UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022 N° 130

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention DES D'Anesthésie et Réanimation

PAR

Camille, Eugénie LE GUILLOU

Née le 16 janvier 1991 à Metz (57)

Comparaison entre l'induction d'une immunosuppression par immunoglobulines anti-lymphocytes T, Basiliximab et absence d'induction en transplantation cardiaque

Président de thèse : MERTES Paul-Michel, Professeur

Directeur de thèse : HEGER Bob, Docteur

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022

● **Président de l'Université**	M. DENEKEN Michel
● **Doyen de la Faculté**	M. SIBILIA Jean
● **Premier Doyen de la Faculté**	M. DERUELLE Philippe
● **Doyens honoraires : (1976-1983)**	M. DORNER Marc
(1983-1989)	M. MANTZ Jean-Marie
(1989-1994)	M. VINCENDON Guy
(1994-2001)	M. GERLINGER Pierre
(2001-2011)	M. LUDES Bertrand
● **Chargé de mission auprès du Doyen**	M. VICENTE Gilbert
● **Responsable Administratif**	M. STEEGMANN Geoffroy

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis — Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak — Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène — Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO224

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétriquel/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; **hépatologie** Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : **Psychiatrie d'Adultes**
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 **Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ;** Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Opthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 **Chirurgie vasculaire** ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 **Anesthésiologie-Réanimation** ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / PO220	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp.Hautepierrre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
FAITOT François PO216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 **Hématologie** ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 **Chirurgie vasculaire** ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 **Médecine Physique et Réadaptation**
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.B/HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital CIvil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatologie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; **Addictologie** (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / PO217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Tranplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 **Anatomie**
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 **Pneumologie** ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 **Gynécologie-Obstétrique** ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 **Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; **Radiothérapie** Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 **Anesthésiologie-réanimation** ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétriquel/ HP	54.03 **Gynécologie-Obstétrique** ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatiqtiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 **Pédopsychiatrie** ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : **Hépatologie**
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
CU : Chef d'unité fonctionnelle
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans cheff erie de service) Dir : Directeur
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

MO142

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; **Radiothérapie**
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Parmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 **Pharmacologie fondamentale** ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 **Cancérologie** ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addicotlogie
FILISETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise MO135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 **Hématologie** ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 **Bactériologie-Virologie** ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 **Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre DUMAS Claire	Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth	Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick	Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- ***de droit et à vie*** *(membre de l'Institut)*
  CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)

- *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)

- *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
  DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

- *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
  BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

- *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
  DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) /01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépato-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie / 01.10.16)
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
ORL) / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : ***Nouvel Hôpital Civil :*** 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : ***Hôpital Civil :*** 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : ***Hôpital de Hautepierre :*** Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- ***Hôpital de La Robertsau :*** 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- ***Hôpital de l'Elsau :*** 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graff enstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

---

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRETÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ETRE CONSIDERÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ABREVIATIONS 20
1 INTRODUCTION 21
1.1 La transplantation cardiaque 21
1.2 Rejets 21
1.3 Infections 24
1.4 Induction immunosuppressive 24
1.5 Objectifs 27
2 MATERIEL ET METHODE : 30
2.1 Patients 30
2.1.1 Critères d'inclusion 30
2.1.2 Critères d'exclusion 30
2.2 Données recueillies 30
2.2.1 Suivi du patient 30
2.2.2 Définition 31
2.2.3 Généralités 32
2.2.4 Variables générales 32
2.2.5 Variables en lien avec une défaillance d'organe 34
2.2.6 Variables infectieuses 34
2.2.7 Variables anatomopathologiques et immunologiques 36
2.2.8 Complications 37
2.3 Autorisations légales 37
2.4 Analyse statistique 37
3 RESULTATS 39
3.1 Caractéristiques des patients 39
3.2 Rejets 44
3.3 Infections 46
3.3.1 Infections bactériennes 46
3.3.2 Infections virales 48
3.3.3 Infections fongiques 50
3.3.4 Période réanimatoire et hospitalisation 51
3.4 Morbi-mortalité 56
4 DISCUSSION 59
4.1 Rejets aigus cellulaires 59
4.2 Infections 60
4.2.1 Infections dans le groupe sans induction 60

4.2.2 Infections dans les groupes avec induction pharmacologique 62
4.3 Mortalité 65
4.4 Limites et perspectives 67
5 CONCLUSION 68
6 ANNEXES 70
7 BIBLIOGRAPHIE 76
8 RESUME 87

Figure 1 Rejets hyperaigus, aigus et chroniques (18) 23
Figure 2 Activation du système immunitaire après transplantation (34) 25
Figure 3 Fonctionnement des immunosuppresseurs (37) 26
Figure 4 Protocole standard d'immunosuppression au CHU de Strasbourg 32
Figure 5 Inclusion des patients, création de la cohorte 40
Figure 6 Délai 1ere hémoculture positive en fonction de l'induction reçu 47

Tableau 1 classifications insuffisance cardiaque 28
Tableau 2 classification sévérité des rejets 29
Tableau 3 classification sévérité CAV 29
Tableau 4 *caractéristiques générales de la population donneuse (analyse univariée)* 41
Tableau 5 *caractéristiques cardiaques de la population receveuse (analyse univariée)* 42
Tableau 6 *caractéristiques de la transplantation (analyse univariée)* 43
Tableau 7 *caractéristiques générales de la population donneuse (analyse univariée)* 44
Tableau 8 *données sur les rejets, la gestion des corticoïdes et de l'évérolimus (analyse univariée)* 46
Tableau 9 *données infectieuses bactériennes (analyse univariée)* 53
Tableau 10 *données infectieuses (analyse univariée)* 54
Tableau 11 *données infectieuses (analyse univariée)* 55
Tableau 12 *données infectieuses (analyse univariée)* 56
Tableau 13 *données infectieuses (analyse univariée)* 56
Tableau 14 *données relatives aux décès, défaillances d'organes, et complications (analyse univariée)* 58

LISTE DES ABREVIATIONS

ATG : Immunoglobuline Anti-lymphocytaire T

BCPIA : Ballon Contre-Pulsion Intra-Aortique

BNP : Peptide Natriurétique de type B

CAV : Cardiac allograft vasculopathy

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DSA : Donor Specific Antigens

EBV : Epstein Barr Virus

ECLS : Extracorporel Life Support

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

HLA : Human Leucocyte Antigen

HSV : Herpes Simplex Virus

IGS II : Index de Gravité Simplifié II

ISHLT : The International Society for Heart and Lung Transplantation

LVAD : Left Ventricular Assist Device

LT : Lymphocytes T

NT pro-BNP : N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide

RR : Risque Relatif

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

1 INTRODUCTION

1.1 La transplantation cardiaque

La transplantation cardiaque est le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque terminale sous traitement médicamenteux optimal (1). En France, en 2019, 425 greffes cardiaques ont été réalisées, dont 11 au CHU de Strasbourg (2). En Europe, l'incidence de l'insuffisance cardiaque est de 3/1000 personnes-années, dont une partie évolue vers une insuffisance cardiaque avancée avec une survie à un an allant de 25 à 75% (3,4). La transplantation cardiaque offre une médiane de survie de 12,5 ans (5). Les étiologies principales responsables d'une insuffisance cardiaque terminale sont les cardiopathies ischémiques, post-hypertensives, valvulaires et rythmiques (3). Le diagnostic d'insuffisance cardiaque terminale est porté par des signes cliniques et paracliniques, et aidé par des scores : stade D de la classification ACC, score NYHA à IV (3,6). Depuis 2001, le score INTERMACS s'est rajouté à l'arsenal diagnostic et aide à stratifier les patients ayant un pronostic défavorable. Il permet de détecter les candidats ayant une nécessité rapide de transplantation cardiaque ou d'assistance mécanique et ainsi prioriser une prise en charge en urgence pour les profils les plus graves (6,7). Depuis la première transplantation cardiaque en 1967, de nombreux progrès techniques ont permis d'améliorer le succès de la procédure et de diminuer sa mortalité (8). Il persiste cependant plusieurs écueils qui compromettent la survie des patients : la défaillance primaire du greffon, les rejets, les infections et les cancers (9,10).

1.2 Rejets

La défaillance primaire du greffon survient dans le premier jour post-transplantation avec un taux de mortalité pouvant atteindre jusqu'à 30%. Les critères diagnostiques sont regroupés

dans le score RADIAL (11). Les rejets sont la conséquence d'une activation du système immunitaire. Le système immunitaire est conçu pour défendre notre organisme contre les agents pathogènes et se décline sous deux formes qui coopèrent : système immunitaire innée et système immunitaire adaptatif (10). Lors d'une transplantation d'organe, le receveur va reconnaitre les antigènes étrangers du système ABO, HLA 1 et HLA 2 pour qu'en découle une réaction immunitaire de défense de l'hôte à l'origine du rejet (12).

Le rejet hyper aigu survient dans les minutes ou heures suivant l'anastomose chirurgicale et est causé par des anticorps préformés du receveur, innés du système ABO ou acquis du système HLA après des évènements immunisants, qui ciblent les cellules tissulaires du donneur (12). Le rejet aigu cellulaire apparaît dans les trois premiers mois post-transplantation, en lien avec une allo-reconnaissance directe lors du processus d'ischémie reperfusion (13). Ce dernier crée un stress tissulaire important et une réaction immunitaire innée puis adaptative à l'origine de lymphocytes T (LT) CD8 cytotoxiques allo-réactifs qui ciblent le greffon (14). L'autre mécanisme sous-jacent est une allo-reconnaissance indirecte par la reconnaissance de peptides exogènes du greffon (15). Les LT sont responsables d'un infiltrat mononucléaire dans le tissu myocardique. Cet infiltrat est caractérisé histologiquement à partir de biopsie myocardique. La sévérité est quantifiée depuis 1990 via un système de gradation, révisé en 2004, définissant un rejet aigu à partir du Grade 1R (9).

Le rejet aigu humoral est en lien avec des anticorps dirigés contre les antigènes du donneur nommés DSA (Donor specific antigens) et formés lors de l'allo-reconnaissance décrite précédemment (16). La sévérité du diagnostic est définie par le système de gradation pAMR (17). Le rejet chronique apparaît après 1 an, et est un processus mal compris avec une probable participation humorale responsable d'une dégradation de la fonction du greffon. Il s'agit de la coronaropathie du greffon non liée à l'athérome (CAV) (18). Elle reste longtemps

asymptomatique en raison de la dénervation du greffon et son diagnostic nécessite la réalisation d'une imagerie cardiaque (19). Une nomenclature permet de classer la sévérité de l'atteinte coronaire de 0 (absence de lésions) à 3 (atteinte sévère) (5).

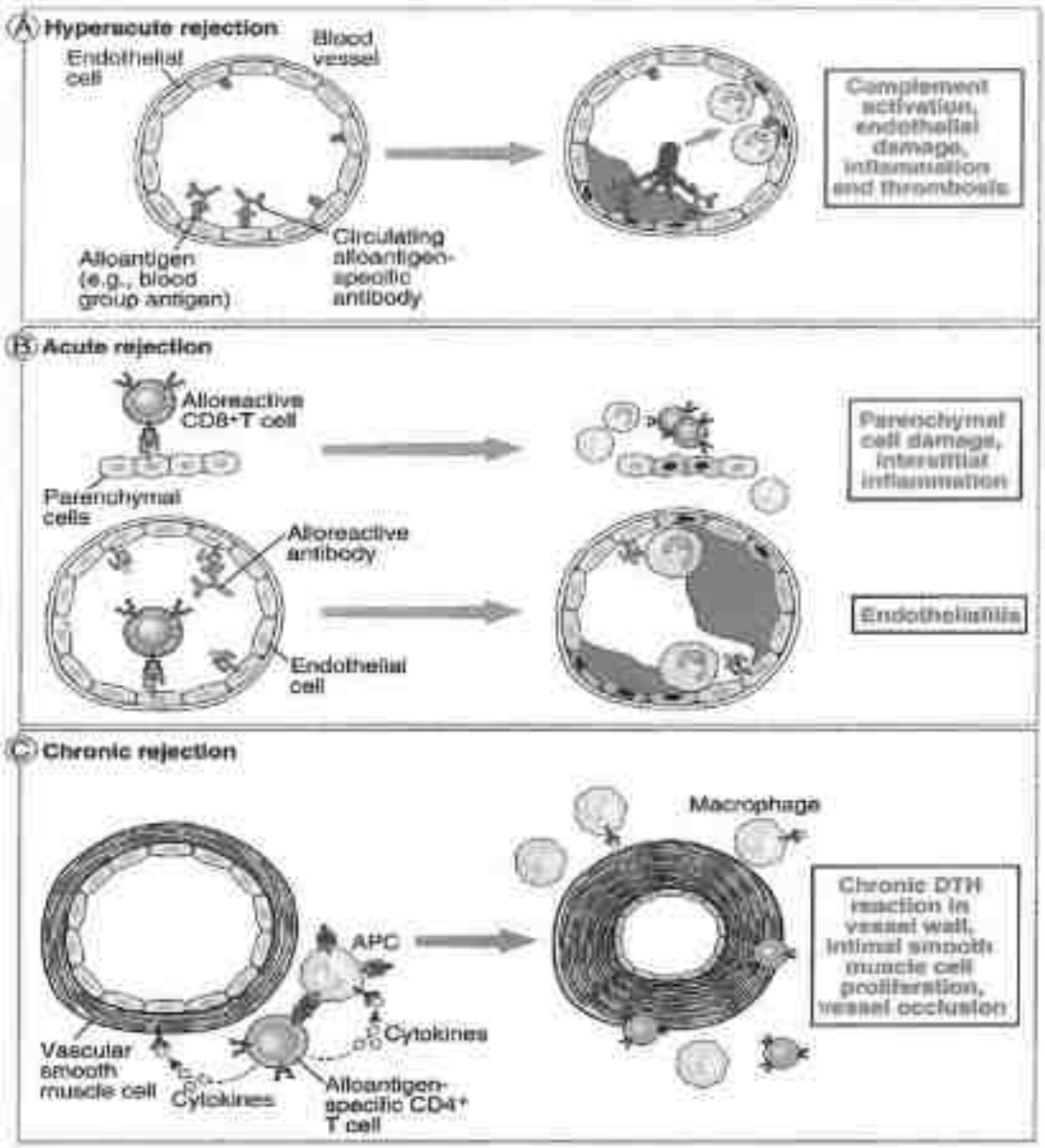


Figure 1 Rejets hyperaigus, aigus et chroniques (20)

C'est pour prévenir ces complications que toute allotransplantation requiert un traitement immunosuppresseur qui se décline en induction et en traitement d'entretien (21).

La dépression du système immunitaire entraîne une susceptibilité accrue aux infections (22).

1.3 Infections

Durant les 30 premiers jours après la transplantation, il s'agit d'infections associées aux soins de type bactérien en lien avec des infections de cathéter, des pneumopathies, des colites à *Clostridium* et des infections de site opératoire (23). Sont également décrites la survenue d'infections fongiques de type candidose ou aspergillose, ainsi que des infections virales de type réactivation virale (24,25). Du 2ème mois jusqu'au 6ème mois, les infections nosocomiales peuvent persister tandis qu'apparaissent les infections opportunistes. Il s'agit essentiellement d'infections à *Pneumocystose*, *Toxoplasmose*, *Nocardiose*, champignons et *Cytomégalovirus* (CMV) (26). Enfin, après 6 mois, il s'agit surtout d'infections opportunistes, de réactivations virales ou d'infections virales chroniques du groupe des *Herpes virus*, de l'*Epstein Barr Virus* (EBV), infections fongiques type *Cryptococcus* et histoplasmose (27). Pour prévenir la survenue de ces infections, une prophylaxie antimicrobienne est recommandée : Bactrim® en prévention de la pneumocystose, antifongique pour éviter la candidose orale, le ganciclovir contre le CMV lorsque le donneur est négatif et le receveur positif définissant un CMV mis-match (28). Plus tardivement dans l'évolution post-transplantation, le risque est lié à la survenue de cancer. Une partie est associée à une infection virale (EBV, Herpèsvirus humain type 6, *Papilloma virus*). Il s'agit sinon de cancer non viro-induit : tumeur cutanée, lymphome non EBV induit, cancer du poumon, de la vessie, de la prostate (29).

