	8.3

3.2 ANALYSE COMPARATIVE

3.2.1 Transplantations cardiaques

3.2.1.1 Comparaison des données pré et péri opératoires

Nous avons comparé les données sociodémographiques, pré et péri opératoires entre les populations de patients transplantés pour cardiopathie congénitale (population cas) et les patients transplantés pour autres causes (population témoin) par analyse bivariée (Tableau 7).

La seule variable pour laquelle il existait une différence significative entre les deux populations était le nombre moyen de chirurgies cardiaques antérieures qui était supérieur dans la populations cas (2.72 +/-1.27 vs 0.09 +/-0.9 p<0.0001).

Les temps de CEC et d'ischémie froide tendaient à être supérieurs dans la population cas de même que la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs.

Tableau 8: Comparaison des données pré et péri-opératoires entre les groupes cas et témoin

	Cardiopathies congénitales (11 patients)	Témoins (11 patients)	p
Age	25,9 +/-10.2	24,8 +/-7.3	p=0.83
Ratio H/F	4.5/1	4.5/1	p=1
Nombre de chirurgies total	30	1	p<0.0001 *
Assistance mécanique pré-opératoire	0	3	p=1
HTAP pré-opératoire	3	2	p=0.77
Ischémie froide (heures)	3.8+/-1.5	3.2+/-0.85	p=0.24
Temps de CEC (heures)	2.9+/-0.9	2.1+/-1.6	p=0.36
Hémorragie sévère	2	2	p=1
Reprise opératoire	2	2	p=1
Assistance mécanique post-opératoire	3	1	p=0.055
Durée d'hospitalisation USI (jours)	17+/-6	12+/-12	p=0.24
Nombre total de rejets	0.72	0.3	p=0.18
Maladie coronaire du greffon	1	2	p=1

* significatif

Nous avons ensuite comparés les données pré et péri-opératoires des patients décédés et non décédés sans distinction des groupes cas et témoin (Tableau 8).

Au seuil de 5%, on ne mettait pas en évidence de caractéristique significativement différente entre les patients décédés et les autres patients.

Tableau 9 – Comparaison des caractéristiques des patients décédés et des patients non décédés

	Décédé (N = 11)	Survivant (N = 11)	OR	[IC 95 %]	p
Assistance pré-opératoire					
Non	4	15	1.875	-	0.641
Oui	1	2			
HTAP					
Non	3	12	1	-	1
Oui	1	4			
Durée ischémie froide	253.8	203.0	1.009	[0.1402 ; 7.262]	0.208
Technique opératoire					
Cardiectomie totale	5	15	-	-	0.99
Shumway	0	2			
Durée CEC	171.6000	144.7647	1.004	[0.1397 ; 7.219]	0.792
Hémorragie sévère					
Non	5	13	1	-	0.99
Oui	0	4			
Reprise opératoire					
Non	5	14	2	-	0.99
Oui	0	3			
Soutien hémodynamique					
Non	2	13	-	-	0.377
Assistance	2	3			
Adrénaline prolongée	1	1			

3.2.1.2 *Survie*

Enfin, nous avons comparé la survie des populations cas, témoin et de toute la population des patients transplantés cardiaques de 1985 à 2007 indépendamment de la cardiopathie (Figures 11 et 12).

Il n'existait pas de différence significative de survie entre la population transplantée cardiaque pour cardiopathie congénitale et la population appariée transplantée pour cardiopathie non congénitale ($p=0.95$).

Il n'existait pas non plus de différence significative de survie entre la population transplantée cardiaque pour cardiopathie congénitale et l'ensemble des patients transplantés cardiaques de 1985 à 2007 ($p=0.99$) (tableau 10).

Figure 11 : Comparaison de survie des populations cas (congénitaux) et témoin

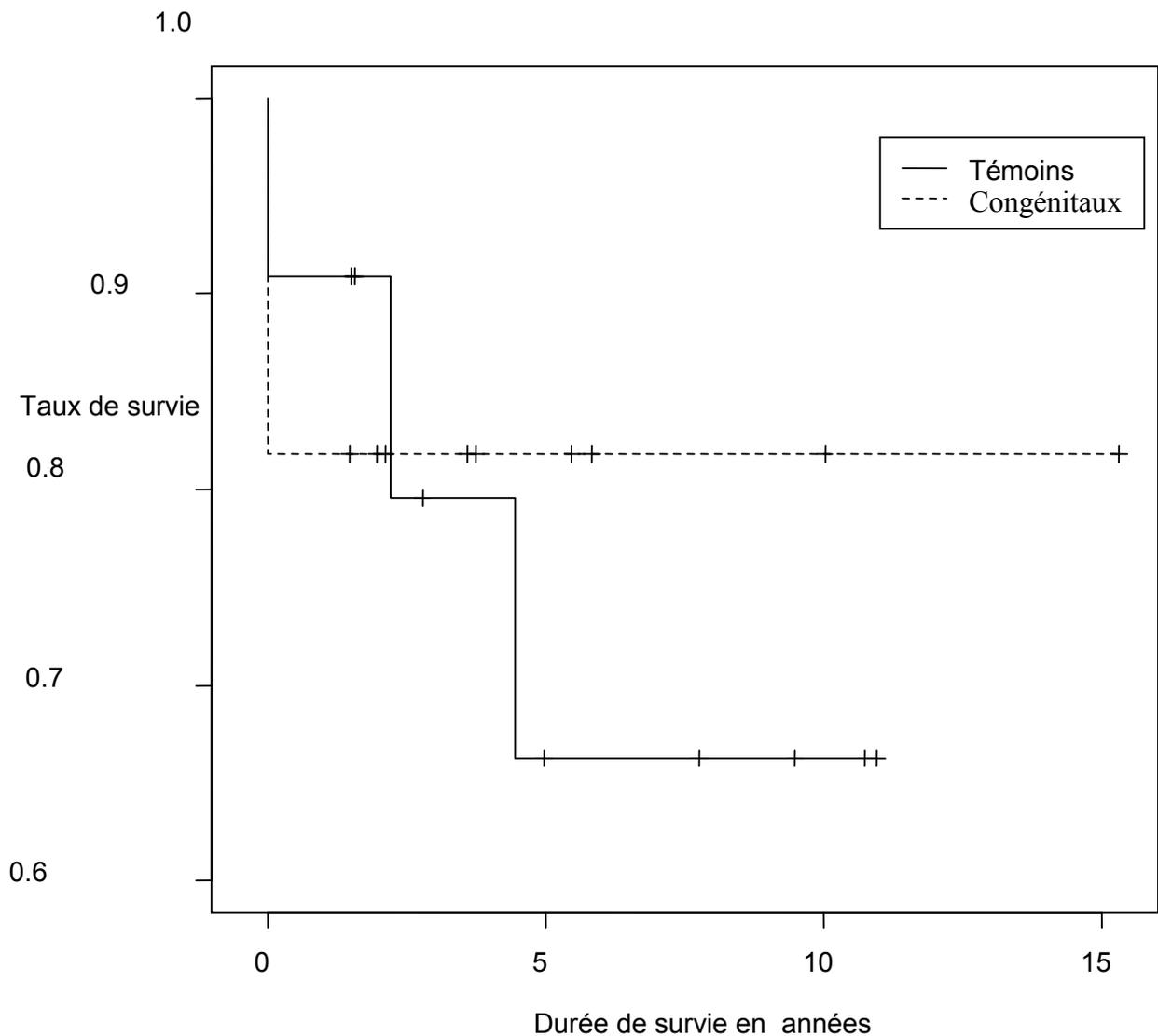


Figure 12 : Comparaison de survie de la population cas (congénitaux) et de l'ensemble des patients transplantés cardiaques (cohorte)

