

RÉINNERVATION MYOCARDIQUE APRÈS TRANSPLANTATION CARDIAQUE : État de la question

E. NELLESSEN (1), L.A. PIÉRARD (2)

RÉSUMÉ : La réinnervation myocardique après transplantation cardiaque est un phénomène qui a déjà été longuement étudié et qui demeure toutefois partiellement incompris. Après avoir revu les principaux aspects de la physiologie du cœur transplanté, nous décrivons les différentes techniques d'imagerie et les méthodes d'analyse fonctionnelle utilisées pour objectiver la réinnervation du myocarde. Nous exposons ensuite les faits démontrés par les nombreuses études consacrées à ce sujet. Nous terminons par une série de questions actuellement non résolues.

MYOCARDIAL REINNERVATION AFTER HEART TRANSPLANTATION
SUMMARY : Despite many studies, cardiac reinnervation after heart transplantation is not yet fully understood. This article reviews the physiology of the transplanted heart and briefly describes the imaging techniques and functional tests which allow demonstration of cardiac reinnervation. The data reported on this subject in the literature are summarized and the remaining uncertainties are underlined.

KEY WORDS : *Cardiac transplantation - Cardiac reinnervation - Autonomic nervous system*

INTRODUCTION

La première transplantation cardiaque humaine fut réalisée le 3 décembre 1967 au Cap en Afrique du Sud par le Professeur Christian Barnard (1). Malgré les nombreux essais réalisés sur cœur isolé, une des grandes inconnues était de savoir comment allait se comporter «in vivo» un cœur totalement dénervé.

De nombreuses études ont été consacrées à la physiologie du cœur transplanté (2-7). Un des aspects controversés concerne la réinnervation autonome, essentiellement sympathique, qui apparaît plus d'un an après l'acte chirurgical (8). Bien que cette réinnervation soit toujours partielle (9), elle semble, à long terme, avoir une influence sur le fonctionnement du cœur et notamment sur sa réponse à l'effort (10).

La plupart des études qui ont cherché à démontrer la réalité de la réinnervation du myocarde après transplantation cardiaque et son impact clinique ont utilisé des techniques d'imagerie isotopiques et les ont confrontées à des études fonctionnelles au repos et/ou à l'effort.

La réalité d'une réinnervation myocardique partielle fait aujourd'hui peu de doute. Le bénéfice fonctionnel de cette réinnervation semble réel et la connaissance des facteurs favorisants permettrait peut-être d'en augmenter l'importance.

PHYSIOLOGIE DU COEUR TRANSPLANTÉ

La dénervation du cœur transplanté est la caractéristique essentielle qui différencie son fonctionnement de celui du cœur normal. Le

greffon ainsi « isolé » répond essentiellement aux conditions de charge et développe une sensibilité accrue aux catécholamines. Le taux de catécholamines n'est pas majoré, le nombre de récepteurs bêta totaux est inchangé au niveau des myocytes, mais on note une augmentation de la proportion des récepteurs bêta-2 par rapport aux bêta-1 (11-12).

La fréquence cardiaque d'un individu normal est essentiellement contrôlée par le système nerveux autonome, à savoir, la balance sympathique-parasympathique. Au repos, c'est le parasympathique qui prédomine. L'effort entraîne une accélération du cœur d'abord brutale par suppression du tonus parasympathique. Ensuite, la stimulation sympathique permet l'accroissement progressif de la fréquence cardiaque tant que se poursuit l'effort. Une augmentation des catécholamines circulantes joue également un rôle. A l'arrêt de l'effort, l'interruption de l'influence sympathique entraîne une diminution rapide de la fréquence cardiaque et un retour à la fréquence de repos (13-14).

Lorsque le cœur est dénervé, la fréquence cardiaque de base est plus élevée, généralement entre 90 et 100 battements par minute suite à la perte de l'influence parasympathique. Le cœur dénervé s'accélère de manière beaucoup plus progressive à l'effort, sous l'influence unique du retour veineux et des catécholamines circulantes. Toutefois, le cœur dénervé peut atteindre, à l'effort, des fréquences pratiquement aussi élevées qu'un cœur normal. Lorsque l'effort est interrompu, la fréquence cardiaque continue bien souvent d'augmenter pendant quelques minutes avant de ralentir de manière très progressive (15-16).

Le débit cardiaque est non seulement proportionnel à la fréquence cardiaque, mais aussi au

(1) Résident-Spécialiste. (2) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Cardiologie.

volume éjecté. Celui-ci varie en fonction de la précharge, de la postcharge et de l'inotropisme.

