



E. Vermes

Double greffe : cœur-rein

Combined heart and kidney transplantation

Emmanuelle Vermes*, Thierry Bourguignon*, Michel Aupart*, Matthias Buchler*

RÉSUMÉ

RÉSUMÉ

» Depuis la première transplantation combinée cœur-rein à succès en 1986, le nombre de transplantations cœur-rein ne cesse d'augmenter. Cependant, en raison de la pénurie des donneurs, il est essentiel d'évaluer ces patients pour les sélectionner au mieux. Cette sélection passe par une évaluation rigoureuse du pronostic cardiaque et rénal par une équipe pluridisciplinaire comprenant des néphrologues, des cardiologues et des chirurgiens. Plusieurs équipes ont maintenant bien démontré que l'incidence des rejets aigus cardiaques est significativement moindre chez les transplantés cœur-rein que chez les transplantés du cœur seul. L'incidence de la maladie coronaire du greffon semble également moindre dans cette population. La survie des patients n'est cependant pas affectée et reste très similaire à la survie des transplantés cardiaques seuls.

During the past 15 years, the number of combined heart-kidney transplantations has expanded. Because of the critical shortage of organs, it is crucial to evaluate very carefully potential recipients. This process evaluation includes renal and cardiologic evaluation. Combined heart kidney transplantations have demonstrated excellent results. The rate of acute heart rejection and angiographic cardiac allograft vasculopathy seem lower in combined heart kidney recipients compared with isolated heart recipients with a similar survival rate.

Mots-clés : Transplantation – Rein – Cœur – Chirurgie – Biopsie rénale – Dialyse.

Keywords: Transplantation – Kidney – Heart – Surgery – Renal biopsies – Dialysis.

Historique et quelques chiffres

L'histoire de la transplantation remonte au début du xx^e siècle avec les premiers travaux d'Alexis Carrel sur l'animal en 1902. Mais ce n'est qu'en décembre 1954, à Brigham (Québec), que réussira la première transplantation rénale chez l'homme, entre 2 frères jumeaux monozygotes. La première transplantation rénale réalisée chez 2 frères jumeaux dizygotes, contemporaine des progrès de recherche sur le système immunitaire, apparaîtra 5 ans plus tard. Huit ans plus tard sera réalisée la première greffe cardiaque humaine en Afrique du Sud (1). En France et en Europe, la première transplantation cardiaque a été réalisée en 1968 par l'équipe du Professeur Cabrol, hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

La première double greffe combinée cœur-rein sera réalisée 10 ans plus tard en 1978 (2). Malheureusement, le patient décédera 15 jours après l'intervention d'un sepsis, sans preuve de rejet cardiaque ou rénal.

C'est en 1986 que sera réalisée la première transplantation cœur-rein à succès aux États-Unis et en

1988, en France (3) par l'équipe du Professeur Cachera, hôpital Henri Mondor à Créteil, soit 20 ans après la première transplantation cardiaque.

À partir des années 1990, les greffes multi-organes telles que rein-pancréas, cœur-poumon, cœur-foie et rein-foie ont connu une expansion croissante. Les données de l'UNOS (*United Network for Organ Sharing*, organisme chargé de répertorier l'ensemble des transplantations dans le monde) rapportent une proportion d'environ 3% de double greffe cœur-rein (4). En France, le nombre de doubles greffes augmente depuis le début de la décennie 2010 avec, en 2015, 18 transplantations cœur/rein pour 471 transplantations cardiaques (soit près de 4%) [figure 1].

Sélection des candidats à une transplantation cœur-rein

La sélection des patients à une greffe combinée cœur-rein nécessite une étroite collaboration entre le centre

*Service de chirurgie thoracique et cardiovasculaire, CHU Trousseau, 37010 Chambray-lès-Tours

de transplantation cardiaque et celui de transplantation rénale. Cette sélection est essentielle tant pour garantir une survie prolongée de grande qualité chez les patients greffés qu'une utilisation optimale des greffons disponibles. Cette sélection passe par l'identification de 2 grands types de patients :

- ✓ les patients candidats à une transplantation cardiaque avec dialyse préopératoire ;
- ✓ les patients candidats à une transplantation cardiaque avec insuffisance rénale préopératoire, non dialysés.

