

9

Syndrome d'ischémie/reperfusion et préservation en transplantation cardiaque

Les connaissances récentes en matière d'ischémie/reperfusion (I/R) font de ce syndrome un sujet d'importance majeure en transplantation. L'impact des événements délétères se produisant au cours de l'I/R sur le développement de la dysfonction précoce du greffon, du rejet aigu et du rejet chronique, est mieux connu à présent. De nouveaux marqueurs sont identifiés et constituent de nouvelles cibles thérapeutiques. Enfin, la nécessité d'étendre le recrutement des donneurs et d'utiliser des organes moins performants est un défi en matière de préservation. L'intégration des nouvelles connaissances sur l'I/R est particulièrement intéressante pour la transplantation cardiaque qui souffre toujours de durées d'ischémie réduites (6 h) et des conséquences immédiates de l'I/R sur la fonction cardiaque dès la reperfusion de l'organe.

Mécanismes cellulaires et moléculaires au cours de l'ischémie/reperfusion

Les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu au cours de l'ischémie/reperfusion sont nombreux et complexes. L'altération de la fonction mitochondriale et la perte des métabolites énergétiques sont particulièrement importantes pour le cœur dont la fonction est étroitement corrélée au métabolisme énergétique. Les principaux mécanismes ainsi que quelques unes de leurs conséquences sont résumés dans le tableau 9.I. Il est important de considérer que ces processus sont fortement liés entre eux en matière de causes et de conséquences. Le déroulement de ces mécanismes va être également influencé par d'autres événements tels que la mort encéphalique, l'âge du donneur ou la préexistence d'une pathologie.

Tableau 9.1 : Principales altérations au cours de l'ischémie/reperfusion (Hicks et coll., 2006 pour revue de ces mécanismes)

Altérations	Conséquences
Manque d'oxygène et de substrats	Perte des composés à haute énergie
Perte de la fonction mitochondriale	Altération de la phosphorylation oxydative Transition de perméabilité mitochondriale Libération cytochrome C Apoptose
Altérations ioniques	Augmentation Ca^{2+} , Na^+ , H^+
Altérations endothéliales	Altérations microvasculaires, perte d'oxyde nitrique (NO)
Stress oxydant	Induction des espèces réactives de l'oxygène, oxydation des protéines, activation du système immunitaire
Inflammation	Activation du système immunitaire, vasculopathie

Les travaux récents ont renforcé en particulier l'importance du rôle de la mitochondrie, des espèces réactives de l'oxygène, des altérations endothéliales et de l'inflammation dans la physiopathologie de l'I/R.

Perte de la fonction mitochondriale

Les mitochondries jouent un rôle clé dans les altérations liées à l'I/R, en particulier dans les mécanismes d'apoptose et de nécrose. L'altération mitochondriale associée à l'accumulation de Ca^{2+} et à la production de radicaux libres déclenche l'apoptose par des mécanismes mettant en jeu une augmentation de la perméabilité des membranes (ouverture du pore de transition mitochondriale), la libération du cytochrome C et l'activation de la caspase 9 puis d'autres protéases apoptotiques (Jassem et coll., 2002 ; Lopez-Neblina et coll., 2005). Ces mécanismes sont régulés par la famille des protéines Bcl-2 localisées dans la membrane mitochondriale. Les niveaux de cytochrome C et d'ATP sont décisifs dans le passage entre la nécrose et l'apoptose (Kuznetsov et coll., 2004). L'apoptose est en effet un processus énergie-dépendant et une chute d'ATP trop importante va induire une mort cellulaire par nécrose plutôt que par apoptose. De même, la déplétion en cytochrome C inhibant la phosphorylation oxydative, le niveau de cytochrome C est potentiellement impliqué dans le développement de la nécrose plutôt que l'apoptose (Kuznetsov et coll., 2004). La manipulation de différentes réactions moléculaires participant aux voies apoptotiques est une étape clé pour améliorer la fonction et la survie des cellules et organes soumis à l'I/R.

