

# **Recommandations de la Société française de cardiologie pour l'inscription d'adultes, hors urgence, sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque**

La pénurie des dons d'organe qui s'accroît depuis 1990 a pour corollaire une diminution des transplantations cardiaques en France (632 en 1991, 559 en 1992, 526 en 1993, 429 en 1994, 408 en 1995) et une augmentation des décès des patients en attente d'une greffe: 8,7 % au 31 décembre 1993 et 10,6 % au cours de l'année 1994 [1]. Ces constatations ont conduit les deux groupes de travail de la Société française de cardiologie qui s'intéressent à l'insuffisance cardiaque et à la transplantation à mener une réflexion sur les meilleurs critères qui, en dehors des urgences, orientent la décision médicale vers l'inscription sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque.

Ces critères tiennent compte des remarquables progrès du traitement médical de l'insuffisance cardiaque [2] en comparaison avec les complications possibles à long terme de la transplantation. Les candidats potentiels à la greffe cardiaque requièrent une analyse attentive des bénéfices et risques de toutes les thérapeutiques aujourd'hui valables, dont la transplantation [3]. Les propositions s'inspirent également des recommandations de la conférence tenue à Bethesda et publiées en 1993 [4]. Ces recommandations discutées et révisées servent de références aux Etats-Unis pour la politique de transplantation cardiaque.

## **TRAITEMENT MÉDICAL OPTIMAL DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

Deux maladies se partagent la quasi-totalité des indications de la transplantation cardiaque: les cardiomyopathies primitives, essentiellement dans leur forme dilatée, et les cardiopathies ischémiques; les autres causes ne représentent pas 10% des cas [5]. En règle, il s'agit d'insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction systolique sévère et les indications de transplantation dans l'insuffisance cardiaque secondaire à une dysfonction diastolique prédominante sont rares et non discutées ici.

L'insuffisance cardiaque congestive chronique rebelle au traitement médical optimal est le motif habituel de demande d'inscription sur une liste d'attente pour transplantation à condition qu'elle ne soit pas accessible à un geste chirurgical conservateur : prothèse valvulaire et, plus récemment, revascularisation myocardique de myocarde viable dit « hibernant » [6]. Les arythmies ventriculaires malignes relèvent plutôt du défibrillateur implantable à moins que la fonction ventriculaire gauche soit effondrée. En cas de bradycardie chronique (par dysfonction sinusale ou bloc auriculoventriculaire) associée à une insuffisance cardiaque congestive, la stimulation cardiaque au long cours est indiquée dans un premier temps. Les douleurs angineuses résistantes et sans possibilité de revascularisation sont exceptionnellement retenues comme indication.

Le traitement médical de l'insuffisance cardiaque chronique doit être optimal c'est-à-dire qu'il doit contrôler les signes congestifs avec si besoin une mesure hémodynamique de la pression capillaire pulmonaire [3].

Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement doit comporter la restriction sodée, l'utilisation systématique et à dose suffisante d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II ou, en cas d'intolérance, de l'association hydralazine-dinitrate d'isosorbide [7]. La posologie des diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) doit être adaptée selon la courbe pondérale, les signes de congestion veineuse et la fonction rénale. Deux écueils opposés sont à éviter : une dose journalière trop importante exacerbant le mécanisme d'adaptation neuro-hormonal, une mauvaise observance du patient gêné par une diurèse intempestive. Sauf contre-indication, la digoxine est utilisée en cas de fibrillation auriculaire chronique qui n'a pu être réduite ; elle peut être utilisée si le rythme est sinusal car elle améliore la symptomatologie mais n'influence pas la mortalité globale [8]. Les antiarythmiques de la classe 1 sont délétères et donc exclus.

L'efficacité de certains bêtabloquants sur la mortalité pourra justifier leur utilisation chez certains patients [9]. L'amiodarone est utilisée en cas de tachycardie ventriculaire et recommandée en cas d'extrasystolie ventriculaire symptomatique ou menaçante. Il en est de même dans la prévention de la fibrillation auriculaire dont la réduction doit être tentée presque systématiquement. Les antivitaminés K sont utilisés si les cavités cardiaques sont très dilatées, s'il existe une fibrillation auriculaire, des antécédents thromboemboliques, ou des thrombus intracavitaires.