Patients candidats à la transplantation cardiaque avec dialyse préopératoire

Deux études récentes ont bien dégagé le bénéfice de la double greffe dans cette population.

J.M. Schaffer et al., à partir des données de l'UNOS de 2000 à 2012, ont comparé la survie post-transplantation de 215 patients transplantés cœur-rein dépendant de la dialyse en préopératoire à celle de 215 patients transplantés cœur seuls dialysés en préopératoire (ces 2 groupes ont été "matchés" par un score de propension) [5].

Le groupe qui a la meilleure survie post transplantation est celui qui a reçu une double greffe comparé au groupe ayant reçu une greffe cardiaque seule (figure 2). En d'autres termes, ce sont les patients dialysés transplantés cœur-rein qui ont la meilleure survie post-greffe comparés aux patients dialysés transplantés cœur seul.

Dans une autre étude tirée également des données de l'UNOS, A. Kilic et al. ont montré, en analyse multivariée, que la double greffe cœur-rein chez les patients dialysés en préopératoire est associée à une réduction du risque relatif de décès de 44 %, comparés aux patients transplantés cœur seul (6). Les auteurs soulignent cependant que seul un tiers des patients dialysés ont bénéficié d'une double greffe, les deux tiers restants n'ont reçu qu'une transplantation cardiaque. Ces données suggèrent que la double greffe cœur-rein est sous-estimée dans cette population de patients dialysés en préopératoire.

Patients candidats à la transplantation cardiaque avec insuffisance rénale, non dialysés

Le bénéfice de la double greffe dans cette population est plus controversé.

J.M. Schaffer et al., dans la même étude que celle citée précédemment, ont montré une meilleure survie post-greffe dans le groupe avec double greffe cœur-rein versus cœur seul (figure 3), mais dans une proportion moindre que dans le groupe de patients dialysés en préopératoire (5). En effet, un grand nombre de patients

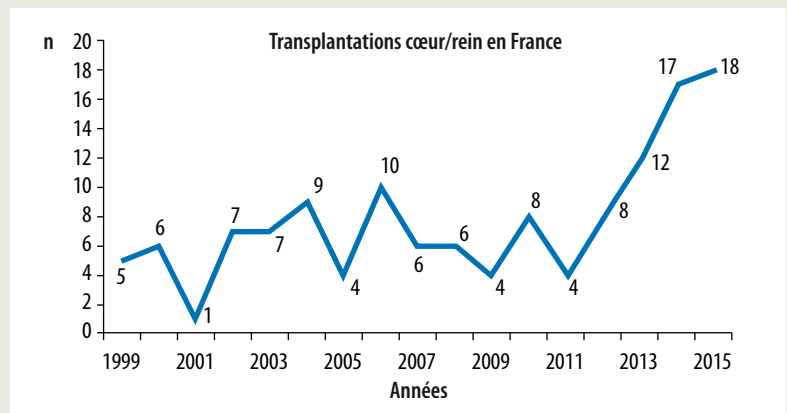


Figure 1. Nombre de transplantations combinées cœur-rein en France depuis 1999 (données de l'Agence de la biomédecine).

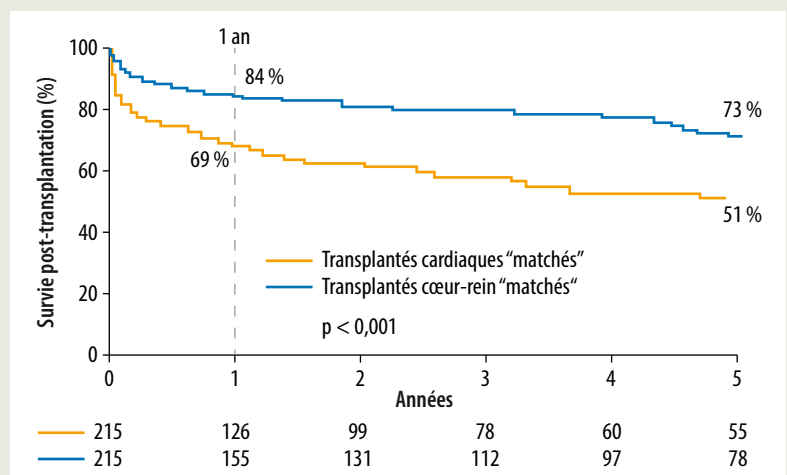


Figure 2. Courbes de survie (Kaplan-Meier) post-transplantation cardiaque seule ou cœur-rein chez les patients dialysés en préopératoire.