1.4 **Induction** immunosuppressive

Le traitement immunosuppresseur comprend un traitement d'induction et un traitement de consolidation (15,30). Ce dernier peut combiner un antimétabolite (mycophénolate mofétil ou azathioprine), un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), un inhibiteur de la voie mTOR (évérolimus ou sirolimus) et un stéroïde (prednisone) (30). L'induction

immunosuppressive est apparue dans les années 1990 et est devenue un élément fondamental du traitement immunosuppresseur (31,32) . Son efficacité en terme de survie à 2 ans reste cependant largement discutée (33). Son but est de lutter contre les rejets précoces durant la période la plus rapprochée et la plus à risque après transplantation (21).

La cible des molécules d'induction est la population de LT qui s'attaque aux cellules du greffon. En situation physiologique, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) présentent aux LT les antigènes étrangers. Cette présentation aboutit à une activation du système immunitaire avec pour but de détruire les éléments étrangers (34,35).

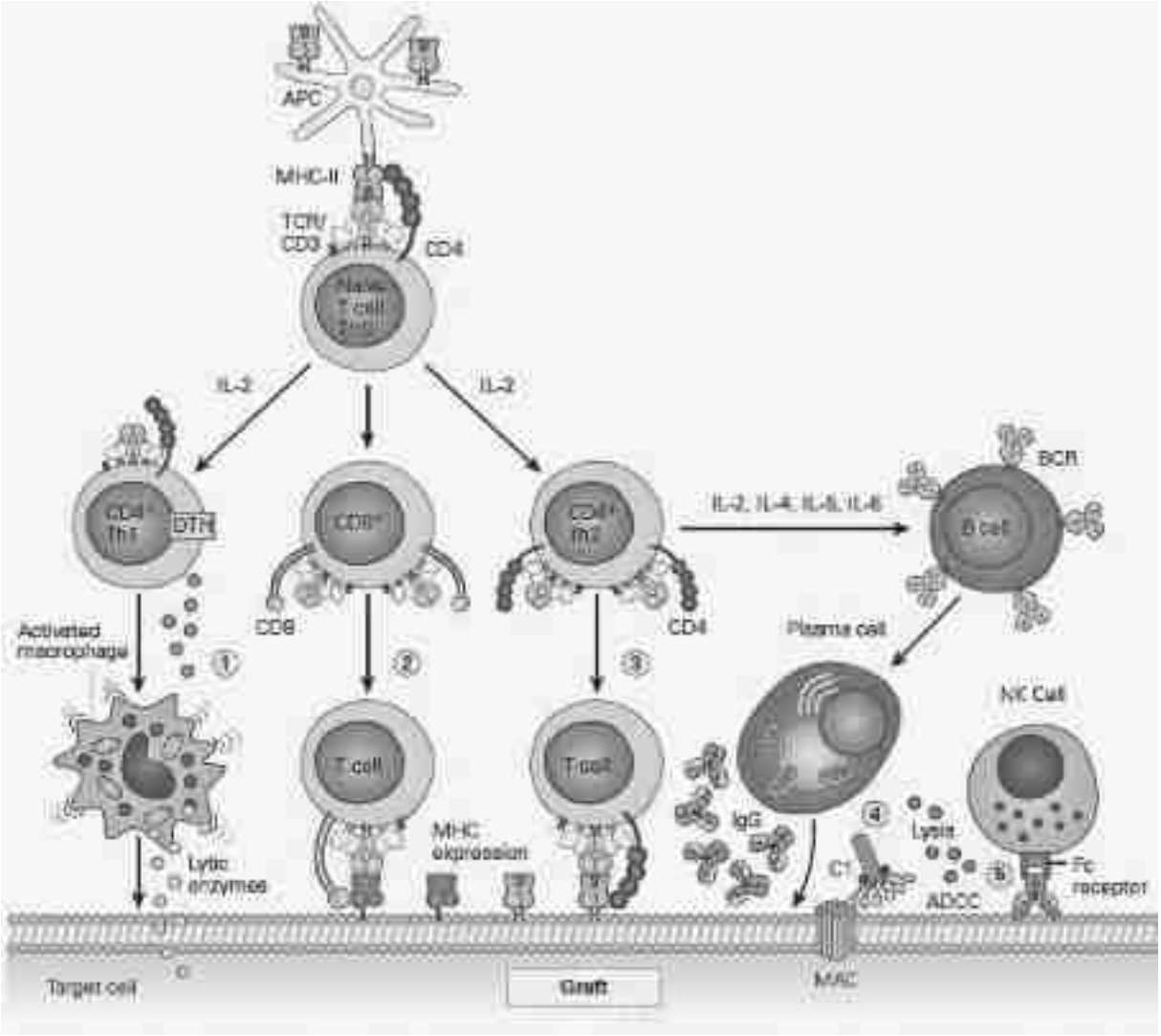


Figure 2 Activation du système immunitaire après transplantation (36)
Présentation de l'antigène étranger par la CPA (APC) à un LT naïf, prolifération de LT spécifiques. Activation de macrophages, activation le lymphocytes B, activation de cellules Natural Killer.

La tolérance vis-à-vis des cellules du greffon nécessite de bloquer cette présentation et d'inhiber la cascade d'activation lymphocytaire (37). Les molécules d'induction ont donc pour but de bloquer les signaux d'activation lymphocytaire via des anticorps anti-lymphocytes T polyclonaux, des anticorps monoclonaux anti-CD3 ou des anticorps monoclonaux anti-CD25 (38).

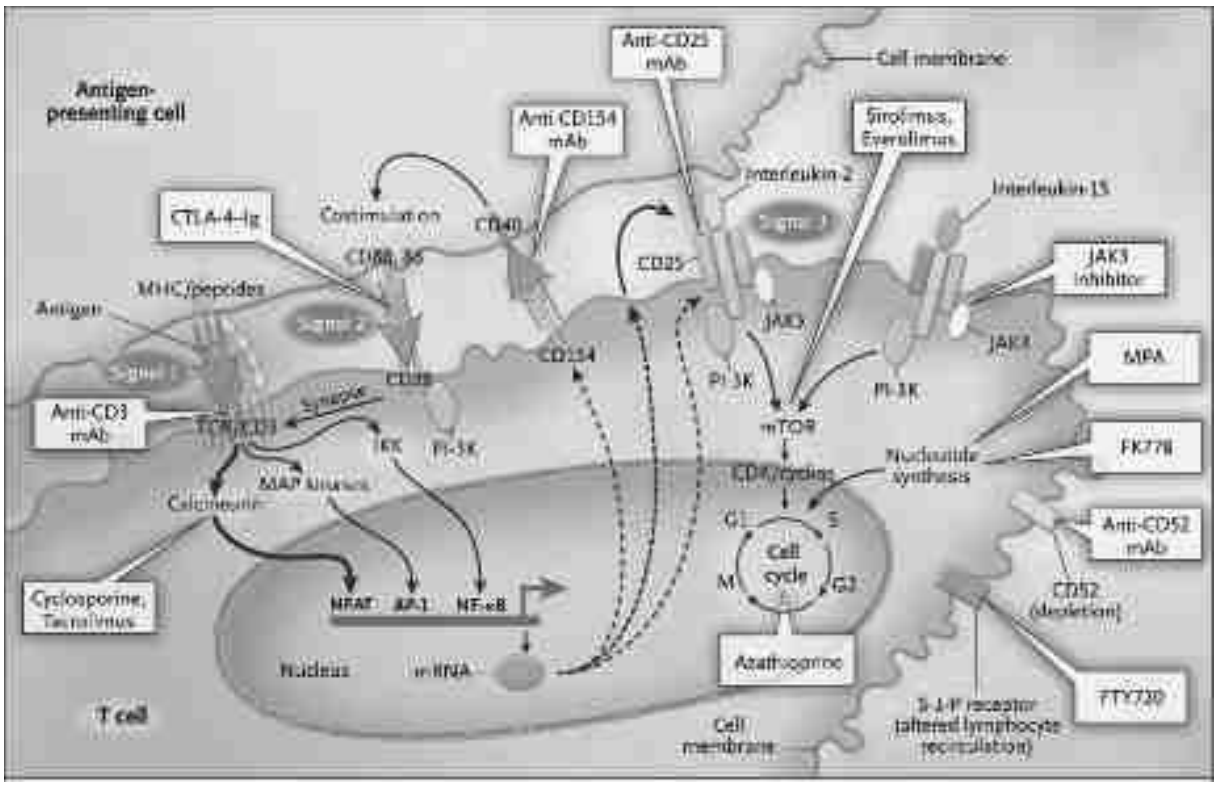


Figure 3 Fonctionnement des immunosuppresseurs (39)
Les anti-lymphocytes T polyclonaux agissent sur de multiples antigènes à la surface des lymphocytes T (CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, HLA-DR et HLA de classe I)
Les anti-interleukine 2 ciblent le récepteur CD 25

Leur sécurité d'emploi en termes de sur-risque infectieux, de syndrome lymphoprolifératif post-greffe et de risque néoplasique est démontrée (40,41). Néanmoins, les médicaments anti-lymphocytes T polyclonaux, en comparaison avec l'absence d'induction, seraient plus pourvoyeurs d'infection virale à CMV et *Herpes Simplex Virus* (HSV) (42,43). Ce risque est essentiellement présent durant la première année post-transplantation (44). Dans la population pédiatrique, ce sur-risque n'est pas constaté (45).

Chaque futur patient greffé possède un bagage immunitaire unique et justifie d'adapter la stratégie thérapeutique d'immunosuppression individuellement (38). En plus des notions habituelles pour établir le profil immunitaire du patient, il faut également prendre en considération depuis 1994, les assistances de longue durée en *bridge to transplantation*. Leur présence induit une production accrue d'anticorps du système anti-HLA à l'origine d'une sensibilisation pré-transplantation (4,46). Ces patients sont plus à risque de présenter des rejets sévères (47). Les assistances cardiaques qui sont de plus en plus employées sont également à risque d'infection et génèrent plus de décès par infection (48,49). Dans cette optique, afin d'adapter au mieux les thérapeutiques, la question de l'absence d'induction reste ouverte chez les patients les plus à risque sur le plan infectieux. L'absence d'induction est cependant plus pourvoyeuse de rejets (50,51). Malgré ce sur-risque de rejet, il n'en découle pas de surmortalité (50, 51).

A la lumière de tous ces éléments, la gestion de l'induction pourrait encore bénéficier d'une stratégie plus individualisée pour améliorer la survie pendant la première année post-transplantation. L'absence d'induction semble être une option adaptée pour les patients les plus à risque d'infection en comparaison avec un anti-lymphocyte T polyclonal ou un anti-CD25 monoclonal.

1.5 Objectifs

L'objectif principal de ce travail est de comparer la survenue d'événements infectieux et de rejets chez les patients transplantés cardiaques, en fonction de l'induction d'immunosuppression reçue.

Les objectifs secondaires de ce travail sont d'étudier, durant la première année post-transplantation, la survenue de complications autres que les rejets et les infections. L'analyse

s'est intéressée aux défaillances d'organes en réanimation (recours à une épuration extra-rénale, support catécholaminergique, recours à une assistance circulatoire de courte durée, ventilation mécanique). Les durées d'hospitalisation en réanimation et totale ont été étudiées. La mortalité a été rapportée ainsi que les causes de décès. Enfin, la gestion de l'immunothérapie immunosuppressive de maintenance a fait l'objet d'une analyse en ce qui concerne la corticothérapie et l'emploi d'un inhibiteur de mTOR (évérolimus).

AHA	Statut maladie	**NYHA**	Statut fonctionnel	**INTERMACS**	Statut du traitement
Stade A	Facteurs de risque	I	Sans limitation		
Stade B	Atteinte cardiaque asymptomatique	II	Limitation légère sans impact sur les activités ordinaires		
Stade C	Atteinte cardiaque symptomatique	III	Limitation marquée avec impact sur les activités ordinaires	7	Symptômes NYHA avancés
Stade D	Atteinte cardiaque symptomatique nécessitant des thérapies avancées	IV	Symptômes au repos et pour une activité faible	6	Exercice limité
				5	Intolérance à l'effort
				4	Symptomatique malgré traitement oral
				3	Stable sous inotrope
				2	Dégradation progressive sous inotrope
				1	Choc cardiogénique

Tableau 1 classifications insuffisance cardiaque

2004		*1990*	
Grade 0R	Absence de rejet	**Grade 0**	Absence de rejet
Grade 1R, bénin	Infiltration interstitielle et/ou péri-vasculaire avec 1 localisation de lésion de myocyte	**Grade 1, bénin A Focal**	Infiltrat focal interstitiel et/ou périvasculaire sans atteinte du myocyte
		B Diffus	Infiltrat diffus sans atteinte du myocyte
Grade 2R, modéré	≥ 2 localisations d'infiltration associées des lésions de myocyte	**Grade 2, modéré**	Infiltrat focal avec atteinte du myocyte
Grade 3R, sévère	Infiltrat diffus avec atteinte multifocale de myocytes +/- œdème +-/ hémorragie +/- vascularite	**Grade 3, modéré A Focal**	Infiltrat multifocal avec atteinte du myocyte
		B Diffus	Infiltrat diffus avec atteinte du myocyte
		Grade 4, sévère	Infiltrat polymorphe et diffus avec atteinte du myocyte +/- œdème +/- hémorragie +/- vascularite

Tableau 2 classification sévérité des rejets
Standardized Cardiac Biopsy Grading

ISHLT CAV 0 non significatif	Lésion angiographique indétectable
ISHLT CAV 1 bénin	< 50% d'atteinte du réseau gauche ou < 70% d'atteinte d'un vaisseau principal ou < 70% sténose d'une branche sans dysfonction du greffon
ISHLT CAV 2 modéré	< 50% d'atteinte du réseau gauche, ≥ 70% d'atteinte d'un vaisseau principal, ou ≥ 70% de sténose sur une branche de 2 systèmes, sans dysfonction du greffon
ISHLT CAV 3 sévère	≥ 50% Atteinte gauche ou ≥ 2 vaisseaux sténosés à ≥ 70% ou ≥70% de sténose sur des branches des 3 systèmes Ou CAV 1 à 2 avec dysfonction du greffon Ou atteinte restrictive du greffon

Tableau 3 classification sévérité CAV

2 MATERIEL ET METHODE :

2.1 Patients

2.1.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient des patients transplantés cardiaques du 28 janvier 2010 au 27 août 2020 au CHU de Strasbourg, avec une prise en charge post-opératoire assurée par le service de réanimation chirurgicale cardio-vasculaire du Nouvel Hôpital Civil.

2.1.2 Critères d'exclusion

Les patients exclus étaient les patients bénéficiant d'une greffe simultanée d'organes (cœur-foie, cœur-poumon, cœur-rein), ainsi que les patients de moins de 15 ans car ces derniers relevaient d'une prise en charge post-opératoire par le service de réanimation pédiatrique.

2.2 Données recueillies

2.2.1 Suivi du patient

La période d'analyse concernait la première année après transplantation cardiaque. Le J0 était défini par le jour de la transplantation. L'arrêt prématuré du suivi avant la période prévue de 1 an était dû à la survenue d'un décès. Le patient était suivi régulièrement par l'équipe de transplantation. Les visites de suivis minimales étaient : une première consultation réalisée le mois de la transplantation, puis une surveillance rythmée par une consultation tous les 15 jours pendant les 6 premiers mois. Après cette période, le patient était vu mensuellement jusqu'au 12e mois.

2.2.2 Définition

Le choix de l'induction était en accord avec les recommandations de l'ISHLT (54). Les patients immunisés avant transplantation et/ou à risque de développer une insuffisance rénale en post-transplantation, ont reçu un traitement par anticorps anti-lymphocytaire polyclonal, la Thymoglobuline ® qui est une immunoglobuline anti-thymocytes humains issue de cellules de lapin. La dose était protocolisée (1,5 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant trois jours à compter de la date opératoire).

Les patients avec des facteurs de risque de complication importants ont reçu une thérapie immunomodulatrice d'induction par un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine-2 (antigène CD25) appelé Basiliximab (Simulect ®). La posologie était également protocolisée (première dose de 20 mg administrée dans les 2 heures qui précèdent la transplantation, seconde dose de 20 mg administrée à J4). Les facteurs de risque de complication étaient définis par la présence d'une assistance cardiaque, une retransplantation, un mismatch EBV, une gammapathie monoclonale et les défaillances du greffon.

Les patients présentant une infection sur matériel d'assistance et donc sous antibiothérapie curative n'ont pas reçu d'induction médicamenteuse.

L'immunosuppression de consolidation était également protocolisée à partir des recommandations de l'ISHLT (54) et comportait une corticothérapie introduite dès J0, un agent antiprolifératif (mycophénolate mofétil) débuté dès J0 et un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus) débutée à partir de J3, plus ou moins un inhibiteur de la voie mTOR si un rejet chronique apparaissait ou si la fonction rénale requérait une épargne en inhibiteur de la calcineurine.