Chez un greffé cardiaque, le volume éjecté augmente peu pour des efforts modérés mais lorsque les efforts deviennent majeurs, l'éjection augmente essentiellement par réduction du volume téléstolique (reflet de l'inotropisme). Le phénomène de l'escalier de Bowditch (réduction initiale puis accroissement progressif de la contractilité suite à l'accélération de la fréquence cardiaque) est majoré en cas de dénervation et cela semble avoir une réelle influence clinique (17).

La pression télédiastolique ventriculaire augmente aussi plus rapidement dans un cœur dénervé et ce phénomène contribue à compenser, en terme de débit, l'accroissement plus progressif de la fréquence cardiaque (effet Starling).

Le réflexe de Bainbridge (accroissement de la fréquence cardiaque suite à une charge en volume) est aboli chez les transplantés (18).

MÉTHODES UTILISÉES POUR OBJECTIVER LA RÉINNERVATION MYOCARDIQUE APRÈS TRANSPLANTATION CARDIAQUE

A – MÉTHODES D'IMAGERIE

Seules des méthodes isotopiques permettent à l'heure actuelle de mettre en évidence les signes de réinnervation sympathique du myocarde. La réinnervation parasympathique ne peut être étudiée que par des analyses fonctionnelles, car il n'existe aucun analogue de l'acétylcholine utilisable comme marqueur.

Le MIBG (metaiodobenzylguanidine) est un analogue de guanéthidine capté par les terminaisons nerveuses sympathiques post-synaptiques. Marqué à l'Iode 123, il est utilisé pour la réalisation d'une scintigraphie permettant l'analyse topographique de la réinnervation sympathique (8, 19).

La tomographie à émission de positons (PET-scan) permet également la réalisation d'une imagerie topographique de la réinnervation en utilisant la C-11-hydroxyéphédrine, analogue marqué de la noradrénaline (9-10, 20-26).

B – MÉTHODES D'ANALYSE FONCTIONNELLE

Réinnervation sympathique

La différence entre le taux de noradrénaline mesuré dans la crosse aortique et celui obtenu dans le sinus veineux coronaire permet d'évaluer le relargage myocardique (8). Notons toutefois que les myocytes sont dotés de tous les

éléments nécessaires à une production propre de catécholamines (27) et qu'il est donc difficile de corrélérer ces dosages avec la réinnervation sympathique proprement dite.

L'analyse de l'évolution à l'effort de paramètres tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la VO₂ max permet une interprétation indirecte du bénéfice potentiel de la réinnervation sympathique (25).

L'analyse spectrale de la variabilité sinusale, en particulier le spectre de basses fréquences, est également un reflet indirect de l'influence sympathique sur le noeud sinusal (9, 28).

L'injection de tyramine en intracoronaire provoque un relargage de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques post-synaptiques. Le dosage de noradrénaline après cette stimulation indique la quantité de terminaisons nerveuses fonctionnelles (29).

Réinnervation parasympathique

Le massage sino-carotidien et l'analyse de l'évolution de la fréquence cardiaque après celui-ci est un moyen simple pour évaluer l'existence d'une influence parasympathique (30).

La réponse à l'injection d'atropine est également facile à analyser (30).

L'étude du spectre de hautes fréquences de la variabilité sinusale reflète l'influence parasympathique sur la fréquence cardiaque. Cette étude peut être sensibilisée par l'injection de phényléphrine et l'analyse du baroréflexe (31).

Le test d'inclinaison permet de rechercher une réponse parasympathique et sympathique à l'orthostatisme (9).

LES FAITS DÉMONTRÉS

Les différentes études réalisées s'accordent à dire que la réinnervation n'est détectable que minimum un an après la transplantation. Ensuite, le degré de réinnervation peut augmenter progressivement au cours du temps (8, 9). L'importance de la réinnervation serait, entre autres, favorisée par le jeune âge du donneur (10) et du receveur et l'absence de rejet.

La réinnervation est plus importante si la cardiopathie préalable à la transplantation est d'origine ischémique ou valvulaire plutôt qu'une cardiomyopathie (8).

La réinnervation sympathique est fréquente mais la réinnervation parasympathique est rare. En cas de réinnervation parasympathique, une réinnervation sympathique est toujours associée, mais le contraire n'est pas vrai (30). Notons que le noeud sinusal semble bénéficier, pour des rai-

sons actuellement peu claires, d'une réinnervation sympathique et parasympathique en parallèle (30).