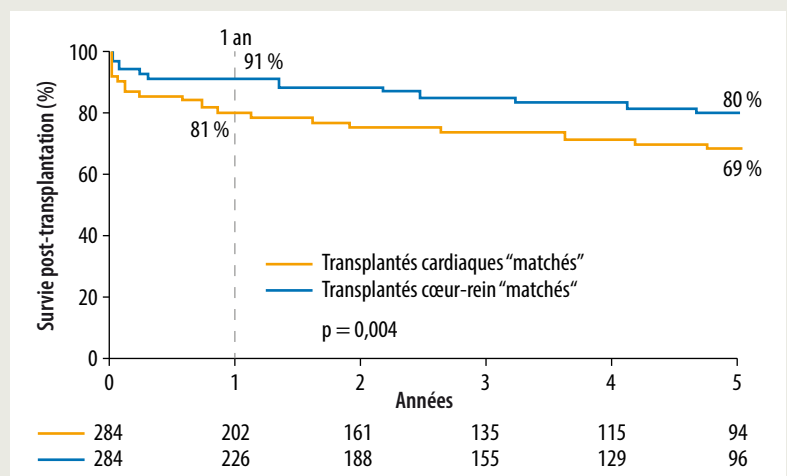


Figure 3. Courbes de survie (Kaplan-Meier) post-transplantation cardiaque seule ou cœur-rein chez les patients insuffisants rénaux non dialysés en préopératoire.

non dialysés, greffés cœur seul, ont une excellente survie post-transplantation. L'hypothèse avancée est que, dans une certaine proportion, ces patients présentent un syndrome cardiorénal et qu'une réversibilité de l'insuffisance rénale est possible. Malheureusement, il est actuellement difficile d'identifier des variables fiables permettant de prédire avec certitude la réversibilité.

Comment évaluer la réversibilité de l'insuffisance rénale ?

Plusieurs grandes études épidémiologiques ont montré que 30 à 67 % des patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque décompensée ont un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/mn/m² [7]. En

Tableau. Paramètres extrarénal à prendre en compte pour calculer un score permettant d'évaluer le risque d'insuffisance rénale post-transplantation (6).

Données	Points attribués
Âge ≥ 60 ans	5
Insuffisance cardiaque	
Cardiomyopathie dilatée	0
Cardiopathie ischémique	0
Cardiopathie congénitale	16
Autre	6
Clairance de créatinine, ml/l/mn	
≥ 60	0
30-59	8
< 30	15
Bilirubine sérique, mg/dl	
< 1	0
1-1,9	5
2-2,9	6
≥ 3	7
Indice de masse corporelle, kg/m²	
< 18,5	0
18,5-24,9	0
25-29,9	0
30-34,9	5
≥ 35	6
Diabète mellitus	5
Ventilation mécanique	9
Unité de soins intensifs	5
Infection récente	6
Transfusion sanguine en attente de greffe	6
Âge du donneur, ans	
< 30	0
30-49	5
≥ 50	7
Anastomose bi-auriculaire	5
Temps d'ischémie, h	
< 4	0
4-5,9	6
≥ 6	8
Total points possible	100

effet, afin de compenser la baisse du débit cardiaque de ces patients, le système nerveux sympathique, le système rénine-angiotensine-aldostérone et l'arginine vasopressine sont stimulés, aboutissant à une augmentation des résistances vasculaires systémiques et donc à une vasoconstriction rénale.

Une partie de l'insuffisance rénale du patient insuffisant cardiaque peut donc être d'origine hémodynamique, "aiguë" ou "subaiguë" et réversible, secondaire au bas débit cardiaque et aux traitements cardiologiques (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les diurétiques et les anti-aldostérones).

• Clairance de la créatinine

L'insuffisance rénale chronique correspond à une diminution persistante de la fonction rénale, par diminution du nombre de néphrons fonctionnels. L'estimation par la clairance de la créatinine et/ou, dans le meilleur des cas la mesure précise du DFG est une première étape d'évaluation de la fonction rénale du patient (8). Bien qu'il soit difficile d'établir un "cut off" de la clairance de la créatinine au-delà duquel il faut proposer une double greffe, plusieurs auteurs, incluant ceux des dernières recommandations de 2016 (9), suggèrent qu'une clairance de la créatinine < 30 ml/mn/m² est une contre-indication à une greffe cardiaque seule.