Altérations ioniques

Dans le myocarde, les ions jouent un rôle majeur puisqu'ils sont en particulier impliqués dans la contraction cardiaque. Dans le myocarde normal, les concentrations intracellulaires en Na^+ , K^+ , H^+ et Ca^{2+} sont déterminées par l'action intégrée de pompes, échangeurs et canaux présents dans toutes les membranes cellulaires. Lors de l'ischémie, un certain nombre d'événements tels que l'inactivation des ATPases par le manque d'énergie et l'activation de l'échangeur Na^+/H^+ par l'acidose vont induire l'accumulation intracellulaire de Na^+ et de Ca^{2+} . La surcharge calcique, secondaire à la fois à l'augmentation du Na^+ et à la non élimination du Ca^{2+} du cytoplasme, joue un rôle majeur dans les lésions liées à l'ischémie/reperfusion.

Altérations endothéliales

Les altérations endothéliales provoquées par l'ischémie sont particulièrement étudiées au niveau du cœur en raison de leur impact sur les atteintes vasculaires impliquées fortement dans le devenir à long terme du greffon cardiaque. Elles sont liées à différents facteurs tels que l'hypothermie, l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire ou la composition de certaines solutions de conservation du greffon (potassium élevé) (Yang et coll., 2004). Dans les conditions normales, l'endothélium induit la libération de composés régulant l'homéostasie de la paroi vasculaire, tels que l'oxyde nitrique (NO), la prostaglandine (PGI_2) et l'EDHF (*Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor*). L'ischémie se traduit par une perte des propriétés régulatrices de l'endothélium notamment associées à des modifications (expression, activité) des protéines impliquées dans la synthèse du NO (NOS, *Nitric Oxide Synthases*) (Desrois et coll., 2005) et à une réduction de la production du NO. L'inhibition de la régulation de l'homéostasie vasculaire par l'endothélium entraîne la production de molécules d'adhésion pro-thrombotiques et pro-inflammatoires. Les radicaux libres produits notamment au moment de la reperfusion vont également détourner le NO libéré par l'endothélium vers la production de radicaux libres endommageant ce tissu.

Stress oxydant

Le stress oxydant est majeur pendant la reperfusion mais il est initié dès la mort encéphalique et favorisé par l'ischémie. La production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) active toute une cascade d'événements délétères au niveau des cellules endothéliales et des myocytes incluant la peroxydation des lipides, le clivage des protéines et de l'ADN (Nelson et coll., 2005). L'importance des ERO a été renforcée par les études récentes montrant leur impact sur l'induction de l'immunité innée.

Inflammation

Suite aux événements liés à la mort encéphalique, des molécules pro-inflammatoires (tableau 9.II) sont synthétisées pendant l'ischémie. Ces composants sont produits par les monocytes, les macrophages et les neutrophiles restant dans les vaisseaux après prélèvement de l'organe, ainsi que par les cellules endothéliales et le tissu myocardique (Oshima et coll., 2005). Les myocytes cardiaques eux-mêmes peuvent synthétiser des cytokines pendant l'ischémie (Meldrum, 1998). Ces molécules sont également produites au moment de la reperfusion par l'infiltration du greffon par les leucocytes et l'activation des neutrophiles et des macrophages.

Tableau 9.II : Différentes classes de molécules pro-inflammatoires produites au niveau du greffon cardiaque

Famille	Molécules
Cytokines	Interleukines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-12) TNF- α (<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>) IFN γ (interféron)
Chimiokines	MCP-1 (<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>)
Molécules d'adhésion	ICAM-1 (<i>InterCellular Adhesion Molecule-1</i>) VECAM-1 (<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>) PECAM-1 (<i>Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1</i>) Intégrines L-sélectine
Autres	iNOS (NO synthase inductible) Cyclooxygénase-2 CD40L MMP-9 C/EBPs

Influence de la mort encéphalique

Les événements survenant lors de la mort encéphalique influencent fortement la réponse du cœur à l'ischémie/reperfusion (Ryan et coll., 2000 ; Pratschke et coll., 2004). L'organe subit une période transitoire d'ischémie chaude secondaire à l'hypotension et à la vasoconstriction associées à la mort encéphalique. En dépit d'une augmentation consécutive de la pression artérielle, le tissu devient ischémique en raison d'une vasoconstriction intense, d'une résistance vasculaire élevée et d'un flux sanguin significativement réduit localement. La mort encéphalique induit également la production de molécules pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène qui vont avoir une influence très importante sur le comportement du greffon avant et après la transplantation.