La réinnervation débute le long des gros vaisseaux, s'étend de la base du coeur vers l'apex, des oreillettes aux ventricules, surtout le territoire de l'IVA. Elle est toujours incomplète : elle est, par exemple, cent fois inférieure à la normale au niveau du noeud sinusal (8, 10). Elle est influencée par la technique chirurgicale utilisée (anastomose bi-atriale vs bicave), car limitée par les sutures (30). La section plus complète des fibres autonomes du receveur dans la technique bicave semble stimuler la réinnervation.

Chez le chien, après autotransplantation, une réinnervation sympathique et parasympathique avec répercussion clinique est démontrée après un an, soit un délai nettement moindre que chez l'homme (32).

La variabilité sinusale est nulle après transplantation cardiaque, puis réapparaît avec le temps (28).

La réinnervation sympathique permettrait la réapparition d'une régulation du flux sanguin coronaire (29).

Une réinnervation sensitive existe parfois avec donc la possibilité de survenue d'angor en cas d'ischémie myocardique (33).

La réinnervation sympathique est associée à une amélioration du chronotropisme, lié à la réinnervation du noeud sinusal et de l'inotropisme, comme en témoigne l'augmentation de la VO₂ max à l'effort (10).

La réinnervation sympathique influence le choix des substrats du métabolisme en favorisant l'utilisation des acides gras par rapport au glucose (22).

LES QUESTIONS NON RÉSOLUES

Le degré de réinnervation est manifestement variable d'une personne à l'autre de même que le délai et la rapidité avec laquelle celle-ci apparaît (8,9). Ceci est vraisemblablement lié à une multitude de facteurs actuellement mal précisés : technique chirurgicale, type d'immunosuppression, rejets, âge et sexe du donneur ou du receveur, ...

La réinnervation sympathique est plus étendue et plus précoce que la réinnervation parasympathique (30). Aucun facteur explicatif n'est actuellement avancé.

Le bénéfice clinique de la réinnervation sympathique semble démontré, essentiellement sur la capacité d'effort (10). L'influence de la réin-

nervation sur la survie après transplantation est inconnue.

La réinnervation sympathique est partielle et occupe préférentiellement certaines régions du coeur (8, 10). Aucune explication n'est avancée.

La réinnervation est beaucoup plus précoce et étendue chez l'animal que chez l'homme (32) mais les raisons en sont inconnues.

La plupart des études réalisées sur la réinnervation du myocarde comparent des groupes d'individus, les uns par rapport aux autres, souvent selon l'ancienneté de la greffe. Il serait certainement utile de confirmer ces résultats en comparant des patients par rapport à eux-mêmes en les suivant plusieurs années après la transplantation.

L'amélioration fonctionnelle régionale a été démontrée en utilisant les techniques scintigraphiques. Ces résultats pourraient être confirmés par l'échocardiographie à l'effort, en étudiant par exemple la déformation myocardique en mode Doppler tissulaire.

CONCLUSION

La réinnervation autonome du myocarde après transplantation cardiaque a déjà été longuement étudiée. De nombreuses questions restent toutefois sans réponse à l'heure actuelle. Sachant qu'un bénéfice fonctionnel peut-être attendu de ce phénomène, une meilleure connaissance des facteurs qui la favorise pourrait améliorer la capacité fonctionnelle des patients transplantés.

RÉFÉRENCES

1. Barnard CN.— A human cardiac transplant : An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. *S Afr Med J*, 1967, **41**, 1271-1274.
2. Shaver JA, Leon DF, Gray S et al.— Hemodynamic observations after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, 1969, **281**, 822-827.
3. Stinson EB, Griep RB, Schroeder JS et al.— Hemodynamic observations one and two years after cardiac transplantation in man. *Circulation*, 1972, **45**, 1183-1194.
4. Borow KM, Neumann A, Arensman FW et al.— Left ventricular contractility and contractile reserve in humans after cardiac transplantation. *Circulation*, 1985, **71**, 866-872.
5. Bhatia SJ, Kirshenbaum JM, Shemin RJ et al.— Time course of resolution of pulmonary hypertension and right ventricular remodelling after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*, 1987, **76**, 819-826.
6. Bittner HB, Chen EP, Kendall SW et al.— Right ventricular function in orthotopic total atrioventricular heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1998, **17**, 826-834.

