

Les débuts de la transplantation cardiaque en Belgique ou la conjonction de patients déterminés, cardiologues confiants et chirurgien prêt à aller de l'avant

The outset of heart transplantation in Belgium or the conjunction of resolute patients, trustful cardiologists and surgeon ready to go ahead

G. Primo^{1,2} et M. Antoine²

Services de Chirurgie cardiaque, ¹C.H.U. Brugmann, ²Hôpital Erasme

RESUME

La première transplantation cardiaque en Belgique fut réalisée par nous à l'Hôpital Brugmann le 23 août 1973. A cette époque, le recrutement d'un donneur était une démarche moins structurée qu'elle l'est de nos jours. Parmi d'autres difficultés du moment, le dépistage du rejet reposait uniquement sur des signes cliniques et l'observation de variations de voltages électrocardiographiques. Il n'y avait ni échocardiographie, ni biopsie endocardiaque clinique. En outre, les médicaments immunosuppresseurs étaient peu nombreux et leur efficacité loin d'être ce que nous connaissons de nos jours. Trois patients furent transplantés avec une bonne survie immédiate. Cependant la première décéda après 6 mois, d'une bronchopneumopathie aiguë, le deuxième après un peu plus d'un an, suite à du rejet chronique évolutif et le troisième après deux semaines, par rejet aigu.

Profondément frustré par ces résultats peu gratifiants pour les patients et les médecins, il fut décidé d'arrêter le programme jusqu'à l'apparition de progrès qui permettraient un diagnostic précoce et objectif du rejet et l'apport de médicaments immunosuppresseurs plus efficaces pour le traiter.

Il en fut heureusement ainsi, lorsqu'en 1981, apparut la ciclosporine et l'usage clinique de la biopsie endocardiaque par voie transveineuse pour détecter le rejet et suivre sa réponse au traitement renforcé. Ces deux nouveautés permirent une avancée décisive en transplantation cardiaque qui connut un renouveau spectaculaire. La ciclosporine devint disponible en Belgique en 1982 et aussitôt nous relançons la transplantation cardiaque à Erasme.

La différence entre les résultats obtenus avant la ciclosporine et ceux de la période avec ciclosporine en matière de survie des patients est frappante.

Un bref aperçu des 25 années de transplantation cardiaque à l'Hôpital Erasme est présenté.

Nous rappelons par ailleurs que la première transplantation du bloc cœur-poumons en Belgique fut aussi réalisée par nous en août 1983 à Erasme, nous classant troisième centre en Europe à avoir initié ce mode de traitement pour des affections cardiopulmonaires au stade terminal.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 472-6

ABSTRACT

The first heart transplantation (HTx) in Belgium was performed by us at university hospital Brugmann on August 23, 1973.

At this time, organ procurement was still a sensitive procedure not regulated as well as it is nowadays. Among other difficulties, diagnosis of rejection after the operation was only based upon clinical signs and electrocardiographic voltage variations. Echocardiography did not exist yet and endocardiac biopsy was unknown. Moreover the variety of immunosuppressive drugs was scarce and their potency far from what we are used to in the present era.

Three patients were transplanted with excellent immediate survival but nevertheless the first died after six months from an acute broncho-pulmonary infection ; the second after one year of an ongoing chronic rejection and the third after two weeks of an acute rejection.

Deeply frustrated by these unrewarding results altogether for the patients and the doctors, it was decided to stop the programme until new progress would allow early and objective diagnosis of rejection and provide access to more potent immunosuppressive drugs. This became a reality in 1981 with the release of ciclosporine and the introduction in clinical practice of transvenous endocardiac biopsy to diagnose rejection and to monitor the outcome of its treatment further on.

Those two opportunities were a major breakthrough for HTx which knew a spectacular revival worldwide.

Ciclosporine arrived in Belgium in 1982 and we soon restarted HTx at Erasme Hospital. Comparing our results of HTx in the pre-ciclosporine period with the ones in the current era is striking.