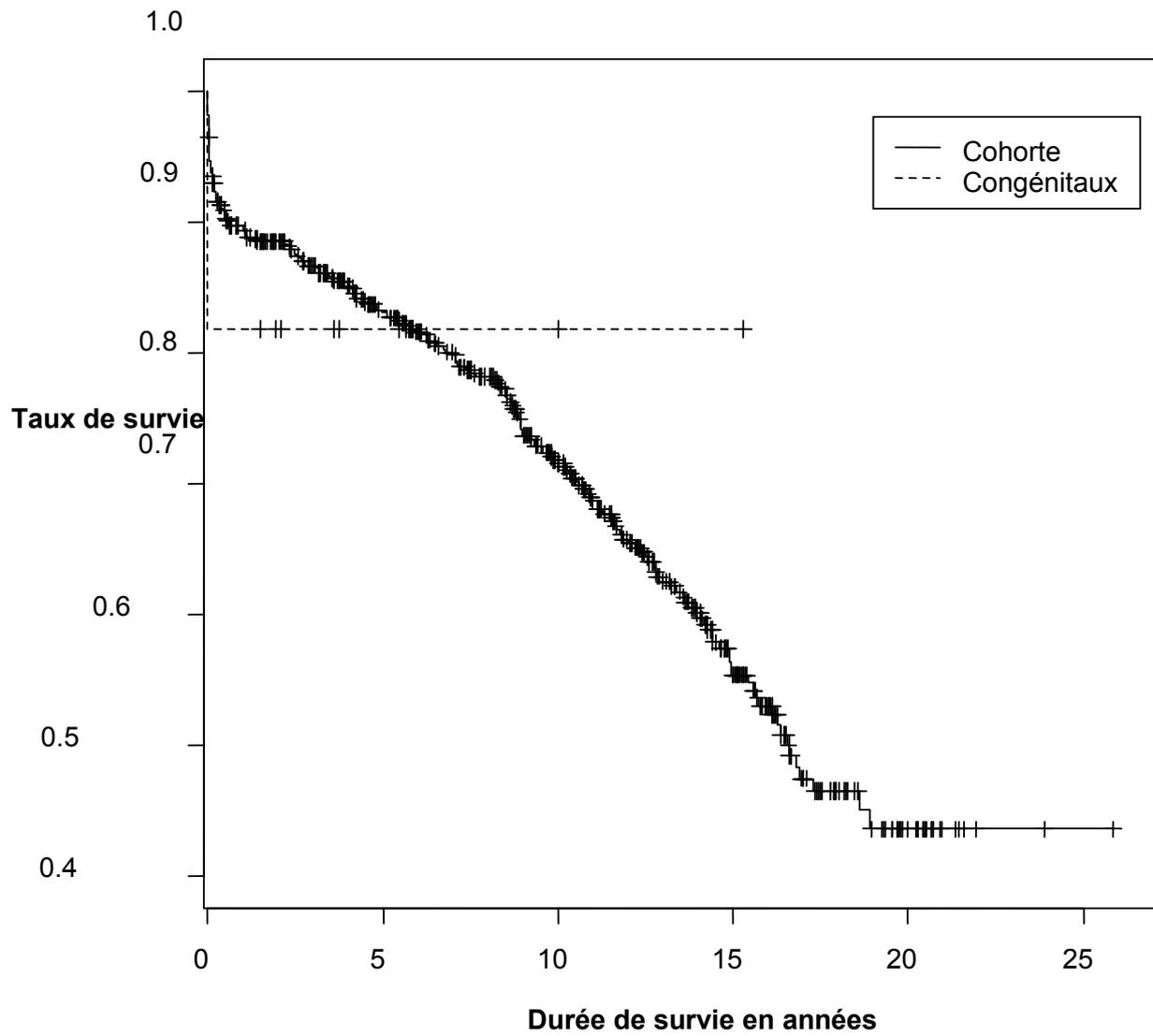


Tableau 10 – Taux de survie à 1 mois, 1 an et 5 ans après transplantation cardiaque

	Taux de survie à 1 mois	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 5 ans
Congénitaux (n=11)	0.818 [0.619 ; 1]	0.818 [0.619 ; 1]	0.818 [0.619 ; 1]
Témoins (n=11)	0.909 [0.754 ; 1]	0.909 [0.754 ; 1]	0.663 [0.410 ; 1]
Cohorte (n=564)	0.941 [0.922 ; 0.96]	0.895 [0.871 ; 0.92]	0.831 [0.8 ; 0.862]

3.2.2 Transplantations cardio-pulmonaires

Nous avons comparé la survie des patients transplantés cardio-pulmonaires entre les sujets atteints de syndrome d'Eisenmenger (n=12) et les sujets transplantés pour HTAP (n=24).

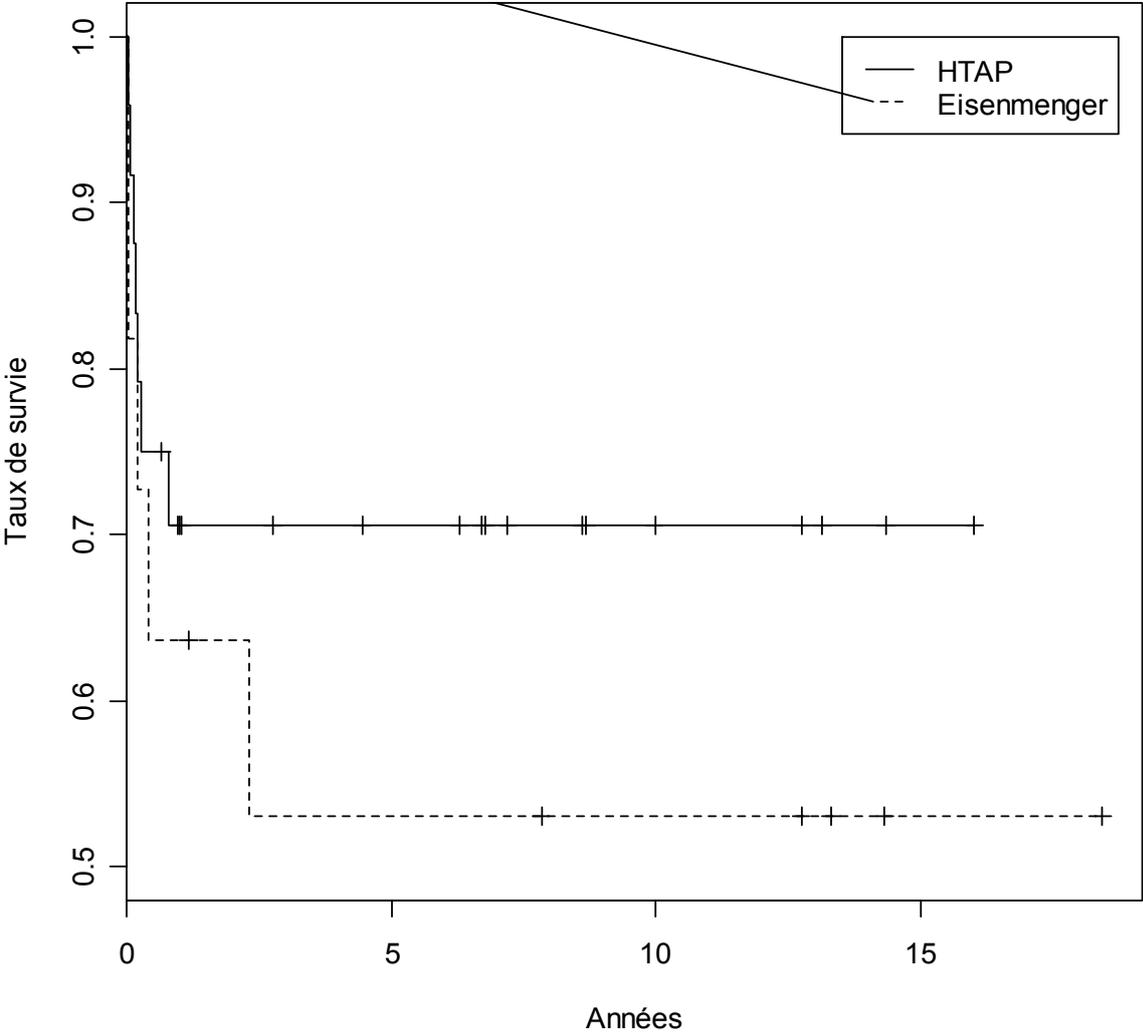
Au seuil de 5%, on ne met pas en évidence de différence significative de survie entre les deux groupes de transplantés cardio-pulmonaires ($p = 0.385$) (Figure 13)

Les taux de survie à 1 mois, 1 an et 5 ans sont reportés dans le tableau 11.