7. Donald DE.— Capacity for exercise after denervation of the heart. *Circulation*, 1968, **38**, 225-226.
8. De Marco T, Dae M, Yuen-Green M et al.— Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of the transplanted human heart : Evidence for Late Reinnervation. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **25**, 927-931.
9. Üeberfuhr P, Frey AW, Schwaiger M et al.— Sympathetic reinnervation of sinus node and left ventricle after heart transplantation in humans : Regional differences assessed by heart rate variability and positron emission tomography. *J Heart Lung Transplant*, 2000, **19**, 317-323.
10. Bengel FM, Üeberfuhr P, Schwaiger M et al.— Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 731-738.
11. Gilbert EM, Eiswirth CC, Mealey PC et al.— Beta-adrenergic supersensitivity of the transplanted human heart is presynaptic in origin. *Circulation*, 1989, **79**, 344-349.
12. Leenen FH, Davies RA, Fourney A.— Role of cardiac beta 2-receptors in cardiac responses to exercise in cardiac transplant patients. *Circulation*, 1995, **91**, 685-690.
13. Hammond HK, Froelicher VF.— Normal and abnormal heart rate responses to exercise. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985, **27**, 271-296.
14. Detrano R, Froelicher VF.— Exercise testing : uses and limitations considering recent studies. *Prog Cardiovasc Dis* 1988, **31**, 173-204.
15. Beck W, Barnard CN, Schrire V.— Heart rate after cardiac transplantation. *Circulation*, 1969, **40**, 437-445.
16. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT et al.— Exercise response of the denervated heart in long term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol*, 1980, **46**, 213-218.
17. Ricci DR, Orlick AE, Alderman EL et al.— Role of tachycardia as an inotropic stimulus in man. *J Clin Invest*, 1979, **63**, 695-703.
18. Reitz BA, Dong E, Stinson EB.— The Bainbridge reflex in canine cardiac autotransplants. *Circulation*, 1971, **43**, 136-140.
19. Momose M, Kobayashi H, Ikegami H et al.— Regional cardiac sympathetic reinnervation in transplanted human hearts detected by 123I-MIBG SPECT imaging. *Ann Nucl Med*, 2000, **14**, 333-337.
20. Odaka K, von Scheidt W, Schwaiger M et al.— Reappearance of cardiac presynaptic sympathetic nerve terminals in the transplanted heart : correlation between Pet scan using (11) C-hydroxyephedrine and invasively measured norepinephrine release. *J Nucl Med*, 2001, **42**, 1011-1016.
21. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schwaiger M et al.— Myocardial efficiency and sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation : a noninvasive study with positron emission tomography. *Circulation*, 2001, **103**, 1881-1886.
22. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schwaiger M et al.— Non-invasive assessment of the effect of cardiac sympathetic innervation on metabolism of the human heart. *Eur J Nucl Med*, 2000, **27**, 1650-1657.
23. Di Carli MF, Tobes MC, Mangner T et al.— Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med*, 1997, **24**, 336, 1208-1215.
24. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schwaiger M et al.— Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 Hydroxyephedrine. *Circulation*, 1999, **99**, 1866-1871.
25. Schwaiblmair M, von Scheidt W, Schwaiger M et al. — Functional significance of cardiac reinnervation in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 1999, **18**, 838-845.
26. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schwaiger M et al.— Clinical determinants of ventricular sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. *Circulation*, 2002, **106**, 831-835.
27. Huang MH, Friend DS, Sunday ME et al.— An intrinsic adrenergic system in mammalian heart. *J Clin Invest*, 1996, **98**, 1298-1303.
28. Keeley EC, Toth ZK, Goldberg AD.— Long-term assessment of heart rate variability in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 2000, **19**, 310-312.
29. Wilson RF, Johnson TH, Haidet GC et al.— Sympathetic reinnervation of the sinus node and exercise hemodynamics after cardiac transplantation. *Circulation*, 2000, **101**, 2727-2733.
30. Üeberfuhr P, Frey AW, Reichart B.— Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2000, **19**, 946-950.
31. Raczak G, La Rovere MT, Mortara A et al.— Arterial baroreflex modulation of heart rate in patients early after heart transplantation : lack of parasympathetic reinnervation. *J Heart Lung Transplant*, 1999, **18**, 399-406.
32. Willman VL, Cooper T, Hanlon CR.— Return of neural responses after autotransplantation of the heart. *Am J Physiol* 1964, **207**, 187-189.
33. Akosah K, Olsovsky M, Mohanty PK.— Dobutamine stress-induced angina in patients with denervated cardiac transplants. Clinical and angiographic correlates. *Chest*, 1995, **108**, 695-700.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. L. Piérard, Service de Cardiologie, CHU, Sart Tilman.