The cumulative 25 years experience of HTx at Erasme is briefly alluded to.

We also remind that the first heart-lung transplantation (HLTx) in Belgium was performed by us in august 1983 at Erasme hospital credited to be the third center in Europe having successfully initiated this therapy for terminal heart-lung failure.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 472-6

Key words : heart transplantation, outset in Belgium

En 1960, au 46^{ème} congrès de l'*American College of Surgeons*, Lower et Shumway (*Stanford University*) présentent au *Surgical Forum* leur expérience de la transplantation orthotopique du cœur chez le chien¹. Ils décrivent leur technique opératoire et rapportent une série continue de huit transplantations parmi lesquelles cinq animaux receveurs récupèrent bien après l'intervention. Ils survivent de 6 à 21 jours, se comportant quasi normalement jusqu'à plus ou moins 24 heures de leur décès en défaillance cardiaque suite au rejet aigu de leur greffon. Les auteurs pensent qu'une survie prolongée devrait être possible si on pouvait rendre le receveur tolérant à son greffon en déprimant son immunité.

En présentant leurs travaux, ces " inventeurs " de la transplantation cardiaque prenaient date dans l'histoire de la médecine. Ils montraient que remplacer un cœur " *in vivo* " était possible et que ce concept thérapeutique pourrait trouver sa place dans le traitement de l'insuffisance cardiaque terminale.

Cependant, quelques années allaient encore s'écouler avant de passer du laboratoire à l'application clinique car, au préalable, des problèmes importants restaient à maîtriser. Les uns étaient d'ordre immunologique car à l'époque prévenir ou traiter le rejet d'un greffon avec les moyens disponibles était une entreprise aléatoire. Les autres étaient de nature éthique en rapport avec le statut émergent de " mort cérébrale " du donneur qu'il fallait maintenir en survie cardio-circulatoire suffisante pour arriver à prélever " un cœur battant " de bonne qualité.

Ce n'est donc que le 3 décembre 1967 que Barnard², qui s'était opportunément familiarisé avec la technique dans les laboratoires de *Stanford University*, réalisait, non sans quelque témérité, sa " première mondiale " quasi au nez et à la barbe de Shumway, et ravissait à celui-ci la renommée d'un exploit logiquement attendu en primeur de la part de l'équipe américaine. Quoiqu'il en soit, après ce coup d'envoi dès janvier 1968, Shumway et ses collaborateurs lançaient le programme de transplantation cardiaque à Stanford et suscitaient en même temps une série d'émules à travers le monde. En effet, durant la seule année 1968, pas moins d'une centaine de transplantations furent réalisées, dont la première en Europe par Christian Cabrol à Paris en avril 1968. Malheureusement, la vague initiale d'enthousiasme fut très vite suivie d'une déception généralisée suite aux multiples échecs précoces de ces tentatives. Cela relégua la poursuite de l'expérimentation clinique dans quelques centres, principalement ceux de Shumway à Stanford aux Etats-Unis et de Cabrol à Paris en Europe. Au lendemain de 1968, le nombre de transplantations rapporté dans le registre mondial chaque année fut de 20 à 30 en moyenne. Il en fut ainsi jusqu'à la mise sur le marché en 1981 d'un médicament immunosuppresseur nouveau, la ciclosporine, qui allait relancer de façon spectaculaire les transplantations d'organe en pratique humaine (Figure 1).

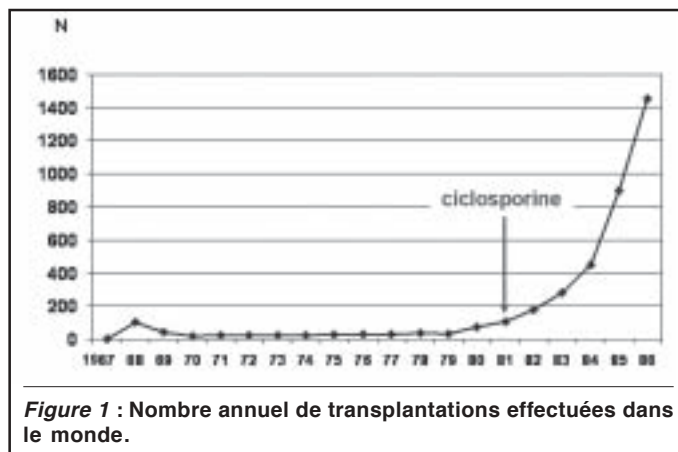


Figure 1 : Nombre annuel de transplantations effectuées dans le monde.