Tableau 11 – Taux de survie à 1 mois, 1 an et 5 ans dans chaque groupe de transplantés cardio-pulmonaires

	Taux de survie à 1 mois	Taux de survie à 1 an	Taux de survie à 5 ans
Eisenmenger	0.818 [0.619 ; 1]	0.636 [0.407 ; 0.995]	0.530 [0.299 ; 0.940]
HTAP	0.917 [0.813 ; 1]	0.706 [0.544 ; 0.915]	0.706 [0.544 ; 0.915]

Figure 13 : Comparaison de survie des patients transplantés cardio-pulmonaires pour syndrome d'Eisenmenger et HTAP



4 DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la survie après transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire chez les patients adultes porteurs d'une cardiopathie congénitale.

Nous avons retrouvé une survie de 82% à 1 mois, 1 an et 5 ans après transplantation cardiaque et de 83%, 67% et 58% à respectivement 1 mois, 1 an et 5 ans après transplantation cardio-pulmonaire.

Ces résultats sont concordants avec les données publiées dans les derniers registres de l'ISHLT montrant :

- pour les transplantations cardiaques une survie de 82%, 77% et 58% à 1 mois, 1 an et 5 ans post-transplantation sur la période 2000-2005 (57)
- pour les transplantations cardio-pulmonaires une survie de 79%, 71% et 52% à 1 mois, 1 an et 5 ans (3).

Il n'existe que peu de séries publiées sur les transplantations pour cardiopathie congénitale chez l'adulte, population majoritaire dans notre étude puisqu'il n'existait que 2 patients mineurs de 7 et 17 ans sur un effectif total de 23 patients.

- **Concernant la transplantation cardiaque**, les différentes séries se sont intéressées à des populations différentes en particulier concernant le type de cardiopathies avec des taux de survie très variables s'étageant de 50 à 100% (tableau 13).

Hasan et al se sont intéressés à une population de 7 adultes et 2 enfants parmi lesquels 3 n'avaient jamais été opérés. Le seul patient opéré par intervention de Fontan est mort dans les suites immédiates de la transplantation (58). La survie globale à 1 an était de 43%.

Carrel et al ont rapporté une survie de 100% chez 7 patients adultes et 7 enfants. Aucun n'avait eu d'opération de Fontan.

Là encore, 3 patients n'avaient jamais été opérés (59).

Plus récemment, Speziali et al ont rapporté une survie de 100% chez une population adulte de 11 patients et de 33% dans une population pédiatrique de 3 enfants. Tous avaient des

antécédents de chirurgie cardiaque. 2 des patients pédiatriques avaient eu une opération de Fontan (60).

Lamour et al ont étudié une population adulte de 24 patients dont 12 avaient une cardiopathie de type ventricule unique et 8 avaient été opérés par intervention de Fontan. La survie était de 79% à 1 an et 60% à 5 ans. Seuls deux patients n'avaient pas été opérés précédemment et le nombre médian de chirurgie était de 2 par patient.

Il s'agit de la seule étude ayant comparé la survie avec une population témoin appariée sur l'âge, le sexe et la période de transplantation. Il n'y avait pas de différence significative de survie.

D'autre part, 4 des 5 décès précoces concernaient le groupe des « Fontan » ce que les auteurs expliquaient par un taux élevé d'hémorragies per-opératoires en rapport avec les anomalies de la circulation pulmonaire propres aux circulations de Fontan : fistules artério-veineuses pulmonaires, artères collatérales aorto-pulmonaires, mismatch ventilation/perfusion pulmonaire.

Il faut cependant souligner que tous ces patients souffraient d'entéropathies exsudatives ce qui reflétait le caractère très avancé de leur cardiopathie (52).

Chen et al ont publié la plus grande série à ce jour avec 106 patients tous ages confondus (39 adultes). 62 patients (58.5%) avaient un ventricule unique parmi lesquels 29 avaient eu une opération de Fontan.

Il n'y avait pas de différence significative de survie au long terme avec la population témoin. Par contre, la mortalité précoce (<30 jours) était significativement supérieure chez les patients congénitaux (OR 2.6, p=0.001)

La survie globale était de 65% (adultes 73%) et la survie des « Fontan » de 62% à 5 ans (61). Les facteurs de risque de mortalité identifiés dans la population des patients atteints de cardiopathie uni-ventriculaire étaient les antécédents de traitement palliatif par shunt systémico-pulmonaire et la nécessité d'un geste de reconstruction pulmonaire lors de la transplantation.

Enfin, Pigula et al ont publié en 2000 une série de 8 transplantés cardiaques adultes dont 7 avaient été opérés auparavant.

La survie était de 50, 50 et 25% respectivement à 1 mois, 1 an et 3 ans (34).

Tableau 13: Survie après transplantation cardiaque pour cardiopathie congénitale

Séries	Année	Patients (n)	Fontan (n)	Mortalité globale	Mortalité Fontan
CHU Nantes	2007	11	1	2/11 (18%)	0
Hasan et al (58)	1993	9	1	4/9 (43%)	1/1 (100%)
Carrel et al (59)	1994	14	0	0	0
Macé et al (62)	1994	4	1	0	0
Speziali et al (60)	1998	14	2	1/14 (7%)	Non spécifié
Lamour et al (52)	1998	24	8	9/24 (38%)	4/8 (50%)
Pigula et al (34)	2001	8	1	4/8 (50%)	1/1 (100%)
Chen et al (tous ages) (61)	2004	106	29	37/106 (35%)	11/29 (38%)
Carey et al (tous ages) (46)	1998	9	9	3/9 (33%)	3/9 (33%)

Un fait intéressant était que **la grande majorité de ces études de même que le dernier rapport de l'ISHLT ne montrent pas de différences significatives de survie entre les patients transplantés pour cardiopathie congénitale et l'ensemble des patients transplantés pour d'autres causes.**

Seule l'étude de Pigula conclut à une survie significativement inférieure dans le groupe des patients congénitaux mais il s'agissait d'un petit effectif (8 patients) et la mortalité précoce est inhabituellement élevée.

Ces données sont concordantes avec les résultats de notre étude qui ne montre pas de différence significative de survie avec la population témoin appariée ni avec l'ensemble des patients transplantés cardiaques de 1985 à 2007 ($p < 0.05$).

Nous avons observé dans notre étude que tous les décès (2) sont survenus en période post-opératoire immédiate, respectivement par HTAP et défaillance aigue du greffon malgré une assistance ventriculaire droite.