• Au-delà de la clairance de la créatinine

A. Kilic et al. ont récemment suggéré de prendre en compte d'autres paramètres extrarénal pour tenter d'évaluer les risques d'insuffisance rénale postopératoire (tableau) [6]. Chaque critère a un chiffre attribué permettant de totaliser un score. Les auteurs ont montré qu'un score > 20 était prédictif d'insuffisance rénale postopératoire (OR: 3,01, p < 0,001).

• Protéinurie

Le débit de protéinurie est également un marqueur d'atteinte rénale organique. Ainsi, les recommandations américaines distinguent clairement un stade initial (stade 1) de la maladie rénale chronique où le DFG est considéré comme normal et où l'anomalie de la fonction rénale ne se manifeste que par des anomalies histologiques et/ou une protéinurie élevée (10). L'importance de la protéinurie est un indicateur de l'altération de la perméabilité et de la sévérité des lésions glomérulaires. La quantité de protéinurie est également un des meilleurs marqueurs de la progression vers l'insuffisance rénale chronique. La protéinurie est donc un outil essentiel dans l'évaluation du risque de développer une insuffisance rénale terminale en post-transplantation cardiaque.

L'échographie rénale couplée au Doppler permet également de rechercher des stigmates de maladie rénale chronique. Les anomalies retrouvées alors sont une diminution de la taille des reins, une différenciation corticomédullaire, reflet de l'atrophie du cortex en rapport avec la réduction néphronique, et enfin, au Doppler, une augmentation des index de résistance périphérique. L'évaluation radiologique de la fibrose reste cependant très imparfaite. En effet, l'échographie est un examen très opérateur-dépendant, la taille des reins est variable d'un individu à l'autre et les mesures des index de résistance intrarénaux sont extrêmement fluctuantes en fonction de la volémie et de la tension artérielle du patient.

La biopsie rénale, réalisée dans le but d'obtenir une évaluation précise des lésions histologiques parenchymateuses reste l'examen de référence. Les indications de la biopsie en prégreffe de cœur chez le malade présentant des signes de maladie rénale chronique doivent être les plus larges possibles. La biopsie rénale sera réalisée par voie transpariétale ou le plus souvent par voie transjugulaire en raison de troubles de l'hémostase primaire ou secondaire (syndrome urémique, cardiopathie ischémique traitée par antiagrégant plaquettaire, cardiopathie valvulaire traitée par anticoagulant, etc.). L'analyse histologique du fragment de biopsie permet d'une part d'analyser le type de lésions (néphropathies interstitielle, glomérulaire, vasculaire, etc.) et d'autre part de quantifier ces lésions par le pourcentage de fibrose interstitielle, de sclérose glomérulaire (nombre de "pains à cacheter"), par l'épaisseur de l'intima des vaisseaux de moyen calibre et enfin par l'importance des dépôts hyalins artériolaires (11, 12). Les lésions histologiques parenchymateuses sont significatives quel que soit le niveau de l'insuffisance rénale, c'est-à-dire, plus de 30 % de fibrose interstitielle et/ou plus de 30 % de "pains à cacheter" sur le fragment analysable.

Indications de la transplantation cœur-rein

Les indications cardiologiques ne diffèrent pas des indications de transplantation cardiaque seule avec une prédominance des cardiopathies ischémiques (37 %) et des cardiopathies dilatées (35 %) en regroupant les 5 grandes études sur ce sujet rassemblant une population proche de 250 patients (13-17).

Les indications néphrologiques se répartissent entre les glomérulonéphrites (17 %), le diabète et les causes vasculaires (21 %) et les autres (néphrites interstitielles, héréditaires, amylose, lupus, etc.) [48 %].