Pendant cette mise en veilleuse mondiale, en Belgique, le corps médical avait adopté une attitude d'expectative prudente non exempte d'ailleurs d'un certain scepticisme peu propice à encourager quelqu'un à se lancer dans une première expérience.

Pourquoi alors un jour du mois d'août 1973, l'un de nous décida-t-il quand même de franchir le pas en réalisant une première transplantation en Belgique ?

L'opportunité se présenta aux Drs Cloetens et De Mey, cardiologues de l'Institut médico-chirurgical Bracops à Anderlecht, qui répugnaient à baisser les bras devant des patients en insuffisance cardiaque terminale alors qu'ils pourraient peut-être bénéficier d'une transplantation. Animés par cette ardeur combative, ils vinrent nous proposer le cas d'une patiente de 49 ans en butte depuis des années à une cardiopathie ischémique actuellement à son stade terminal. Sa mort à bref délai ne laissait aucun doute. De façon évidente, la seule issue salvatrice ne pouvait être qu'un remplacement cardiaque. Leur confiance nous décida à relever le défi et rétrospectivement nous suggéra la première proposition du titre de notre histoire évoquant des " cardiologues confiants... ". Mais en y ajoutant " ...un chirurgien prêt à aller de l'avant " n'était-ce pas prétendre à des compétences que nous n'avions pas ?

A la réflexion, nous avons pensé que non.

En effet, à l'Hôpital Brugmann, la transplantation d'organes avait commencé en 1960 lorsqu'un premier patient bénéficia d'une greffe rénale provenant d'un donneur vivant apparenté. L'intervention était réalisée à la demande du Pr Lambert, néphrologue et exécutée par mon chef de service de l'époque, le Pr Jean Govaerts que je pus assister. Ce créneau chirurgical nouveau initié dans le service captiva mon intérêt. D'autre part pendant mon séjour (1961-1962) comme *Fellow* en chirurgie cardio-vasculaire chez De Bakey et Cooley au *Baylor College of Medicine* à Houston, j'avais participé plusieurs fois au laboratoire à la transplantation de cœurs échangés entre deux chiens d'une paire, opérés simultanément par deux équipes. De cette période je conservais, relégué dans un coin de ma tête, le sentiment qu'une transplantation

cardiaque humaine finirait bien un jour par devenir une réalité comme ce fut en effet le cas en décembre 1967.

Mais transplanter un cœur suppose la disponibilité d'un " donneur en mort cérébrale ", concept qui n'avait pas encore en Belgique au début des années 70 un cadre médico-légal bien défini. Cela ne facilitait pas le recrutement d'un donneur car une mort " cérébrale " était difficile à admettre pour l'entourage d'un patient alors que son cœur était toujours battant. *Eurotransplant* à cette époque fonctionnait uniquement pour répondre aux besoins plus spécifiques (compatibilité HLA donneur-receveur) de la transplantation rénale. C'est plus tard que l'Institution se chargerait aussi de l'offre et de la redistribution des greffons cardiaques lorsque l'introduction des procédés de cardioprotection du myocarde permettrait le prélèvement, la conservation et le transport à distance d'un cœur d'un endroit à un autre. Avant cela, il fallait impérativement que donneur et receveur soient réunis dans le même quartier opératoire de manière à synchroniser au plus juste prélèvement et implantation de l'organe. Nous eûmes donc à prospecter nous-mêmes auprès de divers hôpitaux de notre réseau. Un donneur approprié en coma dépassé fut trouvé hospitalisé en neurochirurgie à Bordet. Sa famille ayant marqué son consentement au prélèvement, il fallut le transférer à l'Hôpital Brugmann sous intubation et ventilation dans une ambulance médicalisée. La transplantation cardiaque commença dans la soirée en même temps que la transplantation des deux reins chez deux receveurs insuffisants rénaux. Cette nuit-là, tout le quartier opératoire de Brugmann fut au travail, mobilisé par quatre équipes de chirurgiens, anesthésistes et infirmières à l'ouvrage dans quatre salles pour prélever un cœur et deux reins aussitôt implantés chez les trois receveurs.