Le dernier rapport de l'ISHLT montre d'ailleurs que malgré une survie à long terme similaire, **les patients transplantés pour cardiopathie congénitale ont une surmortalité à 1 an par rapport aux autres cardiopathies** (RR 2.13, $p < 0.0001$) (57, 61) mais il n'apporte pas d'explications à cette conclusion.

L'étude de Chen conclut à une surmortalité à 1 mois pour le groupe des cardiopathies congénitales par rapport aux autres cardiopathies. Les causes de décès étaient par ordre décroissant les dysfonctions primaires du greffon, les hémorragies, les défaillances multi-viscérales et les infections.

Cette surmortalité précoce s'explique probablement par les difficultés techniques per-opératoires que nous avons décrites plus haut, principalement les complications hémorragiques, l'allongement de la durée de CEC et les HTAP post-opératoires.

Cependant, ni notre étude, ni celles que nous avons citées n'ont mis en évidence de différence quant aux données pré et péri-opératoires entre les patients congénitaux et la population des

transplantés en général. Cela tient vraisemblablement à la petite taille des populations observées.

La plupart des patients transplantés cardiaque pour cardiopathie congénitale ont déjà eu une ou plusieurs chirurgies cardiaques préalables (34, 52, 58-62).

Il n'est pas démontré qu'il s'agisse d'un facteur de risque de décès dans cette population.

Si l'on se réfère à la population des transplantés cardiaques toutes causes, les données sont discordantes.

En effet, une méta-analyse de Kokkinos (63) parue en 2007 comparait la mortalité après transplantation cardiaque entre des patients ayant déjà eu une sternotomie (n=381) et des patients n'ayant jamais été opérés (n=623). Malgré un temps de CEC et d'ischémie du greffon plus long, des complications hémorragiques et des reprises opératoires plus fréquentes, il n'y avait pas de différence significative de mortalité.

Le rapport de l'ISHLT de 2007 a par contre identifié les antécédents de sternotomie comme un facteur de risque de mortalité à 1 an (RR=1.22, p=0.01).

Il est donc probable qu'un antécédent de sternotomie ne constitue pas un facteur de risque majeur de mortalité après transplantation pour cardiopathie congénitale.

On ne peut, par contre, extrapoler cette assertion pour les antécédents multiples de sternotomie.

Les patients opérés par intervention de type Fontan sont généralement considérés comme des candidats à haut risque pour la transplantation cardiaque chez les patients adultes avec des taux de survie très variables, entre 0 et 100% (34, 52, 58-62).

Nous n'avons dans notre étude que 3 patients atteints d'une cardiopathie uni-ventriculaire et 1 seul patient traité par intervention de Fontan proprement dite. Tous sont vivants.

Le nombre de patients concernés est également très faible dans les études que nous avons citées, au maximum de 29 dans l'étude de Chen avec une survie de 62% à 5 ans.

Le devenir de ces patients a été mieux étudié chez la population pédiatrique où les ventricules uniques représentent 70 à 80% des indications de transplantation parmi les cardiopathies congénitales (64).

Jayakumar et al (64) ont rapporté une survie de 71.5% et 67.5% à 1 an et 5 ans après transplantation cardiaque pour ventricule unique chez 35 patients. Les deux tiers avaient été opérés par dérivation cavo-pulmonaire totale. Le nombre moyen de chirurgies antérieures était de 2.6 par patient, un geste de reconstruction vasculaire a été nécessaire chez 91% des patients et la moitié des patients avaient une entéropathie exsudative ce qui reflétait la gravité de leur cardiopathie.

Malgré cela, il n'y avait pas de différence de survie avec les transplantés cardiaques pour d'autres causes.

Gamba et al ont également rapportés un taux de survie élevé après transplantation (86%, 77% et 62% à 1, 5 et 10 ans) chez 14 patients opérés par dérivation cavo-pulmonaire totale (55).

Bien que la transplantation soit techniquement plus difficile chez ces patients, le pronostic paraît finalement proche de celui des autres cardiopathies congénitales.

- **Concernant les transplantations cardio-pulmonaires**, les séries publiées sont également peu nombreuses chez les patients adultes atteints de cardiopathie congénitale (tableau 15)

Tableau 15: Survie après transplantation cardio-pulmonaire

	Année	Patients (n)	Survie à 1 an (%)	Survie à 5 ans (%)
CHU NANTES	2007	12	67	58
Isquierdo et al (65)	2007	5	75	50
Waddell et al (66)	2002	430	70	Non précisé
Stoica et al (24)	2001	51	72	51.3
Goerler et al (35)	2007	46	80	69
Pigula et al (34)	2001	31	58	47 (3 ans)

Les résultats sont homogènes et concordants avec ceux de notre étude et des derniers registres de l'ISHLT montrant une survie de 83%, 67% et 58% à 1 mois, 1 an et 5ans (3).

Ces mêmes registres ont par ailleurs montré un meilleur taux de survie à moyen et long terme pour les patients atteints de syndrome d'Eisenmenger comparé aux transplantations pour l'ensemble des étiologies ($p=0.0009$). La survie tendait également à être meilleure comparée aux patients transplantés pour HTAP primitive. Ils n'apportaient pas d'explication à cette différence.

L'étude de Waddell et al concernait toutes les transplantations cardio-pulmonaires et pulmonaires pour syndrome d'Eisenmenger entre 1988 et 1998 rapportées dans les registres de l'ISHLT (66) soit 430 transplantations cardio-pulmonaires et 175 transplantations pulmonaires.

Cette étude a montré qu'il n'y avait pas de différence significative de survie entre les patients transplantés pour syndrome d'Eisenmenger et HTAP primitive.

Elle a également montré que le pronostic après transplantation était différent selon la cardiopathie causale.

La survie était significativement meilleure lorsqu'il s'agissait d'une CIV ou une cardiopathie complexe comparé aux CIA et canal artériel. Le risque relatif de décès était supérieur de moitié pour les patients porteurs de CIA et canal artériel perméable.

Malheureusement, les auteurs n'apportaient pas d'explications à cette conclusion, les causes de décès n'étant pas connues.

Les autres études que nous avons citées n'ont pas non plus montré de différences significatives de survie entre les patients transplantés pour syndrome d'Eisenmenger et transplantés pour autres causes (24, 34, 35, 65, 66).

La survie tendait cependant à être meilleure pour les patients porteurs de cardiopathie congénitale à l'exception de notre étude qui montrait une survie meilleure bien que de manière non significative chez les patients porteurs d'une HTAP (Tableau 16).

Nous n'avons pas colligé les causes de décès chez ces derniers et ne pouvons donc expliquer cette différence de survie.

On peut toutefois noter que 62.5% des transplantations pour HTAP ont été effectuées après 1999 contre 16.6% pour les syndromes d'Eisenmenger. Or la période de transplantation est un facteur pronostic reconnu (1).

Enfin, il faut noter que 60% des décès dans notre série ont été des décès précoces. 2 de ces décès étaient la conséquence directe d'hémorragies massives du médiastin postérieur. Le 3^{ème} était en rapport avec une défaillance multi-viscérale faisant également suite à une hémorragie massive.

Les séries que nous avons citées ont également rapporté que la mortalité précoce était principalement en rapport avec des complications hémorragiques imputables à la circulation collatérale pleuro-pulmonaire.

Certains auteurs recommandent donc la réalisation systématique d'un scanner thoracique et considèrent l'existence d'une collatéralité pleuro-pulmonaire importante comme une contre-indication à la transplantation cardio-pulmonaire (35).