Stratégie chirurgicale

Il n'existe, à ce jour, aucune recommandation sur la stratégie chirurgicale : transplantation rénale dans le même temps ou différée. Cependant, la stratégie différée (transplantation cardiaque puis stabilisation quelques heures en réanimation avant la transplantation rénale) semble être privilégiée dans un bon nombre de centres. En effet, cette stratégie permet au patient de rétablir une stabilité hémodynamique. Malgré un temps d'ischémie froide plus court dans la stratégie immédiate, les thérapeutiques vasoconstrictrices ainsi que l'éventuelle instabilité hémodynamique du patient ont un impact négatif sur la transplantation rénale. La stratégie en 2 temps permet au patient de récupérer une hémodynamique satisfaisante et d'être plus à distance de l'activation de la cascade inflammatoire de la circulation extracorporelle (18).

Résultats de la transplantation cœur-rein

Mortalité

Les premières équipes ayant rapporté leur expérience de la transplantation combinée cœur-rein l'ont fait sur un petit nombre de patients (15, 16, 19), à l'exception de 2 études multicentriques (13, 14) et ont démontré une survie à court terme très similaire à celle observée en cas de transplantation cardiaque seule. J. Narula et al., dans une étude multicentrique incluant 42 centres et 56 patients, ont rapporté une survie à 1 an de 76 % et à 2 ans de 67 %, similaire à la survie observée chez 14 340 transplantés cardiaques isolés durant la même période (respectivement 83 et 79 % ; $p = 0,20$) [13]. Dans une étude monocentrique française, la survie à long terme a été étudiée dans une cohorte de 12 transplantés cœur-rein comparés à 24 patients transplantés cardiaques uniquement. La survie à 1, 5 et 12 ans est très similaire à celle observée en cas de transplantation cardiaque seule (respectivement 66, 55, 28 % versus 66, 44 et 33 % ; $p = 0,66$) [19]. Dans l'étude multicentrique française incluant 67 patients, la survie rapportée est similaire à la survie des transplantés cardiaques seuls et s'améliore avec le temps (figure 4, p. 46) [14].

Incidence des rejets

De l'ensemble de ces études, il semble très souvent se dégager une incidence statistiquement moindre des rejets cardiaques dans la population des transplantés cœur-rein. Dans l'étude de J. Narula et al., l'incidence des rejets cardiaques supérieurs au grade 2 chez 56 patients est significativement plus basse que

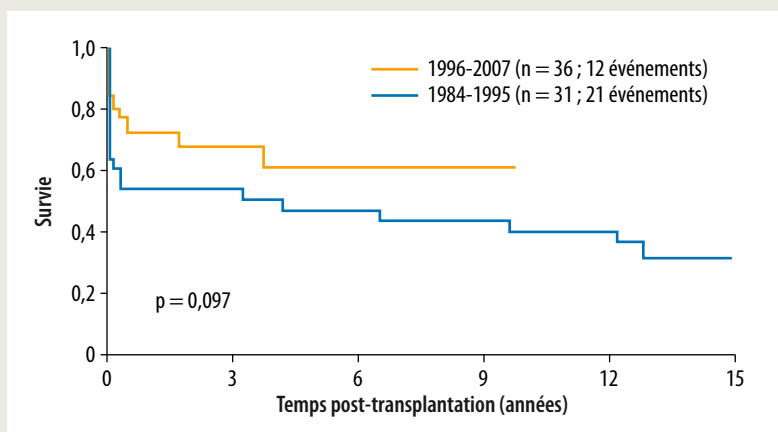


Figure 4. Courbes de survie (Kaplan-Meier) post-transplantation cœur-rein entre 1984-1995 et entre 1996 et 2007.

chez les greffés cardiaques seuls (17,9 versus 27,6% ; $p = 0,02$) [13]. Dans l'étude monocentrique française, le nombre moyen de rejet cardiaque (\geq grade 2) par patient est significativement plus bas dans le groupe cœur-rein comparé au groupe cœur seul ($0,58 + 0,9$ versus $1,5 + 1,44$; $p = 0,05$) [19]. Dans cette même étude, l'incidence des rejets rénaux est également très faible ($0,58 + 0,8$). Plus récemment, J.L. Hermesen et al. ont démontré que la survenue du premier épisode de rejet cardiaque et rénal est significativement retardée chez les patients transplantés cœur-rein comparés aux

transplantés cardiaques seuls et rénaux seuls. Par ailleurs, l'incidence de la maladie coronaire du greffon dans cette population semble faible (20). Plusieurs éléments sont susceptibles d'expliquer cette plus faible incidence du rejet comme le degré d'immunosuppression, souvent plus élevé dans les doubles greffes, la masse antigénique transplantée ou l'effet immunomodulateur du greffon rénal sur le greffon cardiaque, démontré dans un modèle expérimental par la présence d'éléments cellulaires radiosensibles présents dans le greffon rénal et dont la nature exacte n'a pu encore être déterminée (21).