Grâce à l'enthousiasme et la motivation de tous les protagonistes de cet événement, l'entreprise fut un succès qui généra d'ailleurs un *scoop* bruyant dans la presse.

Notre patiente quasi moribonde à l'arrivée en salle d'opération supporta bien l'intervention dont elle récupéra favorablement. Quelques semaines après celle-ci, physiquement bien réhabilitée, elle pouvait quitter l'hôpital tout en restant dans son voisinage immédiat pour surveillance rapprochée. Malheureusement un peu plus de 6 mois après son opération, elle contracta une infection broncho-pulmonaire fulminante à *candida albicans* compliquée de choc toxique et décédait.

Avant la perte de cette première patiente, le Dr Jean Enderlé du département de cardiologie à Brugmann nous avait proposé un homme âgé de 38 ans en défaillance stade IV sur cardiomyopathie congestive dilatée idiopathique. Ce patient bien conscient de son pronostic de survie très limité n'hésita pas longtemps avant d'accepter l'offre d'une transplantation. Elle eut lieu 5 mois après notre première patiente toujours bien vivante à ce moment.

Extubé et sevré du respirateur dès le lendemain de l'intervention, il récupéra de façon remarquable. Complètement revalidé et rendu à une vie quasi normale, des mois plus tard il s'offrit même le luxe d'un séjour de vacances aux Iles Baléares. Cependant plusieurs semaines après son retour, il commença à se plaindre de douleurs précordiales accompagnées de lipothymie. A cette époque, nous n'imaginions pas être en face des symptômes douloureux d'une insuffisance coronaire vu la déconnexion nerveuse du greffon provoquée par le prélèvement. Pourtant nous devions bien nous rendre à l'évidence lorsque des signes électrocardiographiques d'ischémie apparurent au cours d'accès récurrents ultérieurs. Le patient fut hospitalisé et malheureusement peu de temps après, il décédait brutalement d'un arrêt cardiaque quelques semaines après la date anniversaire de sa transplantation. L'autopsie et les examens microscopiques du myocarde montraient des foyers disséminés de nécrose, une endartérite coronaire proliférative diffuse et de nombreux infiltrats lymphocytaires, le tout compatible avec un tableau de rejet chronique évolutif.

Entre-temps, un troisième patient nous avait été confié par nos collègues cardiologues de l'Université de Liège. Il s'agissait d'un homme de 45 ans en défaillance cardiaque stade IV sur cardiopathie ischémique au-delà de toute chirurgie de revascularisation. Il fut transplanté avec succès et son évolution postopératoire précoce se déroulait sans incident.

Mais au 14^{ème} jour, il développa tous les signes cliniques et électrocardiographiques d'un rejet aigu qui resta réfractaire au traitement immunosuppresseur renforcé et le décès s'ensuivit.