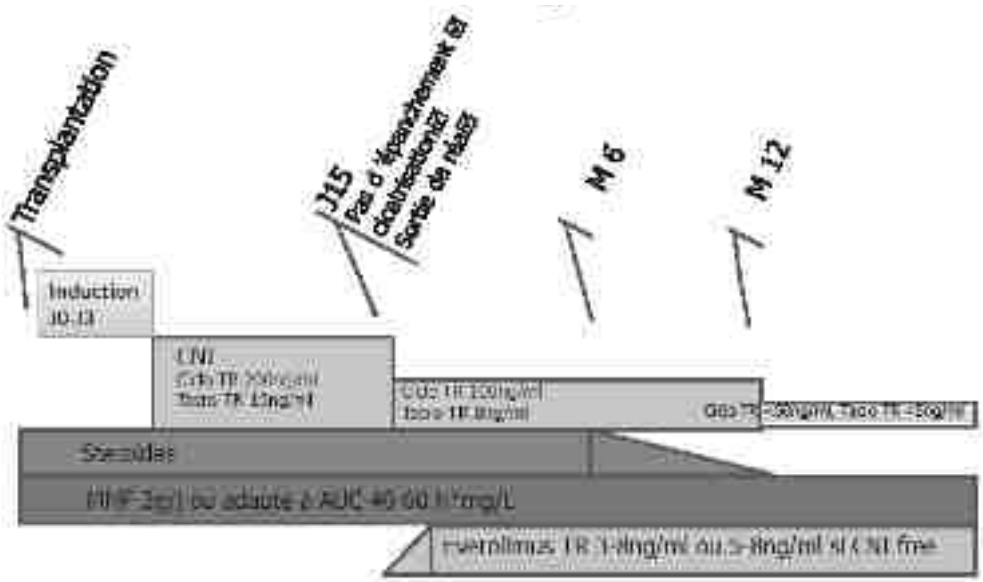


Figure 4 Protocole standard d'immunosuppression au CHU de Strasbourg

2.2.3 Généralités

Les données générales ont été recueillies via le logiciel ICCA pour la période en secteur de réanimation. Pour le reste du suivi, les données ont été collectées sur le serveur de résultats biologiques des HUS, sur le logiciel ACCESS qui regroupe les données du donneur, receveur et son suivi immunologique par l'équipe de transplantation. Enfin, d'autres informations ont été retrouvées dans les comptes-rendus émis par les divers correspondants médicaux et rassemblées dans le dossier médical de chaque patient.

2.2.4 Variables générales

Les caractéristiques des patients ne concernaient que la période pré-transplantation et se déclinent en deux volets : données receveur et données donneur.

Concernant le donneur, les données colligées sont l'âge (en années), le poids (en kilogrammes), le groupe ABO, et le statut CMV.

Concernant le receveur, les données sont l'âge (en années), le sexe, le poids (en kilogrammes), la taille (en centimètres), le groupe ABO, le statut CMV, s'il s'agissait d'une re-transplantation et l'étiologie de l'insuffisance cardiaque terminale. Le score ICAR a été calculé à partir de 2018, année de sa création (55). Il est calculé à partir du BNP (Peptide Natriurétique de type B) (pg/mL) ou NT Pro-BNP (N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide) (pg/mL), de la présence ou non d'une assistance cardiaque, du DFG (Débit de Filtration Glomérulaire) (mL/min) selon la méthode MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et du sexe (55). Les valeurs ont été obtenues à partir du dernier bilan de suivi avant transplantation. La défaillance cardiaque était caractérisée par la présence ou non d'une assistance cardiaque de courte (ECMO Extracorporeal Membrane Oxygenation, BCPIA Ballon Contre-Pulsion Intra-Aortique) ou longue durée (Heartmate, Excor, Syncardia, Heartware) avant transplantation, par l'emploi d'un support par dobutamine et par l'emploi d'un traitement vasodilatateur en perfusion continue de type inhibiteur calcique (nicardipine) ou alpha-bloquant (urapidil). Le recours à un traitement par Lévosimendan® avant transplantation a été notifié. La défaillance respiratoire pré-opératoire a été définie par l'utilisation d'une ventilation mécanique. La fonction rénale biologique a été caractérisée par le calcul du DFG par la méthode MDRD (56). Le service d'admission avant transplantation était précisé s'il s'agissait d'une hospitalisation en secteur de soins intensifs (Unité de soins intensifs de cardiologie et réanimation). Concernant le séjour en réanimation, pour chaque patient étaient déterminés le score SOFA dans les 24h suivant la transplantation cardiaque et le score IGS II pendant les 24 premières heures suivant l'hospitalisation en réanimation (57,58). Il était précisé si le patient était déjà porteur d'une infection avant transplantation, c'est-à-dire sous traitement antibiotique à visée curative débuté dans les 7 jours précédents la transplantation.

Pour chaque procédure de transplantation cardiaque, sont caractérisés le temps d'ischémie froide (clampage de l'artère de l'organe et le déclampage de cette même artère après la réalisation des anastomoses chez le receveur) et le temps d'ischémie chaude (temps pendant lequel l'organe, non approvisionné en sang, reste à la température corporelle) (59).

2.2.5 Variables en lien avec une défaillance d'organe

A partir de la transplantation cardiaque, les défaillances d'organe ont été caractérisées selon plusieurs variables. Les délais cités sont tous calculés à partir du J0, jour de la transplantation. Sur le plan cardiaque, il est précisé si une assistance de courte durée, de type ECMO artério-veineuse ou BCPIA, a été employée ainsi que le délai jusqu'à ablation (en jours). Sur le plan rénal, le recours à une épuration extra-rénale était indiqué ainsi que le nombre de jours jusqu'à l'arrêt des séances continues. Le nombre de jours sous ventilation mécanique était comptabilisé. Si le patient était trachéotomisé, la ventilation mécanique était considérée comme sevrée le jour de la sortie du service de réanimation. Les insuffisances circulatoire et cardiaque étaient caractérisées par le recours à une perfusion continue de catécholamines de type noradrénaline et dobutamine, en précisant le nombre de jours d'administration.

2.2.6 Variables infectieuses

Durant la période en service de réanimation, un sepsis était défini en accord avec le consensus Sepsis-3 : une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causée par une réponse inappropriée de l'hôte face à une infection (60). Quant au choc septique, son diagnostic était retenu selon ce même consensus : un sepsis avec anomalie circulatoire et métabolique, dont une lactatémie > 2 mmol/l, malgré un remplissage vasculaire adéquat et justifiant l'utilisation

de médicaments vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mm Hg. L'hyperthermie était définie par une température centrale > 38°C (61).

Des prélèvements microbiologiques ont été pratiqués sur différents sites de prélèvements permettant des analyses bactériennes, mycologiques et virologiques. Les seuils de positivité sont définis par le laboratoire de microbiologie du CHU de Strasbourg et une infection était avérée lorsque le micro-organisme isolé présentait un potentiel pathogène.

Sur le plan bactérien, le diagnostic microbiologique d'infection respiratoire s'appuyait sur des prélèvements de type lavage broncho-alvéolaire et prélèvement trachéal protégé. Les hémocultures étaient réalisées selon le protocole du service (périphériques, centrales, plusieurs trains). Si nécessaire, une hémoculture différentielle était pratiquée pour documenter une suspicion d'infection liée au cathéter. Les infections ORL reposaient sur des échantillons prélevés à l'étage supra-glottique. Le diagnostic microbiologique des infections digestives reposait sur des coprocultures. Des prélèvements d'autres types ont été réalisés à partir de ponction liquidienne sur liquide d'abcès, lymphocèle, liquide pleural. Lorsqu'un matériel était implanté, comme un stimulateur cardiaque ou un cathéter, une mise en culture microbiologique était réalisée s'il était suspect d'infection. Les infections bactériennes définies comme « autres » concernaient des thrombus septiques, des endocardites, des infections de site opératoire (throracotomie, médiastinite), les liquides de conservation d'organes infectés et enfin des infections biliaires ou péritonéales.

Sur le plan viral, les cultures ont été effectuées sur des prélèvements de type lavage broncho-alvéolaire, prélèvement trachéal protégé et sur des coprocultures. La recherche de CMV, d'EBV et d'HSV a reposé sur des échantillons sanguins pour la réalisation d'une PCR plasmatique.

Sur le plan mycologique, les cultures ont été effectuées sur des prélèvements de type lavage broncho-alvéolaire et aspiration trachéale, sur cathéter, sur le liquide de conservation d'organe, sur des prélèvements de la sphère ORL et digestive. Les sérologies fongiques à *Candida* et *Aspergillus* ont été pratiquées par la méthode ELISA pour identification d'antigène et d'anticorps.

Pour chaque identification microbiologique pathogène, son délai d'apparition (en jours depuis transplantation) était rapporté, ainsi que le nombre d'épisodes survenus. Les anti-infectieux initiés étaient en accord avec les recommandations et l'environnement microbiologique contemporain de la période d'identification microbienne. Le délai d'introduction (en jours) par rapport au J0 était précisé. Le nombre de traitements antibiotiques était rapporté pour chaque patient, une ligne d'antibiothérapie pouvant contenir 2 ou 3 molécules si une synergie était nécessaire.

Enfin, lorsqu'un patient était hospitalisé durant la première année post-transplantation pour une cause infectieuse, le délai (en jours) de la première hospitalisation était colligé ainsi que le nombre total d'hospitalisations pour ce motif.

2.2.7 Variables anatomopathologiques et immunologiques

Durant la première année post-greffe, la valeur du nadir de la lymphopénie (G/L) a été retracée.

Les données anatomopathologiques sont en rapport avec les biopsies endomyocardiques. Ces dernières ont été pratiquées de manière périodique durant le 6e au 12e mois post-transplantation, en accord avec les recommandations d'ISHLT (54). Des biopsies supplémentaires ont été pratiquées devant des signes évocateurs de rejet. La classification ISHLT Standardized Cardiac Biopsy Grading était employée pour définir une biopsie positive

en faveur d'un rejet aigu cellulaire (grade 1R) (5). Les rejets aigus humoraux étaient définis à partir de la classification en vigueur et du stade pAMR1H (5). Le nombre de rejets aigus durant la première année a été renseigné ainsi que le délai (en jours) d'apparition du premier rejet par rapport au J0.

2.2.8 Complications

Les décès de toute cause ont été analysés durant la première année post-transplantation ainsi que leur délai (en jours) de survenue. Les complications ont concerné des évènements hors rejet et hors infection. Ainsi, il s'agissait d'événements de type arrêt cardio-respiratoire récupéré, événement hémorragique, tamponnade, défaillance précoce du greffon, dysplasie arythmogène du ventricule droit du greffon, syndrome coronarien aigu, embolie pulmonaire, pneumothorax compressif, embolie gazeuse, trouble du rythme, trouble de conduction, défaillance hépatique, défaillance multiviscérale, sevrage ventilatoire difficile, épilepsie, ischémie aiguë de membre, *delirium* et lymphocèle.

2.3 Autorisations légales

Notre projet n'implique pas la personne humaine selon le décret n°2017-884 du 9 mai 2017, dans la mesure où les données utilisées sont recueillies *a posteriori* (étude rétrospective).

2.4 Analyse statistique

L'analyse statistique est de type descriptif. Les variables continues sont présentées sous forme de moyenne +/- écart-type ou de médiane assortie du premier et troisième quartile selon la normalité de la distribution. L'analyse de variance a été réalisée par un test Anova. Lorsque l'effectif était suffisant, pour comparer des données qualitatives, le test du Chi2 était appliqué.

Dans le cas contraire, si l'effectif théorique était trop faible, un test exact de Fisher a été réalisé.

Concernant la comparaison de valeurs quantitatives, les effectifs comparés étant faibles, un test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été réalisé. Pour toutes ces analyses, une p-valeur < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Les tests ont été réalisés via le logiciel pvalue Medistica. pvalue.io, a Graphic User Interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications. 2021. Available on: https://www.pvalue.io/fr.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques des patients

Cent cinquante-trois patients ont été inclus dans l'étude dont 20 (13%) n'ont pas reçu de traitement d'induction, 63 (41%) ont reçu de la ATG et 70 (46%) du Basiliximab. L'âge médian de la population d'étude était de 55 ans (IQR 45.0 - 60.0), avec des patients significativement plus âgés dans le groupe Basiliximab (57,5 ans, IQR 49 ;0 - 63,8, *p*<0,01). Soixante-quinze pourcents des patients étaient de sexe masculin . Le poids médian était de 73 kilogrammes (IQR 62.0 - 85.0) et la taille médiane de 172 centimètres (IQR 165 - 177). L'insuffisance cardiaque était majoritairement d'origine ischémique (41% des cas). Les cardiomyopathies non obstructives concernaient 27% des patients, les origines virales 1,3% des patients, toxiques 4% des patients, valvulaires 4% des patients et congénitales 6% des patients. L'étiologie était « autre » dans 17% des cas. Avant transplantation, 29,6% des patients étaient hospitalisés en soins critiques. Une retransplantation cardiaque a concerné un seul patient. Le score ICAR médian était de 16 (IQR 11,0 - 20,0) (55). Une assistance cardiaque prétransplantation était nécessaire dans 49% des cas. Le recours à l'assistance cardiaque prétransplantation était significativement plus fréquent dans le groupe sans induction (75%, p<0,01). Les assistances circulatoires étaient de type « longue durée » dans 72% des cas. Les patients ont nécessité un traitement inotrope prétransplantation dans 19% des cas avec pour posologie médiane 5 µg/kg/min (IQR 4,00 - 8.00). Un traitement tonicardiaque par Levosimendan® a été administré dans 1,3% des cas et un traitement vasodilatateur continu intraveineux de type Nicardipine® ou Urapidil® dans 5,2% des cas. La créatininémie prétransplantation médiane était de 99,5 micromoles/L (IQR 78,5 - 120). Le DFG (méthode MDRD) médian était de 65 mL/min/1,73m^2 (IQR 51,0 - 84,0). Une suppléance respiratoire par ventilation mécanique invasive a concerné 3,9% de patients. Le score IGSII médian était de 43

(IQR 34,0 - 54,0) et le score SOFA de 15 (IQR 11,0 - 16,0). Le temps d'ischémie chaude médian était de 76 minutes (IQR 65.0 - 88.0) et le temps d'ischémie froide de 166 minutes (IQR 144 - 190). Dix-neuf pourcents des transplantations ont été réalisées en mismatch CMV. Une infection était présente au moment de la transplantation chez 7,8% des patients, majoritairement et significativement dans le groupe sans induction (35%, *p*<0,001).