L'indication de la transplantation cardiaque s'intègre dans le cadre d'une surveillance médicale conjointe entre les cardiologues du centre d'évaluation et les cardiologues consultants. Chaque trimestre ou semestre, une réévaluation de l'efficacité thérapeutique doit être réalisée.

En présence d'une poussée d'insuffisance cardiaque congestive, sous traitement optimal, l'hospitalisation est de règle. L'utilisation d'un inotrope positif par voie veineuse telle que la dobutamine (5 à 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) et/ou la dopamine (2,5 à 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) est habituelle, associée au furosémide ou à la bumétanide par voie veineuse. S'il y a retour à l'équilibre, une réévaluation s'impose. L'absence d'amélioration ou l'aggravation progressive de la dyspnée et/ou de l'asthénie conduisent à proposer l'inscription sur une liste d'attente de transplantation cardiaque, voire même l'assistance circulatoire. Dans ces circonstances, aux signes physiques de l'insuffisance cardiaque s'associent volontiers une dénutrition, un déconditionnement musculaire, un risque accru d'infections, des complications de décubitus prolongé (escarres, ostéoporose.). Ces facteurs aggravent considérablement le pronostic à court terme de la transplantation cardiaque. Leur correction s'obtient par :

- une alimentation riche en protéines et en calories avec, si besoin, un apport parentéral complémentaire ;
- un entretien de la force musculaire par des exercices de musculation segmentaire et un traitement respiratoire spécifique ;
- une mise en position verticale et si possible une marche quotidienne.

Cette attitude thérapeutique recommandée est évolutive et devra être soumise à des révisions périodiques en fonction des progrès scientifiques. Les candidats potentiels à la transplantation cardiaque sont les patients qui ont un haut risque de mortalité dans la prochaine année et une qualité de vie très mauvaise, Le consentement du patient doit être obtenu après une information adaptée, loyale et complète sur les avantages et les inconvénients de la greffe cardiaque.

## INDICATIONS DE LA TRANSPLANTATION CARDIAQUE

Les résultats des études sur le pronostic de l'insuffisance cardiaque congestive chronique sont hétérogènes, néanmoins, certains sous-groupes de patients ont, sous traitement médical optimal, une mortalité annuelle de l'ordre de 30 à 40 % [10]. La mortalité des patients les plus graves adressés pour transplantation cardiaque mais non inscrits en raison d'une contre-indication est de l'ordre de 47 % à 1 an [11]. Ce pourcentage est à comparer à celui observé dans l'année qui suit une transplantation cardiaque: il est de l'ordre de 20 % [12].

Le degré de la gêne fonctionnelle est un argument important pour l'indication mais son appréciation en classe fonctionnelle selon celle proposée par la NYHA est subjective, notamment entre les classes II et III. Son appréciation ne suffit pas, à elle seule, à décider l'indication de la transplantation, sauf si le patient reste en classe fonctionnelle IV car le taux de mortalité annuelle est alors estimé entre 35 et 40%.

Les paramètres de la dysfonction de la pompe cardiaque sont des indicateurs importants.

La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) mesurée par méthode isotopique, par angiographie ou par échocardiographie bidimensionnelle a une valeur pronostique péjorative lorsqu'elle est inférieure à 25 %, surtout si elle s'associe à une importante dilatation télédiastolique du ventricule gauche. La mesure répétée de la fraction d'éjection ventriculaire gauche à six mois d'intervalle est utile pour surveiller le profil évolutif [13].

La persistance d'une pression capillaire pulmonaire supérieure à 15 mm Hg malgré un traitement médical optimal est un critère pronostique à prendre en compte [3].

Les autres critères hémodynamiques ou angiographiques ne sont pas des indices pronostiques en tant que tels. Par exemple, la fraction d'éjection du ventricule droit (FEVD) est corrélée à la consommation d'oxygène mais sa reproductibilité est insuffisamment étudiée [14].

Le pic de consommation d'oxygène (pic de  $VO_2$ ) à l'exercice physique apparaît comme l'un des critères pronostiques les plus sensibles [11-15], à condition d'atteindre le seuil d'anaérobie :

- un pic de  $VO_2$  inférieur à 10 mL/kg/min est de sombre pronostic ;
- un pic de  $VO_2$  supérieur à 18 mL/kg/min est de bon pronostic à moyen terme.