Profondément frustrés par la brutalité de cette dernière évolution qui avait échappé complètement à la riposte thérapeutique, nous nous sentions piégés par la fatalité du rejet tant aigu que chronique qui avait réduit à néant la survie de nos greffés. Dès lors, nous nous posions la question de savoir s'il était fondé de poursuivre un programme en définitive si peu favorable pour les patients et si décevant pour les médecins. Face à l'inconfort intellectuel et éthique de cette situation, il fut décidé d'arrêter l'expérience, bien sûr non sans regret. Nous étions cependant persuadés, qu'avant d'essayer à nouveau, il était indispensable d'avoir plus et mieux que les seuls signes cliniques et modifications de voltage électrocardiographique pour détecter un rejet et pouvoir disposer de médicaments suppresseurs plus puissants que les globulines antilymphocytaires équine disponibles à l'époque, l'azathioprine et la cortisone.

Nous eûmes à prendre patience jusqu'en 1981, quand Shumway et son groupe expérimentèrent la ciclosporine, médicament immunosuppresseur nouveau des laboratoires Sandoz. Ce produit allait permettre une avancée spectaculaire dans tout le domaine de la transplantation d'organes. Entre-temps, à Stanford également, Philippe Caves avait finalisé la forme

commerciale de son " bioptome " endocardiaque qui permettait des prélèvements myocardiques itératifs par voie veineuse transjugulaire. Grâce à l'histologie des échantillons ainsi recueillis, le diagnostic de rejet pouvait être posé plusieurs jours avant l'apparition de ses premiers symptômes cliniques et on pouvait suivre de façon précise la réponse au traitement anti-rejet renforcé.

En Belgique, la ciclosporine devint accessible en 1982. Par ailleurs, nous avons pu nous procurer un bioptome endocardiaque de Caves-Schultz et c'est donc munis de ces deux armes nouvelles que nous relançons cette même année notre programme de transplantation à l'Hôpital Erasme cette fois. Nous rappelons brièvement ci-après l'évolution des trois premiers patients immunodéprimés avec ciclosporine et systématiquement monitorés pour rejet par biopsie endocardiaque itérative.

Le premier survécut 12 ans. Il décéda avec un cœur toujours bien fonctionnel des suites d'une défaillance hépatique sur hépatite C compliquée d'insuffisance rénale traitée par hémodialyse.

Le deuxième mourut 22 ans après sa transplantation à la suite d'un choc septique par infection sur une fistule artério-veineuse thérapeutique en place depuis un certain temps pour hémodialyse itérative d'une insuffisance rénale ciclosporinique. Sa fonction cardiaque était normale avant le décès en choc septique.

Le troisième est actuellement toujours en vie, 25 ans après sa transplantation. Il est probablement le premier transplanté cardiaque dans le monde à avoir participé, dix mois seulement après son opération, à l'épreuve annuelle des 20 km de Bruxelles en juin 1983³, voulant démontrer le niveau élevé de la réhabilitation physique obtenue. Suite à la détérioration de son premier greffon 15 ans plus tard, il bénéficia d'une retransplantation cardiaque combinée avec une transplantation rénale pour traitement d'une insuffisance rénale ciclosporinique devenue significative.

Comparer l'évolution de nos 3 patients opérés avant la ciclosporine, dont seulement un survécut au mieux un peu plus d'un an, avec l'évolution des 3 premiers opérés avec ciclosporine qui furent gratifiés de 1 ou 2 décennies de survie, c'est comme comparer la nuit et le jour tant est grand le contraste des durées de vie après transplantation.

Il n'est pas douteux que la différence si évidente est le résultat du recours systématique à la biopsie endocardiaque et l'efficacité inégalée de la ciclosporine malgré sa toxicité rénale au long cours à ne pas sous-estimer par ailleurs.

Après reprise de notre programme en 1982 à Erasme, nous restâmes le seul centre en Belgique pendant encore 4 ans. Le nombre de cas opérés

chaque année grimpa rapidement, atteignant 54 pour la seule année 1987. Par la suite, la fréquence décrivit à mesure que d'autres centres universitaires initièrent un programme à leur tour.

A ce jour, le nombre de transplantations à Erasme a dépassé 500. La courbe actuarielle de survie de cette cohorte de patients comparée à la courbe de survie mondiale tenue à jour par le Registre de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire⁵ montre que nos résultats sont en tous points superposables, ce qui permet d'apprécier la qualité du travail accompli (Figure 2).