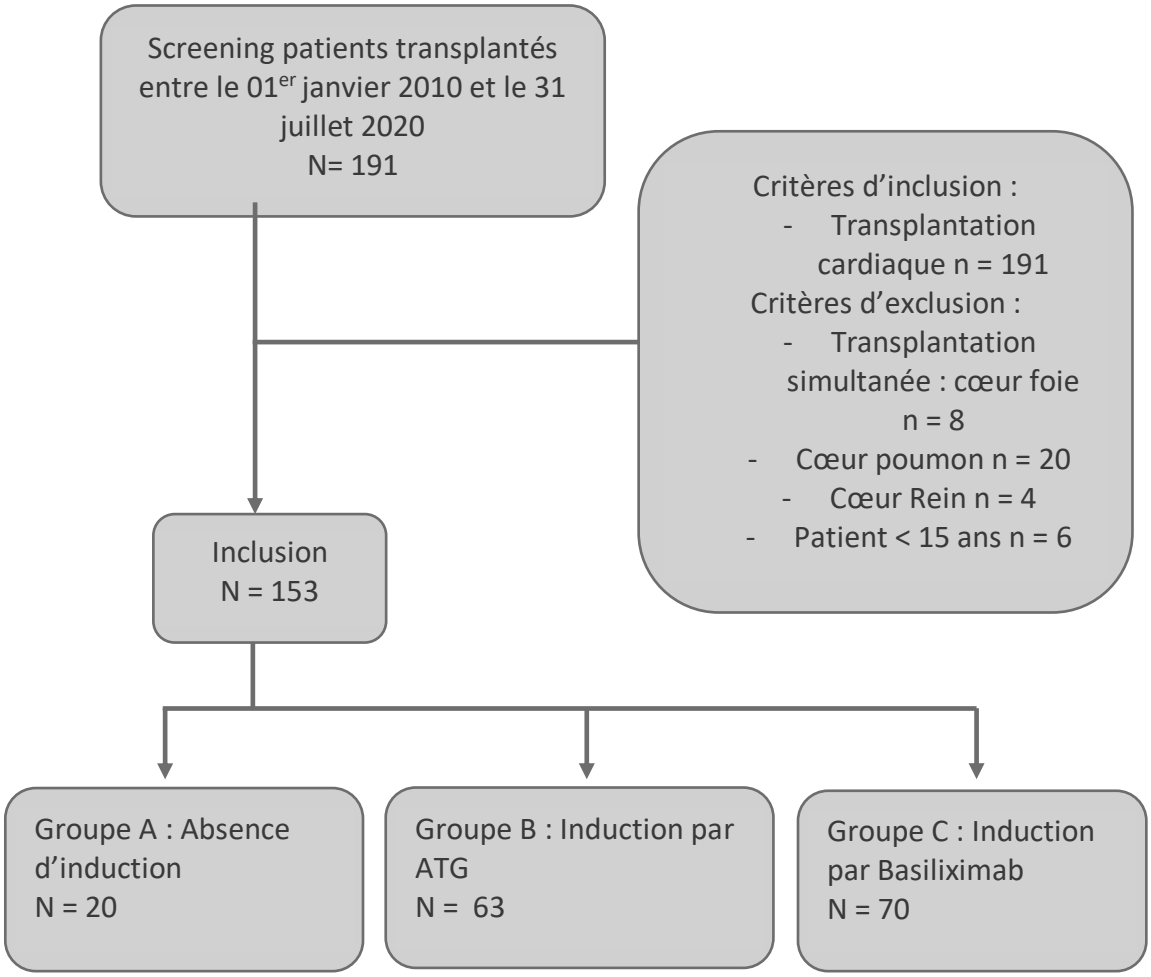


Figure 5 Inclusion des patients, création de la cohorte

	Total	Pas d'induction (n = 20, 13%)	ATG (n = 63, 41%)	Basiliximab (n = 70, 46%)	p-value
Données receveur					
Âge (années), médiane [Q25-75]	153 55.0 [45.0; 60.0]	52.0 [46.8; 59.2]	50.0 [44.0; 58.0]	57.5 [49.0; 63.8]	**<0.01**
Sexe masculin – n (%)	114 (75%)	18 (90%)	46 (73%)	50 (72%)	0.25
Poids (kg), médiane (IQR)	153 73.0 [62.0; 85.0]	76.5 [68.5; 88.2]	71.0 [60.0; 84.0]	73.0 [63.2; 84.0]	0.44
Taille (cm), médiane (IQR)	153 172 [165; 177]	174 [164; 177]	171 [165; 176]	172 [167; 178]	0.55
Créatinine (micromoles/L), médiane (IQR)	132 99.5 [78.5; 120]	94.0 [84.0; 117]	96.0 [73.0; 114]	101 [85.0; 130]	0.73
DFG (mL/min), médiane (IQR)	153 65.0 [51.0; 84.0]	66.0 [50.5; 79.0]	60.0 [54.0; 78.0]	70.0 [48.2; 88.8]	0.38
Ventilation mécanique - n (%)	6 (3.9%)	1 (5%)	2 (3.2%)	3 (4.3%)	0.87
Soins critiques – n (%)	58 (29.6%)	5 (1%)	16 (10,1%)	32 (22,4%)	0.37
IGSII, médiane (IQR)	123 43.0 [34.0; 54.0]	43.0 [38.5; 56.0]	42.0 [33.0; 50.8]	47.5 [34.2; 57.0]	0.26
Sofa, médiane (IQR)	153 15.0 [11.0; 16.0]	16.0 [13.5; 17.0]	11.0 [9.50; 16.0]	15.0 [14.0; 17.0]	**<0.001**
Infection à J0 – n (%)	12 (7.8%)	7 (35%)	1 (1.6%)	4 (5.7%)	**<0.001**
Ventilation mécanique- n (%)	6 (3.9%)	1 (5%)	2 (3.2%)	3 (4.3%)	0.87

Tableau 4 *caractéristiques générales de la population donneuse (analyse univariée)*
IQR : écart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total	Pas d'induction (n = 20, 13%)	ATG (n = 63, 41%)	Basiliximab (n = 70, 46%)	p-value
Données receveur					
IC de cause ischémique – n (%)	61 (41%)	7 (37%)	22 (35%)	32 (47%)	0.69
IC de cause non obstructive – n (%)	41 (27%)	7 (37%)	17 (27%)	17 (25%)	-
IC de cause virale – n (%)	2 (1.3%)	0 (0%)	1 (1.6%)	1 (1.5%)	-
IC de cause toxique – n (%)	6 (4%)	1 (5.3%)	2 (3.2%)	3 (4.4%)	-
IC de cause valvulaire – n (%)	6 (4%)	1 (5.3%)	2 (3.2%)	3 (4.4%)	-
IC de cause congénitale – n (%)	9 (6%)	2 (11%)	5 (7,9%)	2 (2,9%)	-
IC de cause autre – n (%)	25 (17%)	1 (5.3%)	14 (22%)	10 (15%)	-
Retransplantation- n (%)	2 (1.3%)	1 (5%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0.12
Dobutamine – n (%)	29 (19%)	4 (20%)	8 (13%)	17 (24%)	0.22
Dobutamine (gamma/kg/min), médiane (IQR)	29 5.00 [4.00; 8.00]	5.00 [4.00; 5.50]	6.00 [2.75; 8.50]	5.00 [4.00; 8.00]	0.8
Levosimendan®- n (%)	2 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.9%)	0.62
Vasodilatateur- n (%)	8 (5.2%)	0 (0%)	2 (3.2%)	6 (8.6%)	0.25
Assistance cardiaque – n (%)	75 (49%)	15 (75%)	22 (35%)	38 (54%)	**<0.01**
Assistance cardiaque de longue durée – n (%)	54 (72%)	14 (93%)	15 (68%)	25 (66%)	0.12
ICAR, médiane (IQR)	65 16.0 [11.0; 20.0]	14.0 [7.50; 17.0]	14.5 [10.2; 17.8]	17.0 [14.0; 21.0]	0.087

Tableau 5 *caractéristiques cardiaques de la population receveuse (analyse univariée)*
IQR : écart inter quartile, IC : insuffisance cardiaque
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total	Pas d'induction (n = 20, 13%)	ATG (n = 63, 41%)	Basiliximab (n = 70, 46%)	p-value
Données receveur					
Temps d'ischémie chaude (min), médiane (IQR)	153 76.0 [65.0; 88.0]	79.0 [67.8; 89.0]	75.0 [66.5; 87.5]	75.5 [64.0; 89.5]	0.64
Temps d'ischémie froide (min), médiane (IQR)	153 166 [144; 190]	172 [147; 186]	170 [140; 190]	164 [152; 186]	0.84
Groupe O positif – n (%)	46 (30%)	7 (35%)	21 (33%)	18 (26%)	0.73
Groupe A positif – n (%)	57 (37%)	7 (35%)	19 (30%)	31 (44%)	-
Groupe AB positif – n (%)	11 (7.2%)	0 (0%)	7 (11%)	4 (5.7%)	-
Groupe B positif – n (%)	14 (9.2%)	1 (5%)	7 (11%)	6 (8.6%)	-
Groupe A négatif – n (%)	12 (7.8%)	3 (15%)	4 (6.3%)	5 (7.1%)	-
Groupe B négatif – n (%)	3 (2%)	0 (0%)	1 (1.6%)	2 (2.9%)	-
Groupe O négatif – n (%)	9 (5.9%)	2 (10%)	3 (4.8%)	4 (5.7%)	-
Groupe AB négatif – n (%)	1 (0.65%)	0 (0%)	1 (1.6%)	0 (0%)	-
CMV mismatch- n (%)	29 (19%)	5 (25%)	9 (14%)	15 (21%)	0.43

Tableau 6 *caractéristiques de la transplantation (analyse univariée)*
IQR : écart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total	Pas d'induction (n = 20, 13%)	ATG (n = 63, 41%)	Basiliximab (n = 70, 46%)	p-value
Données donneurs					
Âge (années), médiane (IQR)	92 42.0 [25.0; 51.0]	48.0 [41.0; 57.0]	40.0 [22.0; 50.0]	42.5 [31.0; 55.5]	0.1
Poids (kg), médiane (IQR)	92 70.0 [61.0; 82.5]	72.0 [65.0; 80.0]	68.0 [59.0; 85.0]	70.0 [62.2; 78.5]	0.74
Groupe O positif – n (%)	54 (35%)	9 (45%)	21 (33%)	24 (34%)	0.16
Groupe A positif – n (%)	60 (39%)	10 (50%)	22 (35%)	28 (40%)	-
Groupe AB positif – n (%)	6 (3.9%)	0 (0%)	4 (6.3%)	2 (2.9%)	-
Groupe B positif – n (%)	11 (7.2%)	0 (0%)	7 (11%)	4 (5.7%)	-
Groupe A négatif – n (%)	13 (8.5%)	0 (0%)	3 (4.8%)	10 (14%)	-
Groupe B négatif – n (%)	2 (1.3%)	1 (5%)	1 (1.6%)	0 (0%)	-
Groupe AB négatif – n (%)	1 (0.65%)	0 (0%)	1 (1.6%)	0 (0%)	-
Groupe O négatif – n (%)	7 (4.6%)	0 (0%)	5 (7.9%)	2 (2.9%)	-

Tableau 7 *caractéristiques générales de la population donneuse (analyse univariée)*
IQR : écart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

3.2 Rejets

Les rejets aigus cellulaires étaient significativement plus fréquents dans le groupe sans induction (60%, *p*=0,024). Le groupe ATG a été le moins enclin à présenter un rejet aigu cellulaire (27%) en comparaison avec le groupe Basiliximab (40%). De plus, c'est dans le groupe sans induction que le nombre médian de rejets aigus cellulaires est le plus important significativement avec une médiane de 1,00 épisode (IQR 0 - 2.00, *p*<0,01). Le délai jusqu'au diagnostic du premier épisode de rejet aigu cellulaire, était plus court dans le groupe sans induction avec une médiane de 17 jours (IQR 14,5 – 48,5, *p*=0,06). L'induction par ATG semble

avoir tendance à retarder la survenue du premier épisode avec une médiane de 62,0 jours (IQR 38,2 – 120) contre 51,0 jours (IQR 15.5 - 76.8) dans le groupe Basiliximab.

Les rejets aigus humoraux ne sont survenus que dans le groupe Basiliximab (n=2, 2,9%) sans différence statistiquement significative entre les groupes (*p*=0,62).

L'introduction d'une thérapeutique par évérolimus dans le traitement d'entretien immunomodulateur a été possible la première année dans 98% des cas du groupe Basiliximab, 93% des cas sans induction, 71% des cas sous ATG, avec une différence significative (*p*<0,001) entre les 3 groupes. Son délai d'introduction est plus court dans le groupe Basiliximab (61.0 jours, IQR 32.0 - 108). Ce délai est retardé dans le groupe ATG avec 63,0 jours (IQR 35.8 – 136) et sans induction avec 81,0 jours (IQR 64.0 – 139, *p*=0,22).

Le traitement par corticoïdes a pu être arrêté la première année uniquement dans le groupe ATG et a concerné 1,6% des patients (*p*=0,54).

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	basiliximab (n = 70)	p-value
Introduction évérolimus – n (%)	100 (85%)	13 (93%)	36 (71%)	51 (98%)	**<0.001**
Délai introduction évérolimus (jours), médiane IQR	64.0 [34.8 ; 127]	81.0 [64.0 ; 139]	63.0 [35.8 ; 136]	61.0 [32.0 ; 108]	0.22
Rejet aigu cellulaire- n (%)	56 (37%)	12 (60%)	17 (27%)	27 (40%)	**0.024**
Nombre de rejet aigu cellulaire, médiane IQR	0 [0 ; 1.00]	1.00 [0 ; 2.00]	0 [0 ; 1.00]	0 [0 ; 1.00]	**<0.01**
Délai 1er rejet aigu cellulaire (jours), médiane IQR	49.0 [16.5 ; 80.5]	17.0 [14.5 ; 48.5]	62.0 [38.2 ; 120]	51.0 [15.5 ; 76.8]	0.06
Rejet aigu humoral – n (%)	2 (1.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2.9%)	0.62
Arrêt corticoïdes – n (%)	1 (0.65%)	0 (0%)	1 (1.6%)	0 (0%)	0.54
Introduction Evérolimus – n (%)	100 (85%)	13 (93%)	36 (71%)	51 (98%)	**<0.001**
Délai introduction Evérolimus (jours), médiane IQR	64.0 [34.8 ; 127]	81.0 [64.0 ; 139]	63.0 [35.8 ; 136]	61.0 [32.0 ; 108]	0.22

Tableau 8 *données sur les rejets, la gestion des corticoïdes et de l'évérolimus (analyse univariée)*
IQR : Écart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

3.3 Infections

3.3.1 *Infections bactériennes*

Concernant les infections bactériennes, le groupe sans induction présente une incidence de septicémie à un an plus élevée avec un taux de 45 % (*p*=0,49) contre 32% dans le groupe ATG et 31% dans le groupe Basiliximab. Le délai d'apparition de la première hémoculture est plus précoce dans le groupe ATG avec 8 jours (IQR 1.75 -128) contre 26 jours (IQR 0 - 53.0) dans le

groupe sans induction et 26,5 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 11.5 - 58.8), sans différence significative (*p*=0,5).

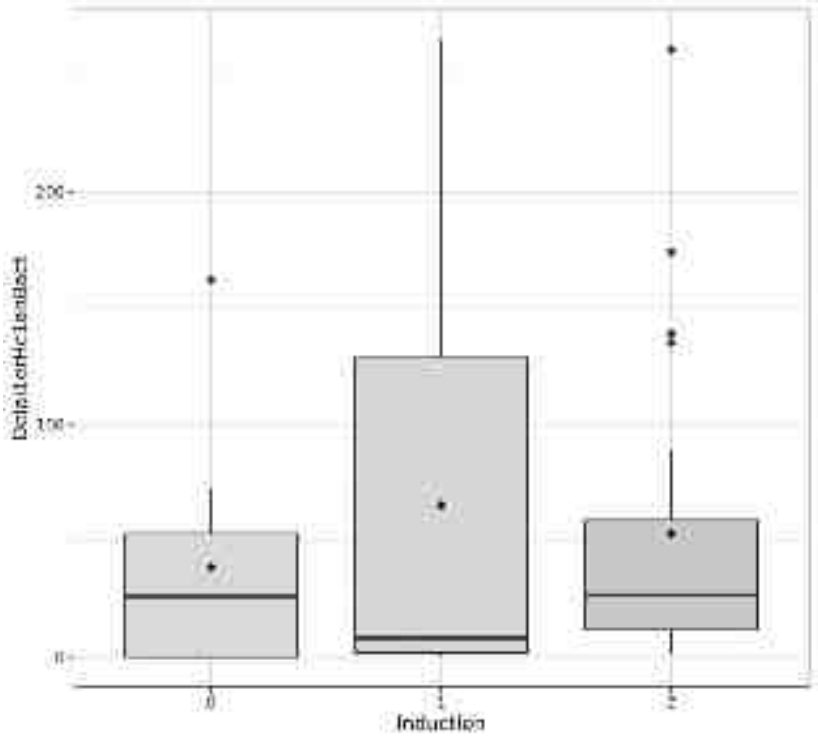


Figure 6 Délai d'apparition de la 1ère hémoculture positive en fonction de l'induction reçue
0 : Absence d'induction, 1 : ATG, 2 : Basiliximab

Durant la période de réanimation, une bactériémie a été diagnostiquée chez 16% des patients sous ATG et Basiliximab et 10% dans le groupe sans induction (*p*=0,9).

Les prélèvements microbiologiques respiratoires trachéaux sont positifs dans 46% des cas dans le groupe ATG et Basiliximab et dans 35% des cas dans le groupe sans induction (*p*=0,66).

La première infection pulmonaire survient, en médiane, au 4e jour dans le groupe sans induction (IQR 3.50 - 16.0) et ATG (IQR 3.00 - 7.00), et au 5e jour dans le groupe Basiliximab (IQR 2.00 - 9.25), sans différence significative (*p*=0,7).

Des cultures bactériennes positives sur matériel sont retrouvées chez 38% des patients sous ATG, 31% sous Basiliximab et 30% sans induction (*p*=0,66) avec un délai d'apparition de 4,5

jours dans le groupe sans induction (IQR 0 - 21.8), 6,5 jours dans le groupe ATG (IQR 0 - 15.0), 19 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 11.2 - 29.8).