La transplantation est envisagée pour une valeur seuil inférieure ou égale à 14 mL/kg/min, la chance de survie à 1 an étant inférieure à celle de la greffe. Le chiffre de 14 ne doit pas être considéré comme un chiffre magique [16] car il peut être pris en défaut, sur ou sous-estimant la capacité fonctionnelle en raison du déconditionnement physique, de l'âge, du sexe, de la masse musculaire, du mode d'exercice (la bicyclette sous-estimant les chiffres d'environ 10 % par rapport au tapis roulant.)

Cet examen permet une mesure reproductible de la capacité fonctionnelle du patient et doit être réalisé systématiquement en l'absence de contre-indication. Si la transplantation cardiaque apparaît prématurée, la comparaison des mesures du pic de  $VO_2$  à 3 mois permet une bonne évaluation de l'adaptation cardiaque.

Des index biologiques de gravité ont été proposés, en particulier la baisse de la natrémie inférieure à 138 mmol/L [3] et l'altération progressive de la fonction rénale. Ces deux index ont une valeur pronostique mais ils ont l'inconvénient d'être tardifs.

D'autres marqueurs biologiques reflétant les anomalies de l'adaptation neuro-hormonale dans l'insuffisance cardiaque sont proposés, tels que le dosage de la noradrénalinémie supérieur à 700 pg/mL [17] ou celui du peptide atrial natriurétique supérieur à 125 pg/mL [18]. Cependant si

l'élévation des chiffres est statistiquement corrélée avec le taux de mortalité, la valeur pronostique individuelle est relative et ne permet pas à elle seule de prendre une décision.

D'autres marqueurs biologiques ont été proposés (activité rénine plasmatique, vasopressine, endothéline...) mais les études sont encore insuffisantes pour leur utilisation courante.

La scintigraphie myocardique à la méta-iodo-benzyl guanidine (MIBG), analogue marquant de la noradrénaline permet une approche de la fonction adrénergique du myocarde. Un rapport de fixation cardiothoracique < 120 % serait un marqueur de mauvais pronostic à 1 an. Ce test est en évaluation [19].

### **Risque de mort subite**

Les antécédents d'arrêt circulatoire récupéré, de syncopes ou l'existence d'arythmies ventriculaires sévères, la présence de potentiels tardifs ventriculaires dans les cardiopathies ischémiques, l'utilisation de médicaments antiarythmiques sont également à prendre en compte dans la décision. En dehors de l'infarctus du myocarde et de ses suites immédiates, nous ne disposons pas actuellement de marqueurs sensibles du risque de mort subite dans l'insuffisance cardiaque congestive chronique [20].

### **Influence de l'âge**

L'inscription sur une liste d'attente en vue d'une transplantation cardiaque a d'abord été proposée aux candidats âgés de moins de 55 ans, puis les succès de la méthode ont conduit à étendre les indications à des sujets âgés de 55 à 65 ans, avec des résultats voisins de ceux des patients plus jeunes [21]. La raréfaction actuelle du don d'organes conduit à restreindre les indications au-delà de 60 ans, en tenant compte de l'âge physiologique, de la motivation et de l'absence stricte d'éléments de contre-indication.

### **Ancienneté de l'insuffisance cardiaque, sa possibilité de régression spontanée**

La décision d'inscription sur une liste d'attente doit aussi tenir compte de l'ancienneté de l'insuffisance cardiaque, de son évolutivité et dans quelques cas de sa réversibilité potentielle. Cette réflexion est vraie aussi bien dans les postinfarctus du myocarde qu'au décours d'une cardiomyopathie dilatée d'apparition récente, surtout si elle survient dans le péripartum, qu'elle s'accompagne de tachyarythmie complète par fibrillation auriculaire, de consommation exagérée de boissons alcoolisées, de prises d'antidépresseurs tricycliques... Les améliorations cliniques chez les sujets inscrits sur une liste d'attente de greffe cardiaque sont cependant rares, de l'ordre de 5 % [22].