Conclusion

Les résultats de la greffe combinée rein-cœur sont globalement satisfaisants et n'induisent pas de surmortalité par rapport aux greffes cardiaques isolées. Ces résultats incitent donc à poursuivre le développement de cette activité. La sélection des candidats est une étape fondamentale qui requiert une évaluation cardiaque et rénale optimale. La fréquence des néphropathies chroniques observées après transplantation cardiaque doit encourager au dépistage précoce d'une néphropathie sous-jacente, en particulier par un recours large à l'évaluation histologique, afin d'élargir à bon escient les indications d'une double transplantation. ■

E. Vermes déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J Suid* 1967;41:1271-4.
- Norman JC, Brook MI, Cooley DA et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. *Lancet* 1978;1:1125-7.
- Cachera JP, Abbou C, Deleuze P et al. Combined heart and kidney transplantation using the same donor. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989;3(2):169-73; discussion 173-4.
- Labban B, Crew RJ, Cohen DJ. Combined heart-kidney transplantation: a review of recipient selection and patient outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16(4):288-96.
- Schaffer JM, Chiu P, Singh SK, Oyer PE, Reitz BA, Mallidi HR. Heart and combined heart-kidney transplantation in patients with concomitant renal insufficiency and end-stage heart failure. *Am J Transplant* 2014;14(2):384-96.
- Kilic A, Grimm JC, Whitman GJR et al. The survival benefit of simultaneous heart-kidney transplantation extends beyond dialysis-dependent patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99(4):1321-7.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13(6):422-30.
- Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990;38(1):167-84.
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Pediatric Transplantation Council; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Heart Failure and Transplantation Council. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(1):1-23.
- Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int* 1999;55(5):1878-84.
- Rimmer JM, Gennari FJ. Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 1993;118(9):712-9.
- Labban B, Arora N, Restaino S, Markowitz G, Valeri A, Radhakrishnan J. The role of kidney biopsy in heart transplant candidates with kidney disease. *Transplantation* 2010;89(7):887-93.
- Narula J, Bennett LE, DiSalvo T, Hosenpud JD, Semigran MJ, Dec GW. Outcomes in recipients of combined heart-kidney transplantation: multiorgan, same-donor transplant study of the International Society of Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Scientific Registry. *Transplantation* 1997;63(6):861-7.
- Vermes E, Grimbert P, Sebbag L et al. Long-term results of combined heart and kidney transplantation: a French multicenter study. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(5):440-5.
- Bruschi G, Bushach G, Colombo T et al. Long-term follow-up of simultaneous heart and kidney transplantation with single donor allografts: report of nine cases. *Ann Thorac Surg* 2007;84(2):522-7.
- Raichlin E, Kushwaha SS, Daly RC et al. Combined heart and kidney transplantation provides an excellent survival and decreases risk of cardiac cellular rejection and coronary allograft vasculopathy. *Transplant Proc* 2011;43(5):1871-6.
- Czer LS, Ruzza A, Vespignani R et al. Survival and allograft rejection rates after combined heart and kidney transplantation in comparison with heart transplantation alone. *Transplant Proc* 2011;43(10):3869-76.
- Ruzza A, Czer LSC, Trento A, Esmailian F. Combined heart and kidney transplantation: what is the appropriate surgical sequence? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17(2):416-8.
- Vermès E, Kirsch M, Houël R et al. Immunologic events and long-term survival after combined heart and kidney transplantation: a 12-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(10):1084-91.
- Hermesen JL, Nath DS, del Rio AM et al. Combined heart-kidney transplantation: the University of Wisconsin experience. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2007;26(11):1119-26.
- Mezrich JD, Kesselheim JA, Johnston DR, Yamada K, Sachs DH, Madsen JC. The role of regulatory cells in miniature swine rendered tolerant to cardiac allografts by donor kidney cotransplantation. *Am J Transplant* 2003;3(9):1107-15.