Des ponctions liquidiennes bactériennes ont été positives chez 26% des patients sous Basiliximab, 25% sans induction et 11% dans le groupe ATG (*p*=0,08). Le délai d'apparition de la première ponction positive est de 29 jours en médiane dans le groupe sans induction (IQR 28.0 - 164), 15 jours dans le groupe ATG (IQR 12.0 - 33.0), 18,5 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 4.25; 54.8), sans différence significative (*p*=0,36).

Des infections bactériennes ORL n'ont été diagnostiquées que dans le groupe sans induction (5%, *p*=0,13).

Des prélèvements bactériens positifs sur d'autres sites ont été majoritairement diagnostiqués dans le groupe ATG (9,5%) contre 5% dans le groupe sans induction 1,4% dans le groupe Basiliximab, sans différence significative (*p*=0,095).

Des antibiothérapies ont principalement été administrées dans le groupe sans induction (85%), sans différence significative avec les groupes avec induction (59% pour ATG, 60% pour basiliximab). Le nombre d'antibiothérapies est similaire entre les 3 groupes (1 de médiane, IQR 1.00 - 2.00 sans induction, 0 - 2.00 dans le groupe ATG et Basiliximab, *p*=0,4). Le délai d'introduction de la première antibiothérapie est significativement (*p*=0,029) plus précoce dans le groupe sans induction (1 jour, IQR 0 - 2.00) contre 4 jours dans le groupe ATG (IQR 1.00 - 5.00), et 2 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 1.00 - 5.50).

3.3.2 Infections virales

Sur le plan viral, les analyses plasmatiques moléculaires dédiées au CMV sont positives dans le groupe sans induction à hauteur de 55%, contre 48% dans le groupe ATG, et 44% dans le groupe Basiliximab, sans différence significative (*p*=0,69). Sa positivité est plus précoce chez

les patients du groupe ATG avec une médiane de 13,5 jours (IQR 8.00 - 24.0) contre 14 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 7.00 - 21.0). La première PCR positive est plus tardive dans le groupe sans induction avec une médiane de 21 jours (IQR 4.50 - 26.0, *p*=0,65).

Une réplication d'EBV est retrouvée majoritairement dans le groupe sans induction (85%), puis dans une moindre mesure dans le groupe Basiliximab (79%), et dans le groupe ATG (75%), sans différence significative (*p*=0,69). La réactivation virale apparaît plus rapidement et de manière significative (*p*=0,021) dans le groupe Basiliximab avec une médiane de 8 jours (IQR 1.00 - 15.0). Dans le groupe sans induction, ce délai médian est rallongé à 13 jours (IQR 8.00 - 28.0), et à 14 jours dans le groupe ATG (IQR 8.00 - 27.5). Les analyses plasmatiques PCR détectant une réplication d'HSV sont majoritairement positives dans le groupe Basiliximab avec 23% de prélèvements positifs, contre 20% dans le groupe sans induction et 16% dans le groupe ATG, sans différence significative (*p*=0,63). La première analyse positive est plus tardive, non significativement, dans le groupe sans induction avec une médiane de survenue de 14,5 jours (IQR 12,2 – 18,2, *p*=0,88), contre 13,5 jours dans le groupe ATG (IQR 10,0 -15,8) et Basiliximab (IQR 7,0 – 17,0).

Les prélèvements viraux respiratoires sont positifs chez 15% des patients sans induction, contre 4,8% dans le groupe ATG et 2,9% dans le groupe Basiliximab (*p*=0,11). Le premier prélèvement respiratoire viral apparaît plus précocement dans le groupe sans induction avec une médiane de 39 jours (IQR 21.5 - 50.5), sans différence significative (*p*=0,51), contre 70 jours dans le groupe ATG (IQR 51.5 - 152) et 68,5 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 42.8 - 94.2).

Des prélèvements viraux autres sont positifs uniquement dans le groupe Basiliximab (1,4%, *p*=1).

Une seule ponction virale était positive dans les groupes avec induction (1,6% pour ATG, 1,4% dans le groupe Basiliximab) et absente dans le groupe sans induction (*p*=1).

Un traitement antiviral a été administré sans différence significative entre les 3 groupes (45% dans le groupe sans induction, 49% dans le groupe ATG et 46% dans le groupe Basiliximab, *p*=0,9). Son introduction était plus précoce dans le groupe ATG avec une médiane de 13 jours (IQR 5.00 - 19.0) contre 13,5 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 1.00 - 18.2) et plus tardive dans le groupe sans induction avec une médiane de 16 jours (IQR 4.00 - 27.0, *p*=0,6).

3.3.3 Infections fongiques

Une fongémie était diagnostiquée principalement dans les groupes avec induction : dans le groupe Basiliximab à hauteur de 19% contre 16% dans le groupe ATG et 5% dans le groupe sans induction (*p*=0,34). La première identification mycologique est plus précoce dans le groupe sans induction avec un délai médian de 14 jours (IQR 14.0 - 14.0), contre 17 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 15.0 - 70.0), et plus tardif dans le groupe ATG avec un délai de 19 jours (IQR 12.2 - 37.0, *p*=0,76). Des champignons ont été identifiés sur matériel, sans différence significative (*p*=0,13), à hauteur de 15% dans le groupe sans induction, 4,3% dans le groupe Basiliximab et 3,2% dans le groupe ATG. Son identification était plus précoce dans le groupe Basiliximab avec une médiane de 22 jours (IQR 18.0 - 41.0), contre 29 jours dans le groupe sans induction (IQR 4.50 - 33.0), et 52 jours dans le groupe ATG (IQR 32.0 - 72.0, *p*=0,89).

En réanimation, aucune fongémie n’a été diagnostiquée dans le groupe sans induction. Dans le groupe Basiliximab, 5,7% des patients ont présenté une fongémie contre 3,2 % dans le groupe ATG, sans différence significative (*p*=0,61).

Les prélèvements respiratoires fongiques sont positifs dans le groupe sans induction dans 35% des cas, 33% dans le groupe ATG et 36% dans le groupe Basiliximab (*p*=0,96). Le premier prélèvement respiratoire apparaît plus rapidement dans le groupe Basiliximab avec une médiane de 5 jours (IQR 2.00 - 14.0), contre 12 jours dans le groupe ATG (IQR 4.00 - 52.0) et 23 jours dans le groupe sans induction (IQR 4.50; 33.0, *p*=0,24).

Les prélèvements fongiques ORL positifs sont significativement (*p*=0,034) plus nombreux dans le groupe ATG (11%) par rapport au groupe Basiliximab (1,4%) tandis qu'aucun prélèvement n'est positif dans le groupe sans induction.

Une infection fongique autre n'a été diagnostiquée que dans les groupes avec induction, concernant 6,3% des patients sous ATG contre 1,4% dans le groupe Basiliximab (*p*=0,27).

Un traitement antifongique a été introduit chez 55% des patients sans induction, 44% dans le groupe ATG et 40% dans le groupe Basiliximab. Le traitement est instauré plus précocement dans le groupe sans induction avec une médiane de 4 jours (IQR 1.50 ; 9.50), contre 6 jours dans le groupe avec induction ATG (IQR 3.00 – 11.0) et Basiliximab (IQR 3.00 – 16.0, p=0,49).

3.3.4 Période réanimatoire et hospitalisation

Quinze pour cent des patients sans induction ont présenté un état de choc septique en période de réanimation, 11% des patients avec ATG et 13% des patients sous Basiliximab (*p*=0,79).

Une ré-hospitalisation pour infection a été nécessaire dans 23% des cas du groupe Basiliximab, 19% du groupe ATG et 10% dans le groupe sans induction. La première hospitalisation était plus précoce dans le groupe sans induction avec une médiane de 32 jours (IQR 28.5 – 35.5), contre 89 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 39.0 – 128) et plus tardive dans le groupe ATG avec une médiane de 172 jours (IQR 126 – 215), la différence étant significative (*p*=0,039).

Les décès par infection était majoritaires dans le groupe ATG et concernait 50% des causes de décès la première année, contre 47% dans le groupe Basiliximab et 20% dans le groupe sans induction (p=0,63).

Les patients ayant présenté une hyperthermie sont majoritaires dans le groupe sans induction (45%), comparativement au groupe ATG (41%) et Basiliximab (39%, *p*=0,86).

Le nadir de la lymphopénie était significativement (*p*<0 ,001) plus bas dans le groupe ATG avec une médiane à 0,08 10^9/L (IQR 3.00 - 13.0), contre 0,28 10^9/L dans le groupe Basiliximab (IQR 14.8 – 50.0), et 0,38 10^9/L dans le groupe sans induction (IQR 25.8 – 49.2).

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	Basiliximab (n = 70)	p-value
Infections bactériennes					
HC positive - n (%)	51 (33%)	9 (45%)	20 (32%)	22 (31%)	0.49
Délai 1ere HC (jours), médiane IQR	24.0 [4.00 ; 80.5]	26.0 [0 ; 53.0]	8.00 [1.75 ; 128]	26.5 [11.5 ; 58.8]	0.5
Bactérie respiratoire - n (%)	68 (44%)	7 (35%)	29 (46%)	32 (46%)	0.66
Délai 1ere infection respiratoire (jours), médiane IQR	5.00 [3.00 ; 9.00]	4.00 [3.50 ; 16.0]	4.00 [3.00 ; 7.00]	5.00 [2.00 ; 9.25]	0.7
Bactérie sur matériel - n (%)	52 (34%)	6 (30%)	24 (38%)	22 (31%)	0.66
Nb prélèvement sur matériel, médiane IQR	0 [0 ; 1.00]	0 [0 ; 1.00]	0 [0 ; 1.00]	0 [0 ; 1.00]	0.54
Délai 1ere infection sur matériel (jours), médiane IQR	12.0 [0 ; 25.2]	4.50 [0 ; 21.8]	6.50 [0 ; 15.0]	19.0 [11.2 ; 29.8]	0.12
Bactérie dans ponction – n (%)	30 (20%)	5 (25%)	7 (11%)	18 (26%)	0.08
Nb de prélèvement sur ponction, médiane IQR	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0.250]	0 [0 ; 0]	0 [0 ; 0.750]	0.069
Délai 1ere ponction (jours), médiane IQR	22.5 [10.2 ; 54.8]	29.0 [28.0 ; 164]	15.0 [12.0 ; 33.0]	18.5 [4.25 ; 54.8]	0.36
Bactérie ORL – n (%)	1 (0.65%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0.13
Autre infection bactérienne- n (%)	8 (5.2%)	1 (5%)	6 (9.5%)	1 (1.4%)	0.095
AB – n (%)	96 (63%)	17 (85%)	37 (59%)	42 (60%)	0.086
Nb AB, médiane IQR	**0.0** [0 ; 2.00]	1.00 [1.00 ; 2.00]	1.00 [0 ; 2.00]	1.00 [0 ; 2.00]	0.4
Délai introduction 1ere AB (jours), médiane IQR	2.00 [0.750 ; 4.00]	1.00 [0 ; 2.00]	4.00 [1.00 ; 5.00]	2.00 [1.00 ; 5.50]	**0.029**

Tableau 9 *données infectieuses bactériennes (analyse univariée)*
IQR : Écart inter quartile, HC : hémocultures, AB : antibiothérapie, Nb : nombre
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	Basiliximab (n = 70)	p-value
Infections virales					
CMV – n (%)	72 (47%)	11 (55%)	30 (48%)	31 (44%)	0.69
Délai apparition CMV (jours), médiane IQR	14.0 [7.00 ; 22.2]	21.0 [4.50 ; 26.0]	13.5 [8.00 ; 24.0]	14.0 [7.00 ; 21.0]	0.65
EBV- n (%)	119 (78%)	17 (85%)	47 (75%)	55 (79%)	0.69
Délai apparition EBV (jours), médiane IQR	11.0 [7.00 ; 23.0]	13.0 [8.00 ; 28.0]	14.0 [8.00 ; 27.5]	8.00 [1.00 ; 15.0]	**0.021**
HSV- n (%)	30 (20%)	4 (20%)	10 (16%)	16 (23%)	0.63
Délai apparition HSV (jours), médiane IQR	14.5 [7.00 ; 16.8]	14.5 [12.2 ; 18.2]	13.5 [10.0 ; 15.8]	13.5 [7.00 ; 17.0]	0.88
Virus respiratoire – n (%)	8 (5.2%)	3 (15%)	3 (4.8%)	2 (2.9%)	0.11
Délai 1ere infection respiratoire (jours), médiane IQR	50.5 [29.0 ; 82.5]	39.0 [21.5 ; 50.5]	70.0 [51.5 ; 152]	68.5 [42.8 ; 94.2]	0.51
Virus dans ponction- n (%)	2 (1.3%)	0 (0%)	1 (1.6%)	1 (1.4%)	1
Autre infection virale- n (%)	1 (0.65%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.4%)	1
Antiviral – n (%)	72 (47%)	9 (45%)	31 (49%)	32 (46%)	0.9
Délai introduction antiviral (jours), médiane IQR	13.5 [2.50 ; 19.2]	16.0 [4.00 ; 27.0]	13.0 [5.00 ; 19.0]	13.5 [1.00 ; 18.2]	0.6

Tableau 10 *données infectieuses (analyse univariée)*
IQR : Ecart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	Basiliximab (n = 70)	p-value
Infections fongiques					
Nb prélèvement sanguin- n (%)	24 (16%)	1 (5%)	10 (16%)	13 (19%)	0.34
Délai 1ere infection dans le sang (jours), médiane IQR	16.0 [12.8 ; 47.5]	14.0 [14.0 ; 14.0]	19.0 [12.2 ; 37.0]	17.0 [15.0 ; 70 .0]	0.76
Champignon respiratoire- n (%)	53 (35%)	7 (35%)	21 (33%)	25 (36%)	0.96
Délai 1ere infection respiratoire fongique (jours), médiane IQR	8.00 [3.00 ; 23.0]	23.0 [4.50 ; 33.0]	12.0 [4.00 ; 52.0]	5.00 [2.00 ; 14 .0]	0.24
Champignon sur matériel- n (%)	8 (5.2%)	3 (15%)	2 (3.2%)	3 (4.3%)	0.13
Délai 1ere infection sur matériel (jours), médiane IQR	25.5 [13.5 ; 52.5]	29.0 [20.0 ; 39.5]	52.0 [32.0 ; 72.0]	22.0 [18.0 ; 41 .0]	0.89
Champignon ORL – n (%)	8 (5.2%)	0 (0%)	7 (11%)	1 (1.4%)	**0.03 4**
Antifongique- n (%)	67 (44%)	11 (55%)	25 (40%)	31 (44%)	0.48
Délai introduction anti-fongique (jours), médiane IQR	6.00 [3.00 ; 14.0]	4.00 [1.50 ; 9.50]	6.00 [3.00 ; 11.0]	6.00 [3.00 ; 16 .0]	0.49
Autre infection fongique- n (%)	5 (3.3%)	0 (0%)	4 (6.3%)	1 (1.4%)	0.27

Tableau 11 *données infectieuses (analyse univariée)*
IQR : Ecart inter quartile, Nb : Nombre
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	Basiliximab (n = 70)	p-value
Infection et réanimation					
Choc septique en réanimation – n (%)	19 (12%)	3 (15%)	7 (11%)	9 (13%)	0.79
Sepsis en réanimation – n (%)	38 (25%)	5 (25%)	21 (33%)	12 (17%)	0.1
Bactériémie en réanimation – n (%)	23 (15%)	2 (10%)	10 (16%)	11 (16%)	0.9
Fongémie en réanimation – n (%)	6 (3.9%)	0 (0%)	2 (3.2%)	4 (5.7%)	0.61
Température > 38° en réanimation – n (%)	62 (41%)	9 (45%)	26 (41%)	27 (39%)	0.86
Lymphocyte nadir (10^7/L), médiane IQR	17.0 [8.00 ; 38.0]	38.0 [25.8 ; 49.2]	8.00 [3.00 ; 13.0]	28.5 [14.8 ; 50.0]	**<0.001**

Tableau 12 *données infectieuses (analyse univariée)*
IQR : Ecart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	Basiliximab (n = 70)	p-value
Hospitalisation					
Hospitalisation pour infection- n (%)	30 (20%)	2 (10%)	12 (19%)	16 (23%)	0.5
Délai 1ere hospitalisation pour infection (jours), médiane IQR	118 [39.0 ; 192]	32.0 [28.5 ; 35.5]	172 [126 ; 215]	89.0 [39.0 ; 128]	**0.039**

Tableau 13 *données infectieuses (analyse univariée)*
IQR : Ecart inter quartile
n représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

3.4 Morbi-mortalité

Concernant les défaillances d'organe post-transplantation, une assistance circulatoire a été nécessaire dans 35% des cas sans induction, dans 34% des cas sous Basiliximab et 19% sous ATG (*p*=0,11). La durée sous assistance est la plus longue dans le groupe Basiliximab avec une durée médiane de 28.5 jours (IQR 15.8 - 38.5), contre 25 jours dans le groupe sans induction (IQR 13.0 - 53.5), et 20 jours dans le groupe ATG (IQR 16.0 - 26.5).