Ces exemples confirment l'importance de la surveillance clinique et paraclinique des patients parallèlement par le cardiologue consultant et les cardiologues du centre médico-chirurgical. L'indication de la transplantation cardiaque est prise conjointement par les cardiologues, les anesthésistes, les réanimateurs et les chirurgiens d'une ou plusieurs équipes spécialisées dans le domaine de l'insuffisance cardiaque et la transplantation.

## **CONTRE-INDICATIONS À LA TRANSPLANTATION**

Une contre-indication a été étudiée dans le paragraphe précédent : l'âge (physiologique) supérieur à 60-65 ans au moment de l'inscription sur la liste d'attente, et nous n'y reviendrons pas [4].

L'hypertension artérielle pulmonaire par élévation des résistances artériolaires pulmonaires est une importante contre-indication particulièrement délicate à porter. Sa mesure nécessite un cathétérisme cardiaque droit avec mesure du gradient de pression moyenne entre les branches de l'artère pulmonaire et la pression artériolair « bloquée » représentant la pression capillaire pulmonaire ; simultanément le débit cardiaque doit être mesuré pour calculer les résistances artériolaires pulmonaires. Si celles-ci sont supérieures à 3 ou 4 unités Wood (1 unité Wood = 80 dynes/cm<sup>2</sup>/s, elles nécessitent impérativement

une étude pharmacologique pour prouver qu'elles sont susceptibles de diminuer sous inotropes positifs et/ou vasodilatateurs (dobutamine i.v., énoximone i.v., nitroprussiate de sodium i.v., inhalation d'oxyde nitrique) [23]. L'évolution dans le temps des résistances artériolaires pulmonaires est un élément de surveillance important. Elles peuvent quelquefois s'abaisser sous traitement médical de l'insuffisance cardiaque congestive et autoriser une transplantation cardiaque préalablement contre-indiquée [24] : malheureusement l'inverse est plus fréquent, ce qui nécessite des mesures répétées, chaque semestre, des résistances artériolaires pulmonaires.

D'autres contre-indications doivent être systématiquement étudiées au cours du bilan conduisant à la meilleure stratégie thérapeutique pour chaque patient.

Les maladies systémiques ou infiltratives sévères sont incompatibles avec la transplantation cardiaque lorsque le pronostic vital à court ou moyen terme est lié aux atteintes des autres organes: l'amylose, l'hémochromatose très évoluée, la sclérodermie, voire certaines sarcoïdoses généralisées en sont des exemples [25].

L'insuffisance respiratoire chronique sévère et irréversible contre-indique la transplantation.

L'insuffisance rénale chronique est une contre-indication relative, puisqu'une double transplantation cardio-rénale est techniquement possible mais le nombre de cas est faible et les résultats à distance sont à évaluer.

La cirrhose hépatique contre-indique la greffe cardiaque. L'insuffisance hépatique sévère avec des signes de cytolyse est de mauvais pronostic et contre-indique provisoirement la greffe cardiaque. Elle peut relever d'une assistance circulatoire temporaire si elle correspond aux complications hépatiques d'une insuffisance cardiaque aiguë.

Les séquelles sévères des accidents vasculaires cérébraux sont une contre-indication. L'artériopathie oblitérante sévère cérébrale et/ou périphérique doit être particulièrement recherchée dans les cardiopathies ischémiques.

Le diabète insulino-dépendant est une contre-indication relative, mais elle devient absolue s'il est associé à l'altération sévère d'un organe autre que le cœur.

Une maladie infectieuse évolutive est une contre-indication temporaire ou permanente.

Un cancer est une contre-indication formelle. La guérison d'un cancer avec un faible risque de récurrence n'exclut pas la possibilité d'une greffe cardiaque. Les cancers à haut risque de rechute ou de métastase nécessitent une discussion multidisciplinaire cas par cas. La cardiomyopathie toxique aux anthracyclines est cependant une indication à la greffe cardiaque lorsqu'elle échappe au traitement médical et que le cancer (ou l'hémopathie) est considéré comme guéri.

La maladie thromboembolique évolutive est une contre-indication temporaire qui peut devenir définitive en présence d'un cœur pulmonaire chronique postembolique qui devra être recherché à la moindre suspicion.

L'obésité sévère est peu compatible avec la transplantation cardiaque de même que l'ostéoporose très évoluée.