Tableau 16: Survie après transplantation cardio-pulmonaire en fonction de l'étiologie

	Patients (n)	Eisenmenger (%)	Autres étiologies (%)	p
CHU NANTES	12			ns
Survie à 1 an/5 ans		67 / 58	71 / 71	
Isquierdo et al (65)	5			ns
Survie à 1 an/5 ans		75 / 50	50 / 37	
Waddell et al (66)	430			ns
Survie à 1 an/5 ans		70 / -	62 / -	
Stoica et al (24)	51			ns
Survie à 1 an/5 ans		72 / 51.3	74 / 48	
Goerler et al (35)	46			ns
Survie à 1 an/5 ans		80 / 69	76 / 60	
Pigula et al (34)	31			ns
Survie à 1 an/3 ans		58 / 47	52 / 42	

Il existe une alternative à la transplantation cardio-pulmonaire : la transplantation mono ou bi-pulmonaire associée à une chirurgie cardiaque réparatrice.

L'avantage principal est de pouvoir proposer le greffon cardiaque et parfois un greffon pulmonaire à d'autres patients (34-36).

Ces chirurgies ne sont réalisables que pour les cardiopathies congénitales simples telles que les CIA, CIV et CA perméable. Une fonction ventriculaire droite et gauche conservée est également une condition indispensable.

D'après les registres de l'ISHLT, la survie après transplantation cardio-pulmonaire pour syndrome d'Eisenmenger est meilleure qu'après transplantation pulmonaire (bilatérale ou isolée) associée à une chirurgie cardiaque réparatrice concomitante ($p=0.0007$).

Les auteurs concluent que la transplantation bi-pulmonaire avec chirurgie cardiaque associée ne peut être envisagée que pour les CIA, CIV péri-membraneuses et CA perméables et que la transplantation cardio-pulmonaire doit pour l'instant lui être préférée.

Plusieurs études se sont déjà intéressées à la transplantation pulmonaire combinée à une chirurgie cardiaque (34-36) et montrent une survie comparable à celle des transplantés cardio-pulmonaires. Il s'agit cependant de petites études et majoritairement de patients atteints de CIV qui ont comme nous l'avons vu un pronostic spontanément meilleur après transplantation.

Enfin, ces études rapportent une morbidité péri-opératoire importante avec un taux élevé d'HTAP post-opératoire. D'autre part, la baisse brutale de la post-charge génère fréquemment des obstructions dynamiques du ventricule droit en raison de l'hypertrophie ventriculaire droite.

Finalement, le seul avantage certain de la transplantation pulmonaire associée à la chirurgie cardiaque est d'élargir le pool de transplants cardiaques. L'unique grande étude publiée par Waddell et al montre une surmortalité par rapport aux transplantations cardio-pulmonaires.

La transplantation cardio-pulmonaire doit donc être préférée à la transplantation pulmonaire en cas de syndrome d'Eisenmenger.

- Au total, nous avons montré qu'en dépit d'une mortalité péri-opératoire et précoce importante (5 décès sur 7 soit 71%), la transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire pour cardiopathie congénitale offre un pronostic comparable aux transplantations pour autres causes.

Nous avons également constaté que plus de 80% des transplantations cardiaques ont été effectuées au cours des 6 dernières années contre 13% pour les transplantations cardio-pulmonaires et que les 5 derniers patients transplantés l'ont été pour une cardiopathie uni-ventriculaire.

Ce constat appelle 3 commentaires.

Premièrement et comme l'ont montré Gatzoulis et al, le nombre de patients adultes atteints de cardiopathie congénitale augmente et continuera probablement à augmenter grâce aux progrès médicaux et surtout chirurgicaux au cours des dernières décennies (67). Une des conséquences logiques est l'augmentation parallèle des candidats à la transplantation bien qu'aucune étude ne puisse étayer cette hypothèse.

Deuxièmement, le traitement chirurgical est curatif pour la grande majorité des cardiopathies simples. Certains types de cardiopathies dites complexes telles que la transposition des gros vaisseaux, le canal atrio-ventriculaire ont également connus des progrès chirurgicaux décisifs avec le switch artériel ou la revalvulation pulmonaire.

Par contre et malgré les progrès apportés dans les interventions de type Fontan avec les tunnels intra-cardiaques, les tubes extra-cardiaques et les fenestrations, il s'agit toujours d'un traitement palliatif avec une survie attendue de 86% à 5 ans et de 74% à 15 ans (8).

La proportion de patients atteints de cardiopathie uni-ventriculaire et de cardiopathies complexes pourrait donc augmenter parmi les candidats à la transplantation dans les années à venir (6).

Troisièmement, le nombre de transplantations cardio-pulmonaires pour cardiopathie congénitale a diminué dans notre centre ces dernières années. Cela tient sans doute à une sélection rigoureuse des patients, le pronostic de la transplantation restant médiocre à moyen terme comparé au pronostic naturel des syndromes d'Eisenmenger.

Une autre explication pourrait être l'utilisation des traitements de l'HTAP apparus depuis 10 ans. Ils ont déjà démontré une amélioration de la qualité de vie et des paramètres hémodynamiques chez les patients atteints de syndrome d'Eisenmenger.

Adriaenssens a mené une étude rétrospective chez 43 patients atteints de syndrome d'Eisenmenger dont la moitié était traitée par vasodilatateurs artériels pulmonaires.

Cette étude a montré que l'inscription sur liste d'attente de transplantation était significativement plus tardive chez les patients traités (7.8 +/- 1 versus 3.4 +/- 0.9 ans, $p=0.006$) (33)..

Notre étude présente cependant plusieurs limites :

- Il s'agit d'une étude rétrospective, sur un petit nombre de patients. Le nombre d'évènements principaux, à savoir les décès, est faible si bien que les tests statistiques manquent de puissance pour identifier les facteurs de risque de décès ou comparer la survie avec les populations témoins.
- Nous ne savons pas quel est le pourcentage de patients candidats à la transplantation finalement inscrits sur liste d'attente et quels étaient les critères de contre-indication à la transplantation. Nous ne savons pas non plus quel a été le taux de décès en attente de transplantation.

Il est donc possible que les patients présentant les cardiopathies les plus graves n'aient pas été transplantés et que nous surestimions artificiellement les taux de survie.

De même, il est probable que la sélection des patients explique en partie la diminution du nombre de transplantations cardio-pulmonaires ces dernières années.

- Beaucoup de données étaient manquantes du fait du mode de recueil rétrospectif, particulièrement les valeurs de résistances et pressions pulmonaires.

5 CONCLUSION

Les résultats de cette étude rétrospective monocentrique sur une période de 22 ans montrent donc des taux de survie à court, moyen et long terme similaires à ceux rapportés dans la littérature tant pour les transplantations cardiaques que cardio-pulmonaires chez les patients atteints de cardiopathie congénitale.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de survie après transplantation cardiaque ou cardio-pulmonaire entre les patients atteints de cardiopathie congénitale et les patients transplantés pour d'autres causes.

Nous pouvons donc conclure au vu de ces résultats que, malgré un taux de complications péri-opératoires élevé, la transplantation cardiaque et cardio-pulmonaire reste indiquée en cas d'évolution terminale d'une cardiopathie congénitale.

D'autre part, la transplantation cardiaque garde un meilleur pronostic que la transplantation cardio-pulmonaire.

Il serait donc nécessaire de mieux préciser les indications de transplantation cardio-pulmonaire chez les patients atteints de syndrome d'Eisenmenger. En effet, ces patients ont naturellement une mortalité annuelle faible et la transplantation ne devrait être envisagée que lorsque la durée de vie supposée est inférieure à 2 ans.

Par ailleurs, la place des traitements médicaux de l'hypertension artérielle pulmonaire reste à définir dans la prise en charge de ces patients.

Néanmoins, nous ne pouvons pas parler des cardiopathies congénitales sans évoquer l'impact des progrès médicaux sur cette population.