Le recours à une épuration extra-rénale est nécessaire pour 65% des patients sans induction, pour 61% dans le groupe Basiliximab et 41% dans le groupe ATG (*p*=0,036). La durée médiane d'épuration extra-rénale est prolongée dans le groupe Basiliximab avec une médiane de 12 jours (IQR 6.75 - 26.2), contre 10 jours dans le groupe ATG (IQR 5.00 - 23.0) et 6 jours dans le groupe sans induction (IQR 4.50 - 17.5, *p*=0,61).

La durée de ventilation mécanique est allongée dans le groupe avec induction avec une médiane de 2 jours pour le groupe ATG (IQR 1.00 - 4.00) et Basiliximab (IQR 1.00 - 8.00), contre 1 jour dans le groupe sans induction (IQR 1.00 - 6.25, *p*=0,46).

Le nombre de jours sous assistance par catécholamines est de 4,5 jours en médiane dans le groupe sans induction (IQR 3.00 - 10.2), 4 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 2.00 - 8.00), et 3 jours dans le groupe ATG (IQR 2.00 - 7.00, *p*=0,9).

Des complications « autres » sont survenues dans 75% des cas sans induction, 73% dans le groupe Basiliximab et 67% dans le groupe ATG (p=0,66).

Les patients sont restés hospitalisés en médiane en réanimation durant 8 jours dans le groupe sans induction et ATG (respectivement, IQR 6.00 - 13.8 et IQR 5.50 - 22.5), contre 9,5 jours chez les patients sous Basiliximab (IQR 5.00 - 22.5, *p*=0,96). La durée d'hospitalisation globale est de 25,5 jours dans le groupe Basiliximab, (IQR 18.0 - 43.8), 25 jours dans le groupe sans induction (IQR 16.0 - 43.5) et 24 jours dans le groupe ATG (IQR 18.5 - 36.5, *p*=0,97).

Vingt-cinq pour cent des patients n'ayant pas reçu d'induction sont décédés durant la première année post-transplantation, contre 24% dans le groupe Basiliximab et 16% dans le groupe ATG (*p*=0,4). La survenue du décès est plus précoce dans le groupe sans induction avec une médiane de 28,0 jours (IQR 12.0 - 67.0), contre 51 jours dans le groupe Basiliximab (IQR 16.0 - 110) et plus tardive dans le groupe ATG avec une médiane de 129 jours (IQR 18.0 - 163, *p*=0,62).

	Total (n=153)	Pas d'induction (n = 20)	ATG (n = 63)	Basiliximab (n = 70)	p-value
Assistance circulatoire post-greffe – n (%)	43 (28%)	7 (35%)	12 (19%)	24 (34%)	0.11
Durée sous assistance circulatoire (jours), médiane IQR	24.5 [15.0; 33.5]	25.0 [13.0; 53.5]	20.0 [16.0; 26.5]	28.5 [15.8; 3 8.5]	0.9
EER - n (%)	82 (54%)	13 (65%)	26 (41%)	43 (61%)	**0.03 6**
Durée sous EER (jours), médiane IQR	11.5 [5.00; 23.8]	6.00 [4.50; 17.5]	10.0 [5.00; 23.0]	12.0 [6.75; 2 6.2]	0.61
Durée sous ventilation mécanique (jours), médiane IQR	2.00 [1.00; 6.00]	1.00 [1.00; 6.25]	2.00 [1.00; 4.00]	2.00 [1.00; 8. 00]	0.46
Durée sous amines (jours), médiane IQR	3.00 [2.00; 8.00]	4.50 [3.00; 10.2]	3.00 [2.00; 7.00]	4.00 [2.00; 8. 00]	0.52
Complication post-greffe - n (%)	108 (71%)	15 (75%)	42 (67%)	51 (73%)	0.66
Durée séjour de réanimation (jours), médiane IQR	9.00 [5.00; 22.0]	8.00 [6.00; 13.8]	8.00 [5.50; 22.5]	9.50 [5.00; 2 2.5]	0.96
Durée séjour hospitalier (jours), médiane IQR	25.0 [18.0; 42.0]	25.0 [16.0; 43.5]	24.0 [18.5; 36.5]	25.5 [18.0; 4 3.8]	0.97
Décès toute cause - n (%)	32 (21%)	5 (25%)	10 (16%)	17 (24%)	0.4
Délai décès (jours), médiane IQR	67.0 [15.0; 131]	28.0 [12.0; 67.0]	129 [18.0; 163]	51.0 [16.0; 1 10]	0.62

Tableau 14 *données relatives aux décès, défaillances d'organes, et complications (analyse univariée)*
IQR : Ecart inter quartile, EER : épuration extra-rénale
N représente le nombre de patients concernés par la variable analysée

4 DISCUSSION

4.1 Rejets aigus cellulaires

Notre étude a permis de montrer une incidence plus importante de rejets aigus cellulaires lors de l'absence de traitement d'induction immunosuppresseur (*p*=0,024) par rapport à l'utilisation d'une induction par ATG ou par Basiliximab.

La conséquence attendue de l'absence d'induction pharmacologique est la survenue plus fréquente de rejets aigus cellulaires en ne réprimant pas chez le receveur les cellules lymphocytaires T disposées à cibler les antigènes du greffon (38). Le résultat obtenu dans notre étude est donc le corolaire du fonctionnement physiopathologique de cette stratégie d'induction et se conforme aux conclusions d'autres études.

Une étude prospective de *Beniaminovitz et al* publiée en 2000 démontre de manière significative que l'absence d'induction, en comparaison avec une induction par un inhibiteur des récepteurs à l'interleukine de type 2 (Daclizumab), augmente l'incidence des rejets (RR = 2,8, IC95 1,1 – 7,4, *p*=0,04) dans une série de 55 patients (62). Comme dans notre étude, le premier épisode était plus précoce en absence d'induction durant les 3 premiers mois post-transplantation.

Hershberger et al ont conduit une étude prospective multicentrique publiée en 2005, qui compare l'absence d'induction à une induction par le Daclizumab. Via un critère composite, ils démontrent de manière significative que les rejets aigus cellulaires de grade ≥3A sont plus fréquents à 6 mois (*p*=0,007) et mais non significativement à 1 an (*p*=0,06) dans le groupe sans induction, dans une série de 434 patients (63).

Une large étude prospective et multicentrique par *Emin et al*, parue en 2011, compare l'emploi d'un ATG en induction contre l'absence d'induction sur une large série de 2086

patients et démontre significativement que les rejets durant la première année post-transplantation sont plus nombreux en absence d'induction ($p < 0.01$) (44).

Dans notre étude, l'événement rejet aigu cellulaire était défini par un grade ≥ 1R en accord avec la classification ISHLT, de manière à comptabiliser chaque biopsie myocardique anormale. Cette classification peut expliquer des taux de rejet dans le groupe sans induction parfois plus importants que dans les études qui considéraient un rejet aigu cellulaire pour un grade ≥3A (5,64). La traduction clinique d'un rejet ≥1R reste le signe d'une réaction inflammatoire tissulaire et justifie un suivi rapproché afin de détecter une évolution vers un grade plus sévère et adopter une thérapeutique la plus précoce possible (65).

4.2 Infections

4.2.1 Infections dans le groupe sans induction

Notre étude a montré, dans le groupe sans induction, une tendance plus importante aux infections sanguines et aux chocs septiques en réanimation chez les patients.

La stratégie d'immunosuppression qui consiste à ne pas administrer de molécule d'induction est justifiée par un sur-risque infectieux post-opératoire chez les patients choisis (66). Ces derniers sont déjà porteurs d'une infection au moment de la transplantation. L'absence d'induction vise à protéger ces patients d'une aggravation de l'infection déjà présente et à éviter la survenue d'autres évènements infectieux. Les études actuelles tendent à confirmer l'efficacité de cette stratégie.

Hershberger et al (2005), dans leur série de 434 patients, ont analysé les infections opportunistes sans retrouver de différence significative entre le groupe avec induction par Daclizumab et le groupe sans induction (63).

L'étude de *Emin et al* (2011) a démontré de manière significative sur une série de 2086 patients une incidence plus importante d'infection à 1 an dans le groupe ATG en comparaison avec le groupe sans induction (p=0,048).

Mehra et al (2005), dans leur série de 56 patients, retrouvent des taux similaires d'événements infectieux entre le groupe sans induction et le groupe Basiliximab, de même pour les événements infectieux sévères (p=0,417), les infections opportunistes. Les pathogènes y sont également comparables (bactérie, virus, champignon).

Notre étude montre donc des résultats en accord avec la littérature scientifique. Néanmoins, la population d'étude choisie dans ces travaux exclut les patients présentant une infection systémique sévère avant transplantation, alors qu'il s'agit d'un critère de sélection dans notre étude pour ne pas administrer d'induction (67).

Notre population d'étude était caractérisée par la présence ou non d'une infection au moment de la transplantation, plus fréquente significativement dans le groupe sans induction, laissant suggérer la persistance de la notion d'infection après procédure dans ce groupe.

Ce choix stratégique de dépendance clinique du critère de jugement « infection postopératoire » est le fruit d'un biais de sélection. L'incidence accrue d'infections et de chocs septiques en réanimation chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une induction pharmacologique est attendue.

Une des forces de notre étude est l'identification des patients porteurs d'une infection sur matériel d'assistance cardiaque le jour de la transplantation. Parallèlement à l'émergence des assistances de longue durée, un nouveau profil de patient en attente de greffe est apparu. Ces derniers sont plus fréquemment atteints d'infection en rapport avec le matériel d'assistance. La stratégie d'immunosuppression s'en trouve impactée pour trouver un équilibre entre immunosuppression et risques infectieux. Notre étude permet de montrer qu'une immunodépression moins profonde permettrait de contrôler le risque infectieux.

4.2.2 Infections dans les groupes avec induction pharmacologique

Notre étude a montré que l'ATG n'est pas pourvoyeuse d'un sur-risque infectieux en comparaison avec le Basiliximab.

L'ATG utilise un mécanisme d'action plus large que les inhibiteurs de l'interleukine 2. En plus d'une déplétion lymphocytaire T, elle agit en bloquant les signaux de stimulation lymphocytaire, les molécules d'adhésion et entraîne une déplétion lymphocytaire B (68). L'immunosuppression induite semble donc être plus puissante et par conséquent pourrait entraîner plus d'événements infectieux. Le choix de l'ATG ne devrait donc s'appliquer qu'aux patients les plus à risque de rejet, chez qui l'immunosuppression doit être intense, mais ne présentant pas de sur- risque infectieux. Le résultat de notre étude tend à confirmer que les patients destinés à l'ATG sont bien sélectionnés en montrant une bonne tolérance infectieuse.

Ce résultat est en corrélation avec l'analyse prospective de *Mullen et al* parue en 2005, portant sur 25 patients en comparant l'ATG au Daclizumab. L'incidence des infections de tout type est comparable entre les 2 groupes (p=0,9).

L'étude de *Bonaros et al* de 2006 portant sur 40 patients, qui compare l'ATG à un antagoniste du récepteur à l'interleukine 2, montre une absence de différence d'incidence des événements infectieux (p=0,169) (43).

L'étude de *Mattei et al* publiée en 2007 compare de manière prospective 80 patients selon une induction par ATG ou par Basiliximab. Les infections opportunistes à 6 mois ne différaient pas entre les 2 groupes (p=0,366) (69).

Carrier et al en 2007 ont également montré de manière prospective dans une étude multicentrique portant sur 35 patients, une différence non significative en terme de survenue d'événements infectieux dans le groupe ATG et le groupe Basiliximab (p=0,1540) (70).

Dans notre travail, la réplication du virus Epstein Barr est significativement plus tardive chez les patients ayant eu de l'ATG en induction, pouvant faire évoquer une meilleure tolérance voire un facteur protecteur de l'ATG quant à la réplication du virus. Les cellules lymphocytaires B qui hébergent le virus latent sont régulées en situation physiologique par les LT. L'immunosuppression induite vise les lymphocytes T et par conséquent favorise l'expansion virale (71).

Notre résultat n'est pas en accord avec les autres études comme l'analyse prospective et monocentrique de *Schubert et al* parue en 2008 portant sur 41 patients de pédiatrie transplantés cardiaques induits par ATG ou Basiliximab. L'étude suggère que les patients sous ATG seraient plus à risque de positiver le seuil de détection plasmatique d'EBV (p<0,001), notion déjà bien développée dans le cas des greffes de moelle osseuse (72,73) et en transplantation rénale (74).

Les deux principaux facteurs de risque de réactivation de l'EBV en transplantation d'organe solide sont l'emploi de l'ATG et le mismatch EBV (R+/D-). Si la réplication semble plus précoce

en cas d'utilisation de Basiliximab ou d'absence d'induction dans notre étude, l'explication réside peut-être dans une plus grande proportion de mismatch EBV dans ces groupes.

Il convient également de relativiser la gravité d'une réactivation précoce du virus en considérant qu'elle reflète l'efficacité de l'immunosuppression induite, au même titre que la lymphopénie précoce. Ces deux éléments peuvent servir de monitorage de la profondeur de l'immunodépression des patients.

Enfin, notre étude a mis en évidence des infections fongiques plus fréquentes dans le groupe Basiliximab (p=0.034). Cette tendance est retrouvée dans le cas de transplantation rénale, relatée dans l'étude de *Shekar et al* parue en 2019 avec un taux plus important d'infection fongique dans le cas du Basiliximab (14.3%) en comparaison de l'ATG (12,3%) et de l'absence d'induction (6,3%) (75). *Watanabe et al* ont publié en 2020 une étude rétrospective comparant l'induction par ATG, par Basiliximab et sans induction chez 86 patients. Le taux d'infection fongique y était plus important dans le groupe Basiliximab (p=0,017) (76).

Notre résultat peut être expliqué par la présence de facteurs de risque d'infection fongique dans le groupe Basiliximab. L'épuration extra-rénale, la présence d'une voie centrale prolongée sont des éléments favorisants la survenue d'une infection fongique (77). Dans notre population, les patients du groupe Basiliximab ont été sous épuration extra-rénale de manière prolongée et ont également été hospitalisés plus longuement en réanimation, supposant le maintien d'un cathéter veineux central de manière prolongée. C'est également cette population de patients qui a bénéficié plus longuement d'une assistance cardiaque en post-transplantation, équivalant à un abord veineux central prolongé. Par ailleurs, ces ponctions ont été essentiellement mises en évidence sur des prélèvements de cicatrice de scarpa, zone

d'insertion des canules d'ECLS (Extracorporel Life Support) potentiellement pourvoyeuse d'infection fongique.

Des prélèvements ORL positifs étaient également plus nombreux dans le groupe ATG. Pour autant, les infections fongiques n'étaient pas en lien avec des infections sévères. En effet, les infections ORL ne correspondaient pas à des sinusites fongiques ou des otites invasives. L'utilisation d'un score comme le Candida Score pourrait permettre de distinguer les populations véritablement à risque d'infection invasive et les patients avec une simple colonisation (78).

Le plus fort taux de prélèvements mycologiques positifs de notre étude est ainsi un élément statistiquement significatif, mais cliniquement non significatif.

4.3 Mortalité

Notre étude met en exergue une surmortalité dans le groupe sans induction en comparaison avec les autres groupes avec induction pharmacologique.

Ce résultat s'oppose à l'étude *d'Emin et al* (2011) qui retrouve à un an une hausse des décès dans le groupe ATG comparativement au groupe sans induction, à la limite de la significativité à 1 an (p=0,05). L'analyse de *Hershberger et al* (2005) ne retrouve également pas de différence entre l'induction par Daclizumab et l'absence d'induction.