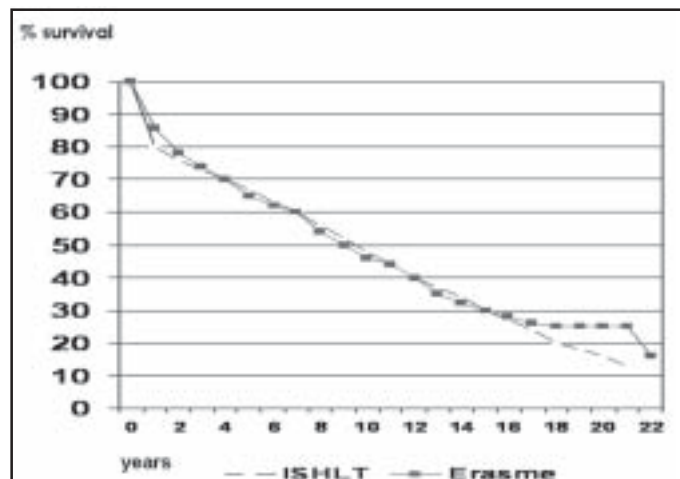


Figure 2 : Comparaison des courbes actuarielles de survie des patients opérés à Erasme avec la courbe de survie des patients opérés au niveau mondial pendant la même période, recensés dans le Registre de la Société Internationale de transplantation du cœur et du poumon (ISHLT).

A côté de la transplantation cardiaque, rappelons aussi que nous avons réalisé la première transplantation du bloc cœur-poumons en Belgique au mois d'août 1983⁴ et que, dans ce domaine, nous fûmes le troisième programme initié en Europe juste après Paris (mars 82) et Munich (février 1983). Notre première patiente était une jeune femme de 28 ans souffrant d'une insuffisance pulmonaire terminale due à une lymphangioléiomyomatose bilatérale. Après sa transplantation, elle eut une survie normale pendant un an et demi. Ensuite son état se détériora progressivement suite à de la bronchiolite obstructive de son greffon (rejet), ce qui finalement causa son décès quelques six mois plus tard.

A ce jour, une centaine de transplantations cardio-pulmonaires ont été réalisées à Erasme. La plus longue survie atteint actuellement 20 ans chez un jeune homme opéré à l'âge de 15 ans pour syndrome d'Eisenmenger avancé stade IV. Six ans après sa première transplantation, il dut subir une transplantation unipulmonaire pour pallier la bronchiolite obstructive de son greffon devenue invalidante. Depuis cette seconde intervention, son état de santé reste favorable. A noter qu'à Erasme, comme partout ailleurs, le nombre annuel de transplantations cardio-pulmonaires a fort diminué suite à l'introduction de la greffe pulmonaire

uni ou bilatérale, technique plus appropriée pour traiter des pathologies pulmonaires terminales sans atteinte cardiaque associée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lower RR, Shumway NE : Studies on orthotopic transplantation of the canine heart. Surgical Forum 1960 ; 11 : 18-9
2. Barnard CN : The operation. S Afr Med J 1967 ; A1 : 1271-4
3. Desmet JM, Niset G, Degré S, Primo G : Jogging after heart transplantation. N Engl J Med 1983 ; 309 : 1521-2
4. Wellens F, Estenne M, de Franquen P, Goldstein J, Leclerc JL, Primo G : Combined heart-lung transplantation for terminal pulmonary lymphangio-leiomyomatosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1985 ; 89 : 872-6

5. International Society for Heart and Lung Transplantation : Heart Transplantation, Kaplan-Meier Survival (1/1982 – 6/2003). J Heart Lung Transplantation 2005 ; 24 : 945-82

Correspondance et tirés à part :

G. PRIMO
Rue Mignot Delstanche 31
1050 Bruxelles

Travail reçu le 16 mars 2007 ; accepté dans sa version définitive le 17 juin 2007.