Enfin, l'adhésion du patient au suivi médical après la transplantation est un élément clé du succès à long terme [26]. Il convient donc de s'assurer de l'absence de maladie psychiatrique grave, d'une stabilité psychosociale avec un entourage si possible attentionné, de l'absence de conduite addictive (drogue, alcoolisme) ou de l'assurance d'un sevrage durable.

Recommandations préparées par les groupes de travail: transplantation et insuffisance cardiaque et cardiomyopathies.

Rédaction: J.-B. Bouhour, I. Gandjbakhch, M. Desnos, M. Komajda, J.-L. Dubois-Randé, F. Delahaye, A. Cohen-Solal, J.-P. Villemot.

Groupe de réflexion et d'éthique: G. Nicolas.

Groupe de relecture: G. Bloch, J.-P. Broustet, A. Cérène, C. Guérot, J.-L. Michaud, A. Pol, A. Vacheron.

## Références

1. Rapport du Conseil médical et scientifique de l'établissement français des greffes. Le prélèvement et la greffe en France en 1994. 1 volume, 1995.
2. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 1417-23.
3. Stevenson LW. Selection and management of patients for cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1993;8:411-8.
4. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio L et al. Task force 3 : recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21-31
5. Bouhour JB, Godin JF, Le Marec H et al. Les indications actuelles de la greffe cardiaque. *Rev Prat MG* 1994;8:17-8.
6. Dreyfus GD, Duboc D, Blasco A et al. Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy : benefits of coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1402-7.
7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. Comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 . 325 : 303-10.
8. The Digitalis Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart Failure. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 525-33.
9. Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart Failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-55.
10. Isnard R, Pousset F, Kalotka H, Komajda M. Epidémiologie de l'insuffisance cardiaque et pronostic actuel des patients les plus graves. *Arch Mal Cœur* 1996 ; 89 (VI) : 9-14.
11. Mancini DM, Eisen H, Kusmaw W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991 ; 83 : 778-86.
12. Hosenpud J.D, Novick R, Breen TJ, Daily OP. The registry of the international Society for heart and lung transplantation : eleventh official report 1994. *J Heart Lung Transplant* 1994 ; 13: 561-70.
13. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart Failure. *Circulation* 1993; 87 : VI 17-VI 23.
14. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec W,. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 1143-53.
15. Bareiss P, Roul G. l'heure de la greffe cardiaque. *Arch Mal Cœur* 1995 ; 88 : II 633- II 636.
16. Pina IL. Optimal candidates for heart transplantation: is 14 the magic number ? *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26: 436-7.
17. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 819-23.
18. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Pronostic importance of ANP in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 13 : 1534-9.
19. Loisanche D, Benvenuti C, Merlet P et al. Quels critères de priorité pour l'inscription sur la liste d'attente d'un candidat à la transplantation cardiaque? *Arch Mal Cœur* 1995 . 88 : 431-6.
20. Mancini DM, Wong KL, Simson MB. Prognostic value of an abnormal signal-average electrocardiogram in patients with non ischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1993 ; 87 : 1083-92.

21. Olivari MT, Antolick A, Kaye MP, Jamieson SW, Ring WS. Heart transplantation in elderly patients. *J Heart Transplant* 1988 ; 7 : 258-64.
22. Kubo SH, Ormaza SM, Francis GF et al. Trends in patient selection for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 21: 975-81.
23. Murali S, Uretsky BF, Reddy PS, Tokarczyk TR, Betschart AR. Reversibility of pulmonary hypertension in congestive heart failure patients evaluated for cardiac transplantation: comparative effects of various pharmacologic agents. *Am Heart J* 1991 ; 122 : 1375-81.
24. Grant SCD, Levy RD, Brooks NH. Fall in pulmonary vascular resistance in patients awaiting heart transplantation. *Br Heart J* 1992 ; 68 : 365-8.
25. Hosenpud JD, De Marco T, Frazier H et al. Progression of systemic disease and reduced long-term survival in patients with cardiac amyloidosis undergoing heart transplantation. *Circulation* 1991 ; 84 : III 338- III 343.
26. Rovelli M, Palmeri D, Vossler E et al. Non compliance in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21 : 833-4.