Cette différence de résultat pourrait s'expliquer par la présence de nombreux facteurs de risque de mortalité à 1 an dans notre groupe sans induction. La présence d'une assistance de courte durée avant chirurgie de type ECMO représente un RR à 3,32 (IC95 2,86 - 4,48) de

mortalité à 1 an et un RR à 2,1 (IC95 1,12 - 3,92) pour la présence d'un LVAD (Left Ventricular Assist Device) (32). Or, 75% (p<0,01) des patients sans induction dans notre étude étaient porteurs avant transplantation d'une assistance cardiaque. L'âge du receveur est également un facteur de risque de mortalité à 1 an, et c'est dans le groupe sans induction que les patients sont les plus âgés de manière significative (p<0,01). La présence d'une infection le jour de la procédure représente un RR de 1,23 (IC95 1,03 - 1,46) et était significativement plus importante dans le groupe sans induction dans notre étude (p<0,001) (32).

Une autre étude rétrospective monocentrique parue en 2015 par *Martin et al* et portant sur 235 patients compare l'absence d'induction à une induction par Daclizumab ou par Basiliximab. L'analyse de la survie à 1 an permet de mettre en évidence une absence de différence lorsque le patient sans induction n'était pas porteur d'une infection au moment de la transplantation. Dans ce même groupe, si les patients étaient atteints d'une infection, la différence en terme de survie à 1 an devenait significative (p=0,004) (79).

La mortalité plus importante dans le groupe sans induction dans notre étude peut donc s'expliquer par des patients avec plus de comorbidités telles que les assistances de courte et longue durée ainsi qu'un âge avancé. Toutefois, si la sur-mortalité ne semble pas s'associer à des causes infectieuses dans notre analyse, la présence d'une infection au moment de la transplantation demeure un facteur de complication durant la première année. La stratégie d'absence d'induction permettrait de limiter le sur-risque infectieux en ne provoquant pas de sur-mortalité.

4.4 Limites et perspectives

Notre étude présente plusieurs biais méthodologiques liés à son caractère rétrospectif et monocentrique avec un potentiel biais de sélection. Dans la construction de notre étude, nous avons choisi d'exclure les patients bénéficiant d'une transplantation combinée. Ce type de transplantation relève de stratégies immunosuppressives particulières et pose des problématiques différentes en post-transplantation notamment sur le plan infectieux. Le suivi de nos patients s'est intéressé à la période la plus à risque pour la morbi-mortalité des transplantés, notamment durant la période en réanimation. En revanche, cette période est trop courte pour évaluer la survie et les complications telles que celles induites par la réactivation EBV ou les complications dues à l'immunosuppression de consolidation et les cancers.

A notre connaissance, dans la littérature, il existe très peu de travaux portant sur des populations de patients déjà porteur d'une infection avant transplantation, notamment les infections d'assistance. Chez ces patients, le sur-risque infectieux semble persister après transplantation et semble être jugulé par l'absence d'induction pharmacologique. Cette attitude pourrait favoriser les rejets aigus cellulaires durant la première année sans pour autant être responsable d'une sur-mortalité en lien avec un événement infectieux ou un rejet. Le choix attentif du patient apparaît donc comme plus important que le choix de l'immunosuppression.

5 CONCLUSION

Un des enjeux majeurs de la survie des greffons en transplantation cardiaque, dont la période la plus à risque est la première année post-transplantation, est la gestion de l'immunosuppression. Elle permet de limiter l'incidence des rejets, mais implique par la répression du système immunitaire un sur-risque infectieux. La thérapeutique d'induction immunosuppressive se décline actuellement sous trois formes : absence d'induction chez les patients infectés avant transplantation, immunoglobulines anti-lymphocytes T pour les patients immunisés, inhibiteur de l'interleukine 2 pour les autres. A cette thérapeutique d'induction s'associe systématiquement une corticothérapie à forte posologie. Il existe peu d'études cliniques analysant l'utilisation d'une technique sans thérapeutique d'induction immunosuppressive. L'attitude du choix de la stratégie d'induction n'est pas uniformisée dans les centres de transplantation cardiaque en France. Avec le développement des assistances cardiaques de longue durée en *bridge to transplantation*, un nouveau profil de patient est apparu avec un sur-risque infectieux en pré-transplantation. L'absence d'induction chez ces patients paraît être une option efficace mais redoutée par certains centres en raison du risque majoré de rejet cellulaire. Au CHU de Strasbourg, l'absence d'induction immunosuppressive est de pratique plus courante et l'étude réalisée permet de faire un point sur les résultats d'une telle pratique. L'étude de cohorte, rétrospective et monocentrique, incluait les patients transplantés cardiaques de plus de 15 ans entre janvier 2010 et juillet 2020 et comparait 3 sous-groupes de patients selon le type d'induction. L'étude porte sur l'analyse des rejets et des complications infectieuses durant la première année post-transplantation. Les résultats principaux en analyse univariée retrouvent dans le groupe sans induction une incidence plus importante de rejets aigus cellulaires, une incidence augmentée d'infections et plus de chocs septiques en réanimation. La mortalité dans le groupe absence d'induction est plus élevée.

L'utilisation d'une thérapeutique anti-lymphocytaire par ATG, comparée au Basiliximab, ne semble pas exposer les patients à un sur-risque infectieux et prolongerait même le délai d'apparition d'une réplication plasmatique du virus Ebstein Barr. En conclusion, l'absence d'induction semble être une technique efficace en ne menant pas à une surmortalité malgré un sur-risque infectieux et plus de rejet. Cette stratégie permet d'établir une immunosuppression adaptée aux patients sous assistance longue durée. L'enjeu de la gestion de l'immunosuppression semble plus résider dans la sélection du patient en fonction de son bagage immunitaire et de sa situation infectieuse au moment de la transplantation, que dans la sélection de la molécule d'immunosuppression. Afin de conforter les résultats obtenus dans notre travail et palier les biais dont souffrent notre étude, il conviendrait de réaliser une analyse de plus grande ampleur, prospective, randomisée, contrôlée et multicentrique avec un suivi prolongé à 5 ans.

VU
Strasbourg, le 12 juillet 2022
Le président du Jury de Thèse
Professeur Paul-Michel MERTES

Vu et approuvé
Strasbourg, le 13 JUIL. 2022
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA

6 ANNEXES

PEC ANESTHESIQUE POUR TRANSPLANTATION CARDIAQUE ORTHOTOPIQUE

Visite pré-anesthésique :

- Identité
- Groupe et RAI
- Inotropes
- Cathétérisme cardiaque droit : RVP (de base +/- test vasoréactif = dérivés nitrés ou Corotrope + NO) ○ De base :
  <3UW
  ○ Si > 3 UW de base : test de réversibilité permettant des RVP < 3 UW
- Bilan pré-opératoire : ○ RAI ○ Crase avec TP/INR ○ NFS-plaquettes
  ○ Ionogramme sanguin : clairance de la créatinine
- Prémédication

Installation :

- Couverture chauffante corps entier sous le corps
- Décubitus dorsal les bras le long du corps
- FC, SpO2, PNI, BIS, EtCO2

- Pression artérielle sanglante : avant induction sous AL

Induction anesthésique :

- au choix de l'anesthésiste
- Base : étomidate, sufentanil, cisatracurium
- Entretien : sévoflurane, sufentanil, Cisatracurium IVSE (propofol en perCEC)

Equipement :

- VVP **obligatoire** (VVC dans cavité vide lors de la CEC, cf technique chirurgicale)
- VVC échoguidée de préférence
- Introducteur + Swan Ganz (introduire la Swan Ganz de 5cm seulement)
- ETO (avant mise en place du billot)
- Si défibrillateur interne : aimant + défibrillateur externe
- Défibrillateur externe en cas de chirurgie redux sans défibrillateur interne
- Sonde urinaire thermique

Equipements autres :

- Récupérateur de sang (Cell Saver)
- Transfuseur à grande vitesse
- Stimulateur externe double chambre

- Bouteille de NO (vérifier que la bouteille est pleine)
- Moniteur de débit cardiaque

Protocoles :

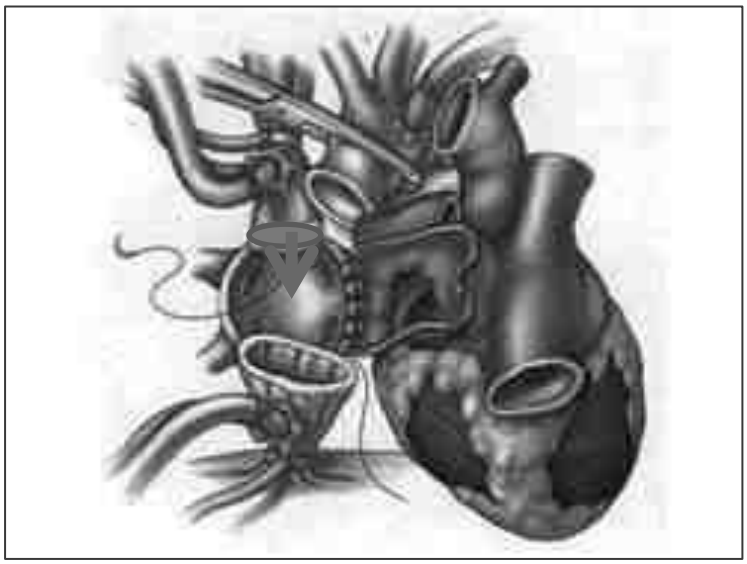
- **Héparine** 3mg/kg et monitorage ACT > 400 ; protamine dose pour dose sur VVP à faible débit
- Protocole **Exacyl** risque hémorragique élevé :
- Antibioprophylaxie :
    - **céfuroxime** 1,5g puis 750mg/2h
    - en cas d'allergie à la pénicilline **: vancomycine 1g sur 1h**

Immunosuppression :

- AU SERVICE :
    - **Solumédrol** : 240mg lors de l'appel du bloc au service
    - **Cellcept** 1g lors de l'appel du bloc au service
    - **Simulect** 20mg selon avis des transplanteurs cardiaques
- AU BLOC :
    - **Solumédrol** 120mg avant l'entrée en CEC
    - **Solumédrol** 120mg après la CEC

Temps opératoire :

- **<u>Technique chirurgicale :</u>** technique bi-cave de Sievers ○ Résection de la totalité de l'oreillette droite ○ Résection de la partie antérieure de l'oreillette gauche (conservation du plancher de l'OG avec l'abouchement des 4 veines pulmonaires)
  - ○ Anastomoses veines caves donneur/receveur, OG donneur/receveur, aorte donneur/receveur et artère pulmonaire donneur/receveur

○ 

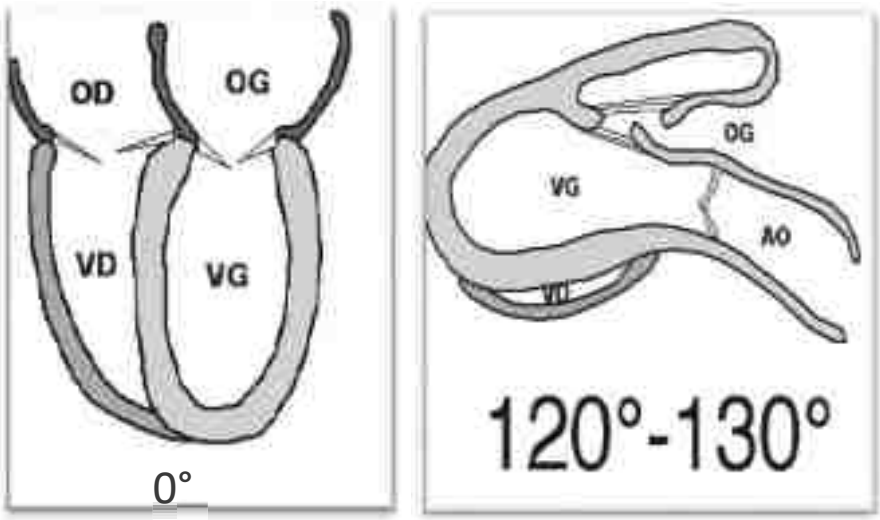
= extrémité du cathéter veineux central

- **<u>Phases opératoires :</u>**
- *<u>Dissection</u>* :

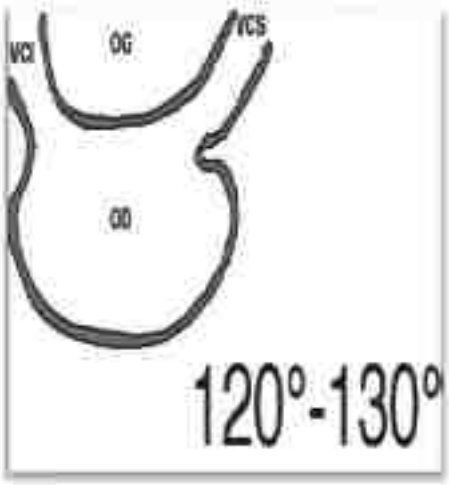
  ○ Risque de troubles du rythme en cas de chirurgie redux ○ Risque hémorragique en cas de chirurgie redux *<u>Canulation bicavale:</u>*
- *<u>CEC</u>* : discuter d'une **hémofiltration** avec le perfusionniste en fonction du volume du réservoir veineux (patient en rétention hydro-sodée chronique et anticiper le volume des transfusions en fin d'intervention)
- *<u>Sortie du greffon de la glacière</u>* : fin de l'ischémie froide et début de l'ischémie chaude
- *<u>Anastomoses</u>*
- *<u>Déclampage aortique</u>* : fin de l'ischémie chaude.
- *<u>Maintien d'une CEC d'assistance :</u>*

- Régle : **15 min d'assistance par heure d'ischémie totale**

- Mise en place du cathéter de Swan Ganz avec l'aide du chirurgien, avec visualisation des courbes de pression (AP++) Mesure du débit cardiaque et de la SvO2 Arrêt de la CEC : (**Solumédrol** 120mg).
- *ETO* :
  - Evaluation de la fonction VG avec FEVG et ITV sous aortique



  - Evaluation de la fonction VD : contractilité visuelle, ITV sous pulmonaire (œsophage moyen, 60°, valve aortique en Mercedes), insuffisance tricuspidienne.
  - Septum inter-auriculaire : signe indirect de défaillance VD = déviation du SIA vers la gauche (courbure normale vers la droite car OG>OD physiologique) ; traduction hémodynamique : POD>POG.



- *Sortie de CEC :*
    - **FC 120/min systématique** (par stimulation auriculaire seule de préférence, ou stimulation atrio-ventriculaire, Isuprel 1cc/h en « sentinelle » en cas de défaillance de la stimulation)
    - **NO 20ppm systématique (prévention de poussées d'HTAP)**
    - **Amines** : selon l'ETO et la Swan Ganz, en discussion avec le chirurgien
        - **Objectifs hémodynamiques** :

- **IC > 2,5l/min/m²**
- **SvO2 > 65%**

        - Adrénaline (10mg/50mL) 1cc/h
        - Vasocontricteurs : noradrénaline (8mg/48mL)
        - Inotropes : dobutamine (500mg/50mL), Corotrope (20mg/50mL) ○ Normoxie, normocapnie, normokaliémie, pH normal, normocalcémie
    - Transfusion sanguine selon les habitudes du service

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Mangini S, Alves BR, Silvestre OM, Pires PV, Pires LJT, Curiati MNC, et al. Heart transplantation: review. Einstein (Sao Paulo). juin 2015;13(2):310-8.

2. Komajda M, Gandjbakhch I, Dorent R, Leprince P, Trochu JN, Welty C. Rapport 20-05 – La transplantation cardiaque chez l'adulte. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. févr 2021;205(2):111-7.

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 sept 2021;42(36):3599-726.

4. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. N Engl J Med. 15 nov 2001;345(20):1435-43.

5. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. The Journal of Heart and Lung Transplantation. janv 2016;35(1):1-23.

6. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure. JACC: Heart Failure. juill 2020;8(7):523-36.

7. Stawiarski K, Ramakrishna H. Heart Failure Risk Stratification and the Evolution of the INTERMACS System. J Cardiothorac Vasc Anesth. oct 2019;33(10):2861-5.

8. Stolf NAG. History of Heart Transplantation: a Hard and Glorious Journey. Braz J Cardiovasc Surg. oct 2017;32(5):423-7.

9. Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. Curr Cardiol Rep. sept 2018;20(9):73.

10. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. The Lancet. juin 2001;357(9270):1777-89.

11. Cosío Carmena MDG, Gómez Bueno M, Almenar L, Delgado JF, Arizón JM, González Vilchez F, et al. Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score. J Heart Lung Transplant. déc 2013;32(12):1187-95.

12. Wood KJ, Goto R. Mechanisms of rejection: current perspectives. Transplantation. 15 janv 2012;93(1):1-10.

13. Alegre M, Florquin S, Goldman M. Cellular mechanisms underlying acute graft rejection: time for reassessment. Current Opinion in Immunology. oct 2007;19(5):563-8.