En effet, l'évolution du dépistage et des traitements chirurgicaux et médicaux amène à présent la majorité des patients atteints de cardiopathie congénitale jusqu'à l'âge adulte.

A l'avenir, nous risquons donc d'avoir plus de candidats potentiels à la transplantation cardiaque voire cardio-pulmonaire.

Il est également possible que la proportion de cardiopathies complexes devienne plus importante, ce qui pourrait avoir des conséquences sur la survie après transplantation et donc sur les indications de transplantation.

Il serait donc intéressant de réévaluer la place de la transplantation cardiaque et cardiopulmonaire en fonction de l'évolution de cette population.

Pour ce faire, il faudrait développer des études prospectives multicentriques afin de définir au mieux les indications de transplantations selon le type de cardiopathie et d'étudier la mortalité de ces patients en attente de transplantation.

ANNEXES

Cardiopathies uni-ventriculaires

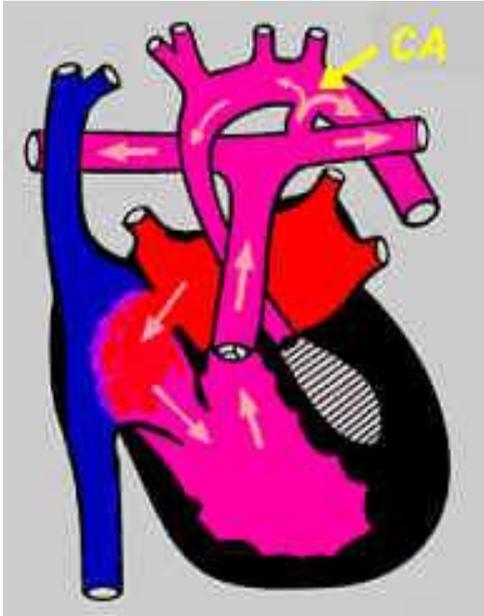


Figure 1: Atrésie du ventricule gauche

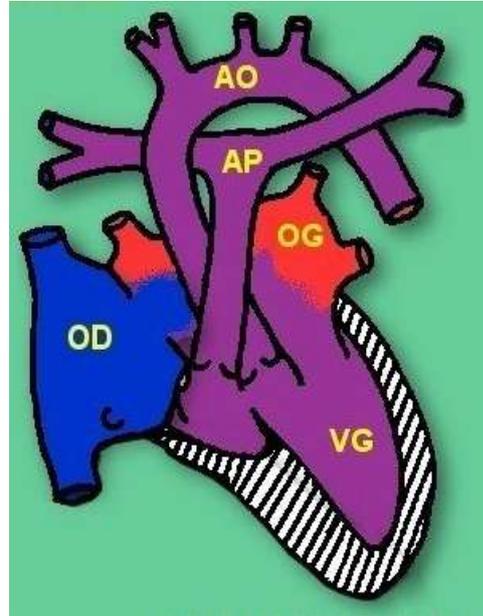


Figure 2: Atrésie tricuspide

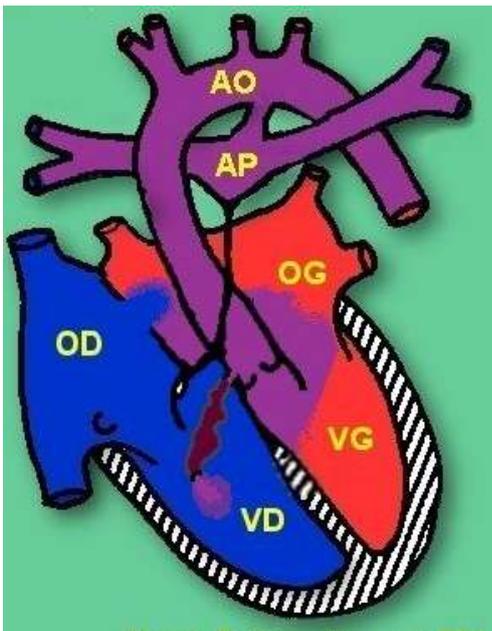


Figure 3: Atrésie pulmonaire à septum intact

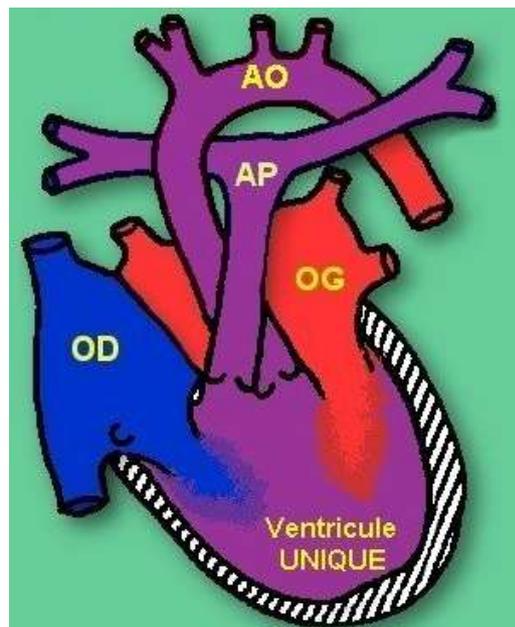


Figure 4: Ventricule unique

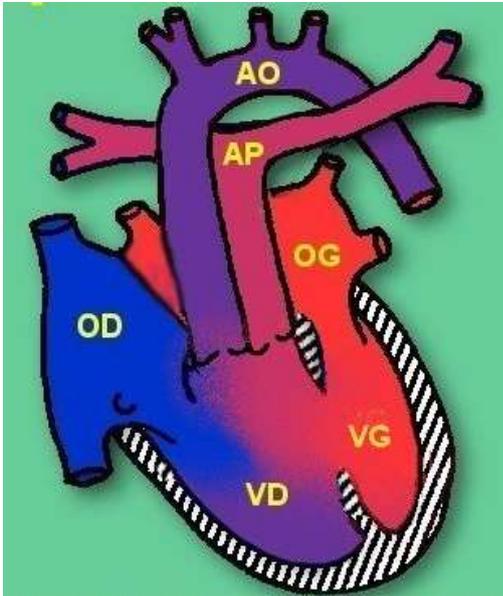


Figure 5: VD à double issue

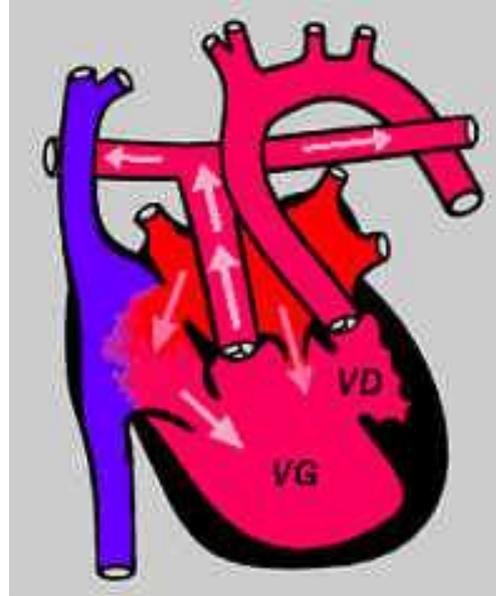


Figure 6: VG à double entrée

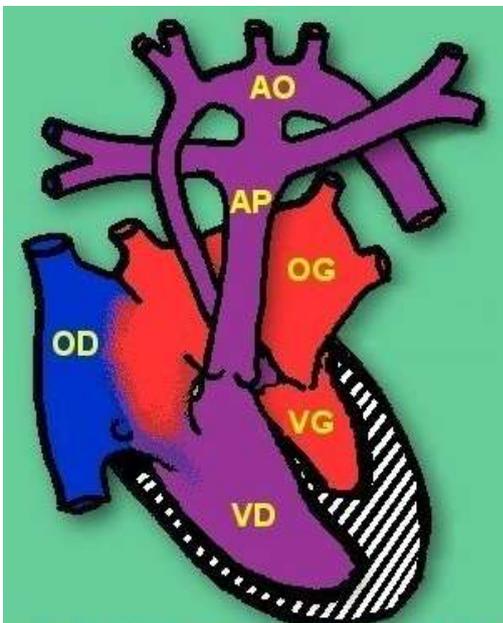


Figure 7: Hypoplasie du ventricule gauche

AUTRES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES

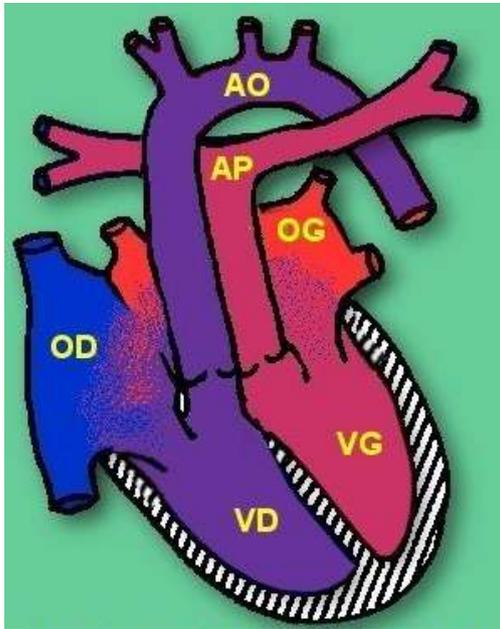


Figure 9: Transposition des gros vaisseaux

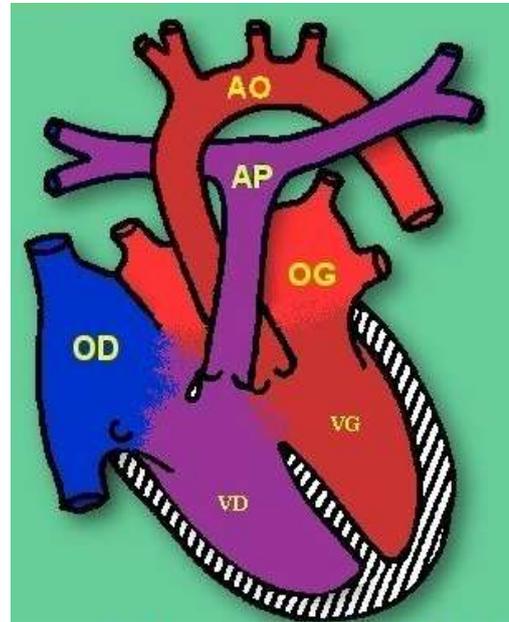


Figure 8: Canal atrio-ventriculaire

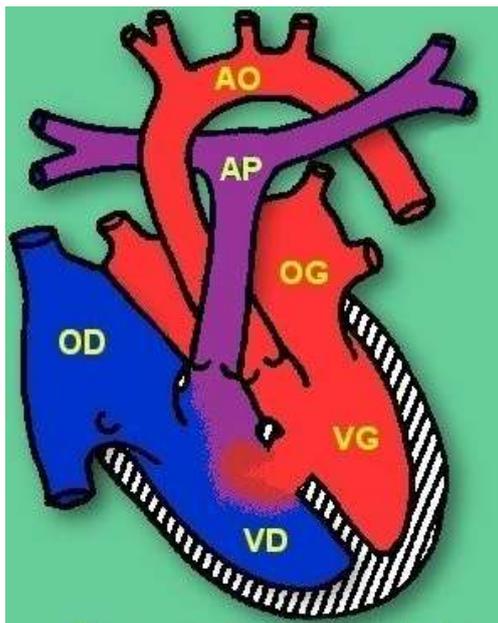


Figure 10 : Communication inter-ventriculaire

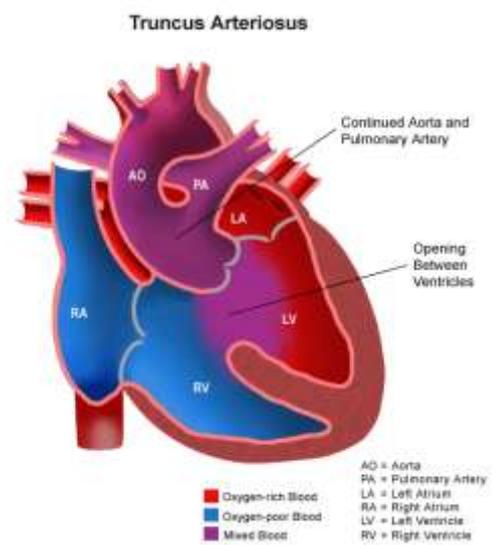


Figure 11: Truncus arteriosus

REFERENCES

1. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult lung and heart-lung transplant report--2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Jul;23(7):804-15.
2. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report--2004. *J Heart Lung Transplant.* 2004 Jul;23(7):796-803.
3. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Aug;26(8):782-95.