14. Salama AD, Womer KL, Sayegh MH. Clinical Transplantation Tolerance: Many Rivers to Cross. J Immunol. 1 mai 2007;178(9):5419-23.

15. Kim IK, Bedi DS, Denecke C, Ge X, Tullius SG. Impact of innate and adaptive immunity on rejection and tolerance. Transplantation. 15 oct 2008;86(7):889-94.

16. Koo J, Wang HL. Acute, Chronic, and Humoral Rejection: Pathologic Features Under Current Immunosuppressive Regimes. Surg Pathol Clin. juin 2018;11(2):431-52.

17. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. déc 2013;32(12):1147-62.

18. Justiz Vaillant AA, Mohseni M. Chronic Transplantation Rejection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 23 juill 2022]. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535435/

19. Mehra MR, Crespo-Leiro MG, Dipchand A, Ensminger SM, Hiemann NE, Kobashigawa

JA, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation working formulation of a standardized nomenclature for cardiac allograft vasculopathy-2010. J Heart Lung Transplant. juill 2010;29(7):717-27.

20. Davis CL. Transplant: immunology and treatment of rejection. American Journal of Kidney Diseases. juin 2004;43(6):1116-34.

21. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, et al. Drug Therapy in the Heart Transplant Recipient: Part I: Cardiac Rejection and Immunosuppressive Drugs. Circulation. 14 déc 2004;110(24):3734-40.

22. Roberts MB, Fishman JA. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the « Net State of Immunosuppression ». Clin Infect Dis. 5 oct 2021;73(7):e1302-17.

23. Singh N, Limaye AP. Infections in Solid-Organ Transplant Recipients. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 7 juill 2022]. p. 3440-52. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455748013003131

24. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant [Internet]. sept 2019 [cité 23 juill 2022];33(9). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13544

25. Cunha BA, Eisenstein LE, Dillard T, Krol V. Herpes simplex virus (HSV) pneumonia in a heart transplant: Diagnosis and therapy. Heart & Lung. janv 2007;36(1):72-8.

26. Alsaeed M, Husain S. Infections in Heart and Lung Transplant Recipients. Critical Care Clinics. janv 2019;35(1):75-93.

27. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Díaz-Pedroche C, López-Medrano F, Lizasoain M,

et al. Incidence, Clinical Characteristics and Risk Factors of Late Infection in Solid Organ Transplant Recipients: Data from the RESITRA Study Group. Am J Transplant. avr 2007;7(4):964-71.

28. Avery RK. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in heart transplant recipients: Current Opinion in Cardiology. mars 1998;13(2):122-30.

29. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive Therapy and Malignancy in Organ Transplant Recipients: A Systematic Review. Drugs. 2007;67(8):1167-98.

30. Denton MD, Magee CC, Sayegh MH. Immunosuppressive strategies in transplantation. The Lancet. mars 1999;353(9158):1083-91.

31. Ranney DN, Englesbe MJ, Muhammad W, Al-Holou SN, Park JM, Pelletier SJ, et al. Should heart, lung, and liver transplant recipients receive immunosuppression induction for kidney transplantation? Clinical Transplantation. janv 2010;24(1):67-72.

32. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report—2011. The Journal of Heart and Lung Transplantation. oct 2011;30(10):1078-94.

33. Szczech LA, Berlin JA, Aradhye S, Grossman RA, Feldman HI. Effect of anti-lymphocyte induction therapy on renal allograft survival: a meta-analysis. JASN. nov 1997;8(11):1771-7.

34. Smith JB. Frequency in human peripheral blood of T cells which respond to self, modified self and alloantigens. Immunology. oct 1983;50(2):181-7.

35. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. Science. 12 avr 2002;296(5566):301-5.

36. Stiehm ER. Joseph A. Bellanti (ed) Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease: Associate Editors Alejandro Escobar-Gutierrez and George C. Tsokos, I Care Press

Bethesda MD, 2012, 1,063 pages. $99. J Clin Immunol. juin 2012;32(3):647-647.

37. Germain RN. The Art of the Probable: System Control in the Adaptive Immune System. Science. 13 juill 2001;293(5528):240-5.

38. Kirk AD. Induction Immunosuppression: Transplantation. sept 2006;82(5):593-602.

39. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. N Engl J Med. 23 déc 2004;351(26):2715-29.

40. Sollinger H, Kaplan B, Pescovitz MD, Philosophe B, Roza A, Brayman K, et al. BASILIXIMAB VERSUS ANTITHYMOCYTE GLOBULIN FOR PREVENTION OF ACUTE RENAL ALLOGRAFT REJECTION1,2: Transplantation. déc 2001;72(12):1915-9.

41. Griffith BP, Kormos RL, Armitage JM, Dummer JS, Hardesty RL. Comparative trial of immunoprophylaxis with RATG versus OKT3. J Heart Transplant. juin 1990;9(3 Pt 2):301-5.

42. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, Besse T, Berthoux F, Alamartine E, et al. INDUCTION VERSUS NONINDUCTION IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH TACROLIMUS-BASED IMMUNOSUPPRESSION1: Transplantation. sept 2001;72(6):1050-5.

43. Bonaros N, Dunkler D, Kocher A, Imhof M, Grimm M, Zuckermann A, et al. Ten-year Follow-up of a Prospective, Randomized Trial of BT563/BB10 Versus Anti-thymocyte Globulin as Induction Therapy After Heart Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. sept 2006;25(9):1154-63.

44. Emin A, Rogers CA, Thekkudan J, Bonser RS, Banner NR. Antithymocyte globulin induction therapy for adult heart transplantation: A UK national study. The Journal of Heart and Lung Transplantation. juill 2011;30(7):770-7.

45. Schweiger M, Zuckermann A, Beiras-Fernandez A, Berchtolld-Herz M, Boeken U, Garbade J, et al. A Review of Induction with Rabbit Antithymocyte Globulin in Pediatric Heart Transplant Recipients. Ann Transplant. 15 mai 2018;23:322-33.

46. Pagani FD, Dyke DB, Wright S, Cody R, Aaronson KD. Development of anti-major histocompatibility complex class I or II antibodies following left ventricular assist device implantation: effects on subsequent allograft rejection and survival. The Journal of Heart and Lung Transplantation. juin 2001;20(6):646-53.

47. Malickaite R, Rucinskas K, Staneviciene A, Miniauskas S, Maneikiene V, Zuoziene G, et al. Sensitisation and post-transplant course after the implantation of ventricular assist device. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 12 déc 2008;8(3):339-43.

48. Simon D, Fischer S, Grossman A, Downer C, Hota B, Heroux A, et al. Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. Clin Infect Dis. 15 avr 2005;40(8):1108-15.

49. Israni AK, Zaun D, Rosendale JD, Schaffhausen C, McKinney W, Snyder JJ. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Deceased Organ Donors. Am J Transplant. févr 2021;21(S2):567-604.

50. Higgins R, Kirklin JK, Brown RN, Rayburn BK, Wagoner L, Oren R, et al. To induce or not to induce: Do patients at greatest risk for fatal rejection benefit from cytolytic induction therapy? The Journal of Heart and Lung Transplantation. avr 2005;24(4):392-400.

51. Butts R, Davis M, Savage A, Burnette A, Kavarana M, Bradley S, et al. Effect of Induction Therapy on Graft Survival in Primary Pediatric Heart Transplantation: A Propensity Score Analysis of the UNOS Database. Transplantation. juin 2017;101(6):1228-33.

52. Nozohoor S, Stehlik J, Lund LH, Ansari D, Andersson B, Nilsson J. Induction immunosuppression strategies and long-term outcomes after heart transplantation. Clin Transplant [Internet]. juill 2020 [cité 26 juill 2022];34(7). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13871

53. Penninga L, Møller CH, Gustafsson F, Gluud C, Steinbrüchel DA. Immunosuppressive T-

cell antibody induction for heart transplant recipients. Cochrane Heart Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2 déc 2013 [cité 26 juill 2022]; Disponible sur: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008842.pub2

54. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. The Journal of Heart and Lung Transplantation. août 2010;29(8):914-56.

55. Jasseron C, Legeai C, Jacquelinet C, Leprince P, Cantrelle C, Audry B, et al. Prediction of Waitlist Mortality in Adult Heart Transplant Candidates: The Candidate Risk Score. Transplantation. sept 2017;101(9):2175-82.

56. Nyman HA, Dowling TC, Hudson JQ, Peter WLS, Joy MS, Nolin TD. Comparative Evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation for Drug Dosing: An Opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy. nov 2011;31(11):1130-44.

57. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. Crit Care. déc 2019;23(1):374.

58. Le Gall JR. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 22 déc 1993;270(24):2957-63.

59. Banner NR, Thomas HL, Curnow E, Hussey JC, Rogers CA, Bonser RS. The Importance of Cold and Warm Cardiac Ischemia for Survival After Heart Transplantation. Transplantation. 27 août 2008;86(4):542-7.

60. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23

févr 2016;315(8):801.

61. Dinarello CA. THERMOREGULATION AND THE PATHOGENESIS OF FEVER. Infectious Disease Clinics of North America. juin 1996;10(2):433-49.

62. Beniaminovitz A, Itescu S, Lietz K, Donovan M, Burke EM, Groff BD, et al. Prevention of rejection in cardiac transplantation by blockade of the interleukin-2 receptor with a monoclonal antibody. N Engl J Med. 2 mars 2000;342(9):613-9.

63. Hershberger RE, Starling RC, Eisen HJ, Bergh CH, Kormos RL, Love RB, et al. Daclizumab to prevent rejection after cardiac transplantation. N Engl J Med. 30 juin 2005;352(26):2705-13.

64. Peled Y, Lavee J, Ram E, Kassif Y, Peled A, Freimark D, et al. Recurrent acute cellular rejection graded ISHLT 1R early after heart transplantation negatively affects long-term outcomes: The prognostic significance of 1990 ISHLT grades 1B and 2. Transpl Immunol. août 2019;55:101204.

65. Itescu S, Tung TC, Burke EM, Weinberg AD, Mancini D, Michler RE, et al. An immunological algorithm to predict risk of high-grade rejection in cardiac transplant recipients. The Lancet. juill 1998;352(9124):263-70.

66. Cillo U, Bechstein WO, Berlakovich G, Dutkowski P, Lehner F, Nadalin S, et al. Identifying risk profiles in liver transplant candidates and implications for induction immunosuppression. Transplantation Reviews. juill 2018;32(3):142-50.

67. Mehra MR, Zucker MJ, Wagoner L, Michler R, Boehmer J, Kovarik J, et al. A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind Trial of Basiliximab in Heart Transplantation. The Journal of Heart and Lung Transplantation. sept 2005;24(9):1297-304.

68. Jasiak NM, Park JM. Immunosuppression in Solid-Organ Transplantation: Essentials and Practical Tips. Critical Care Nursing Quarterly. juill 2016;39(3):227-40.

69. Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, Bandini AM, Billes A, Epailly E, et al. Lower risk

of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. J Heart Lung Transplant. juill 2007;26(7):693-9.

70. Carrier M, Leblanc MH, Perrault LP, White M, Doyle D, Beaudoin D, et al. Basiliximab and Rabbit Anti-thymocyte Globulin for Prophylaxis of Acute Rejection After Heart Transplantation: A Non-inferiority Trial. The Journal of Heart and Lung Transplantation. mars 2007;26(3):258-63.

71. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. Nat Rev Dis Primers. 22 déc 2016;2(1):15088.

72. Micallef I, Chhanabhai M, Gascoyne R, Shepherd J, Fung H, Nantel S, et al. Lymphoproliferative disorders following allogeneic bone marrow transplantation: the Vancouver experience. Bone Marrow Transplant. 1 nov 1998;22(10):981-7.

73. Juvonen E, Aalto SM, Tarkkanen J, Volin L, Mattila PS, Knuutila S, et al. High incidence of PTLD after non-T-cell-depleted allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a consequence of intensive immunosuppressive treatment. Bone Marrow Transplant. 1 juill 2003;32(1):97-102.

74. Blazquez-Navarro A, Dang-Heine C, Wehler P, Roch T, Bauer C, Neumann S, et al. Risk factors for Epstein–Barr virus reactivation after renal transplantation: Results of a large, multi-centre study. Transpl Int. sept 2021;34(9):1680-8.

75. Shekar M, Elumalai R, Elayaperumal I, Yelahanka R, Anandkumar D, Bandi V, et al. Prevalence and outcome of systemic fungal infections in renal transplant recipients - A tertiary care experience. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2019;30(5):1137.

76. Watanabe T, Yanase M, Seguchi O, Fujita T, Hamasaki T, Nakajima S, et al. Influence of Induction Therapy Using Basiliximab With Delayed Tacrolimus Administration in Heart Transplant Recipients - Comparison With Standard Tacrolimus-Based Triple

Immunosuppression. Circ J. 25 nov 2020;84(12):2212-23.

77. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. Med Mycol. janv 2007;45(4):305-20.

78. Kratzer C, Graninger W, Lassnigg A, Presterl E. Design and use of Candida scores at the intensive care unit: Candida scores. Mycoses. nov 2011;54(6):467-74.

79. Martin ST, Kato TS, Farr M, McKeen JT, Cheema F, Ji M, et al. Similar Survival in Patients Following Heart Transplantation Receiving Induction Therapy Using Daclizumab vs. Basiliximab. Circ J. 2015;79(2):368-74.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR

Faculté de médecine maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : LE GUILLOU Prénom : CAMILLE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

À STRASBOURG, le 06/10/22

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

8 RESUME

Introduction : La gestion de l'immunosuppression en transplantation cardiaque, essentiellement durant la première année post-transplantation, permet de limiter l'incidence de rejets, mais implique par la répression du système immunitaire un surrisque infectieux. La thérapeutique d'induction immunosuppressive en transplantation cardiaque se décline actuellement sous trois formes : absence d'induction chez les patients à risque infectieux, immunoglobulines anti-lymphocytes T pour les patients immunisés, Basiliximab pour les autres. A cette thérapeutique d'induction s'associe systématiquement une corticothérapie à forte posologie. Il existe peu d'études cliniques analysant l'utilisation d'une technique sans thérapeutique d'induction immunosuppressive et l'attitude du choix de la stratégie d'induction n'est pas uniformisée dans les centres de transplantation cardiaque en France. Au CHU de Strasbourg, l'absence d'induction immunomodulatrice est de pratique plus courante et l'étude réalisée permet de faire un point sur les résultats d'une telle pratique.

Méthodes : L'étude de cohorte, rétrospective et monocentrique, incluait les patients transplantés cardiaques de plus de 15 ans entre janvier 2010 et juillet 2020 et comparait 3 sous-groupes de patients selon le type d'induction. L'analyse porte sur l'analyse de rejets et de complications infectieuses durant la première année post-transplantation.

Résultats : Cent cinquante-trois patients ont été étudiés. Les résultats principaux en analyse univariée retrouvent dans le groupe sans induction une incidence plus importante de rejets aigus cellulaires, une incidence augmentée d'infections et plus de chocs septiques en réanimation. La mortalité dans le groupe absence d'induction est plus élevée. L'utilisation d'une thérapeutique anti-lymphocytaire par ATG, comparée au Basiliximab, ne semble pas exposer les patients à un sur-risque infectieux et prolongerait même le délai d'apparition d'une réplication plasmatique du virus Ebstein Barr.

Discussion : L'absence d'induction semble être une technique efficace en ne menant pas à une surmortalité malgré un sur-risque infectieux et plus de rejet. Cette stratégie permet d'établir une immunosuppression adaptée aux patients sous assistance longue durée. L'enjeu de la gestion de l'immunosuppression semble plus résider dans la sélection du patient en fonction de son bagage immunitaire et de sa situation infectieuse au moment de la transplantation, que dans la sélection de la molécule d'immunosuppression.

Rubrique de classement : Anesthésie et Réanimation

Mots-clés : Transplantation cardiaque, immunosuppression, induction, rejet, infection, immunoglobulines anti-lymphocytes T, Basiliximab

Président : Monsieur le Professeur, MERTES Paul-Michel

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur, HEGER Bob

Assesseurs :

- Monsieur le Professeur, COLLANGE Olivier
- Monsieur le Docteur, EPAILLY Eric
- Monsieur le Professeur, MAZZUCOTELLI Jean-Philippe

Adresse de l'auteur : 10 rue des Grandes Arcades 67000 Strasbourg – c_leguillou@live.fr