4. Macmahon B, McKeown T, Record RG. The incidence and life expectation of children with congenital heart disease. *Br Heart J.* 1953 Apr;15(2):121-9.
5. Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Annu Rev Med.* 1997;48:283-93.
6. Hosseinpour A, Cullen S, Tsang V. Transplantation for adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(3):508-14.
7. Menkis AH, McKenzie FN, Novick RJ, Kostuk WJ, Pflugfelder PW, Goldbach M, et al. Expanding applicability of transplantation after multiple prior palliative procedures. The Paediatric Heart Transplant Group. *Ann Thorac Surg.* 1991 Sep;52(3):722-6.
8. Fontan F, Kirklin JW, Fernandez G, Costa F, Naftel DC, Tritto F, et al. Outcome after a "perfect" Fontan operation. *Circulation.* 1990 May;81(5):1520-36.
9. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart.* 2005 Jun;91(6):839-46.
10. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *Br Med J.* 1958 Sep 27;2(5099):755-62.
11. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J.* 2006 Jul;27(14):1737-42.
12. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, Hayes CJ, Keane JF, O'Fallon WM, et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation.* 1993 Feb;87(2 Suppl):I38-51.

13. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):40S-7S.
14. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 15;86(10):1111-6.
15. Rabinovitch M. Pulmonary hypertension: pathophysiology as a basis for clinical decision making. *J Heart Lung Transplant*. 1999 Nov;18(11):1041-53.
16. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart*. 2002 Dec;88(6):658-64.
17. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 1999 Sep 15;84(6):677-81.
18. Diller G, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007;115:1039-50.
19. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):828-35.
20. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S-24S.
21. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998 Dec;19(12):1845-55.
22. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
23. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Mar 21;346(12):896-903.
24. Stoica SC, McNeil KD, Perreas K, Sharples LD, Satchithananda DK, Tsui SS, et al. Heart-lung transplantation for Eisenmenger syndrome: early and long-term results. *Ann Thorac Surg*. 2001 Dec;72(6):1887-91.
25. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):48-54.

26. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart*. 2007 Mar;93(3):350-4.
27. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, Harries C, Cramer D, Ward S, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology. *Int J Cardiol*. 2005 Jan;98(1):147-51.
28. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol*. 2003 Mar 1;91(5):632-5.
29. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999 Apr 13;99(14):1858-65.
30. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, Webster L, Wu XC, Lien D, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2066-9.
31. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation*. 2005 Jun 21;111(24):3274-80.
32. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, Witt C, Gruenig E, Enke B, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J*. 2005 Oct;150(4):716.
33. Adriaenssens T, Delcroix M, Van Deyk K, Budts W. Advanced therapy may delay the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome. *Eur Heart J*. 2006 Jun;27(12):1472-7.
34. Pigula F, Gandhi S, Ristich J, Skukus D, McCurry K, Webber S, et al. Cardiopulmonary transplantation for congenital heart disease in adults. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:297-303.
35. Goerler H, Simon A, Gohrbandt B, Hagl C, Oppelt P, Weidemann J, et al. Heart-lung and lung transplantation in grown-up congenital heart disease: long-term single centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007 Sep 25.
36. Aeba R, Griffith BP, Hardesty RL, Kormos RL, Armitage JM. Isolated lung transplantation for patients with Eisenmenger's syndrome. *Circulation*. 1993 Nov;88(5 Pt 2):II452-5.

37. Doty DB, Renlund DG, Caputo GR, Burton NA, Jones KW. Cardiac transplantation in situs inversus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990 Mar;99(3):493-9.
38. Allard M, Assaad A, Bailey L, Marcelletti C, Mavroudis C, Rose E, et al. Session IV: Surgical techniques in pediatric heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1991 Sep-Oct;10(5 Pt 2):808-27.
39. Chartrand C. Pediatric cardiac transplantation despite atrial and venous return anomalies. *Ann Thorac Surg.* 1991 Sep;52(3):716-21.
40. Vouhe PR, Tamisier D, Le Bidois J, Sidi D, Mauriat P, Pouard P, et al. Pediatric cardiac transplantation for congenital heart defects: surgical considerations and results. *Ann Thorac Surg.* 1993 Dec;56(6):1239-47.
41. Cardiologie SCd. Rapport consensuel sur la transplantation cardiaque. 2001; 2001.
42. Gorlitzer M, Ankersmit J, Fiegl N, Meinhart J, Lanzerberger M, Unal K. Is transpulmonary pressure gradient a predictor for mortality after orthotopic heart transplantation. *Transplant Int.* 2005;18:390-5.
43. Erickson K, Costanzo-Nordin M, O'Sullivan E, Johnson M, Zucker M, Lawless C, et al. Influence of preoperative transpulmonary gradient on late mortality after orthotopic heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1990;9:526-37.
44. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, Schechter D, Reddy PS, Denys BG, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J.* 1993 Oct;126(4):896-904.
45. Anguita M, Arizon JM, Valles F, Montero JA, Sancho M, Bueno G, et al. Influence on survival after heart transplantation of contraindications seen in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1992 Jul-Aug;11(4 Pt 1):708-15.
46. Carey J, Hamilton J, Hilton C, Dark J, Forty J, Parry G, et al. Orthotopic cardiac transplantation for failing Fontan circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;14:7-14.
47. Mitchell MB, Campbell DN, Boucek MM. Heart transplantation for the failing Fontan circulation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:56-64.
48. Mitchell MB, Campbell DN, Ivy D, Boucek MM, Sondheimer HM, Pietra B, et al. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Nov;128(5):693-702.
49. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation.* 2003 Jul 1;107(25):3204-8.

50. Muthurangu V, Taylor A, Andriantsimiavona R, Hegde S, Miquel ME, Tulloh R, et al. Novel method of quantifying pulmonary vascular resistance by use of simultaneous invasive pressure monitoring and phase-contrast magnetic resonance flow. *Circulation*. 2004 Aug 17;110(7):826-34.
51. Krishnan US, Lamour JM, Hsu DT, Kichuk MR, Donnelly CM, Addonizio LJ. Management of aortopulmonary collaterals in children following cardiac transplantation for complex congenital heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 2004 May;23(5):564-9.
52. Lamour JM, Addonizio LJ, Galantowicz ME, Quaegebeur JM, Mancini DM, Kichuk M, et al. Outcome of orthotopic cardiac transplantation in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 1999;100:200-5.
53. Michelon G, Parisi F, DiCarlo D, Squitieri D, Carotti A, Buratta M, et al. Orthotopic heart transplantation for failing single ventricle physiology. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:502-10.
54. de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Apr;2(4):202-8.
55. Gamba A, Merlo M, Fiocchi R, Terzi A, Mammana C, Sebastiani R, et al. Heart transplantation in patients with previous Fontan operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Feb;127(2):555-62.
56. Iserin L, Vouhe P, Iserin F, Sidi D. [Followup of adults with a Fontan-type cavopulmonary derivation]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2002 Nov;95(11):1127-34.
57. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report--2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007 Aug;26(8):769-81.
58. Hasan A, Au J, Hamilton J, Hunter S, Hilton C, Dark J. Orthotopic heart transplantation for congenital heart disease. Technical considerations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7:65-70.
59. Carrel T, Neth J, Pasic M, Laske A, Jenni R, Maggiorini M, et al. Should cardiac transplantation for congenital heart disease be delayed until adult age? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1994;8(9):462-8; discussion 9.
60. Speziali G, Driscoll DJ, Danielson GK, Julsrud PR, Porter CJ, Dearani JA, et al. Cardiac transplantation for end-stage congenital heart defects: the Mayo Clinic experience. Mayo Cardiothoracic Transplant Team. *Mayo Clin Proc*. 1998 Oct;73(10):923-8.

61. Chen JM, Davies RR, Mital SR, Mercado ML, Addonizio LJ, Pinney SP, et al. Trends and outcomes in transplantation for complex congenital heart disease: 1984 to 2004. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1352-61; discussion -61.
62. Macé L, Dervanian P, Petit J, Houyel L, Grinda J, Folliguet T, et al. Cardiac transplantation for old congenital heart diseases after multiple surgery. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994:601-6.
63. Kokkinos C, Athanasiou T, Rao C, Constantinidis V, Poullis C, Smith A, et al. Does re-operation have an effect on outcome following heart transplantation? *Heart Lung Circ.* 2007 Apr;16(2):93-102.
64. Jayakumar KA, Addonizio LJ, Kichuk-Chrisant MR, Galantowicz ME, Lamour JM, Quaegebeur JM, et al. Cardiac transplantation after the Fontan or Glenn procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Nov 16;44(10):2065-72.
65. Izquierdo MT, Almenar L, Morales P, Sole A, Vicente R, Martinez-Dolz L, et al. Mortality after heart-lung transplantation experience in a reference center. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2360-1.
66. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TR, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2002 Jul;21(7):731-7.
67. Gatzoulis MA, Hechter S, Siu S, Webb G. Outpatients clinics for adults with congenital heart disease: increasing workload and evolving patterns of referral. *Heart.* 1999;81:57-61.

NOM : LANDREAT

PRENOM : Jean

Titre de thèse :

Survie des patients atteints de cardiopathie congénitale après transplantation cardiaque et cardio-pulmonaire. Expérience Nantaise

RESUME

La transplantation cardiaque et cardio-pulmonaire à l'âge adulte chez les patients atteints de cardiopathie congénitale pose des problèmes spécifiques, notamment les indications de transplantation et les techniques chirurgicales.

Il existe peu d'études ayant évalué la survie dans cette population.

Nous avons effectué une étude rétrospective de survie incluant tous les patients transplantés pour cardiopathie congénitale malformative au CHU de Nantes de 1985 à 2007.

Nos résultats montrent une survie à 1 an et 5ans de 82% et 82% après transplantation cardiaque et de 67% et 56% après transplantation cardio-pulmonaire.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative de survie avec les patients transplantés pour d'autres étiologies.

Nos résultats étaient concordants avec la littérature internationale.

MOTS-CLES

Cardiopathie congénitale – Transplantation cardiaque – Transplantation cardiopulmonaire – Syndrome d'Eisenmenger -