Protection contre les altérations cellulaires et moléculaires liées à l'ischémie/reperfusion

Le développement de nouvelles stratégies visant à protéger le greffon cardiaque des lésions liées à l'I/R prend une importance croissante avec la meilleure connaissance des mécanismes et des conséquences du syndrome d'I/R et en raison du recours à des greffons marginaux.

Mécanismes de protection endogènes

L'utilisation et la stimulation de mécanismes protecteurs existant déjà dans les cellules sont une approche intéressante qui est bien documentée pour le cœur. La faisabilité de l'utilisation de ces mécanismes en clinique reste encore à déterminer.

Préconditionnement

Le preconditionnement ischémique consiste en une courte période d'ischémie, suivie de reperfusion protégeant d'une ischémie/reperfusion sévère postérieure. Le phénomène a été initialement décrit pour le cœur (Murry et coll., 1986). Deux fenêtres de protection ont été décrites dans le cas du cœur ; un effet protecteur précoce appelé classiquement IP (*Ischemic Preconditioning*) et une phase retardée SWOP (*Second Window of Protection*) (Kuzuya et coll., 1993). L'effet IP est un phénomène transitoire durant les 2 heures qui suivent la procédure et disparaissant au-delà de 4 heures. L'effet retardé apparaît 12 heures après le stimulus IP, n'est pas aussi puissant et persiste jusqu'à 72 heures. Contrairement à l'effet précoce basé sur une modification transcriptionnelle, l'effet retardé nécessite une synthèse *de novo* des protéines. Les effecteurs finaux du preconditionnement ischémique sont probablement les canaux potassiques dépendant de l'ATP (K_{ATP}) et plus spécifiquement ceux de la mitochondrie (Ambros et coll., 2007). L'effet protecteur du preconditionnement sur l'activation des canaux K_{ATP} (Ambros et coll., 2007) se traduit par :

- l'optimisation du métabolisme par la régulation de l'influx de potassium dans la mitochondrie ;
- la réduction de la surcharge calcique mitochondriale qui interfère avec la phosphorylation oxydative ;
- l'augmentation de la formation des ERO à un niveau sub-létal protégeant contre une augmentation successive à de plus fortes doses. Les connexines (en particulier Cx 43) et les protéines mitochondriales et du cytosquelette jouent également un rôle important.

L'effet de preconditionnement peut également être induit par l'hyperthermie ou autre stress (espèces réactives de l'oxygène ou NO par exemple) en mettant en jeu l'expression des protéines HSPs (*Heat Shock Proteins*)

(Joyeux-Faure et coll., 2003). En particulier, la famille des HSPs70, capable de réparer ou d'éliminer les protéines dénaturées, jouerait un rôle important dans le processus.

Les anesthésiques volatiles halogénés peuvent aussi induire un préconditionnement cardiaque qui passe également par l'activation des canaux mitochondriaux mK_{ATP} . L'induction du préconditionnement ne se fait cependant pas par la stimulation de récepteurs membranaires et de leurs médiateurs mais par l'interférence des anesthésiques volatiles avec la fonction mitochondriale et par une augmentation modérée de la production de ERO (Siracusano et coll., 2006).

L'effet du préconditionnement peut être induit par des agents pharmacologiques agissant sur les cibles mises en évidence. De tels composés se sont révélés protecteurs dans des modèles expérimentaux chez l'animal. Parmi les ouvreurs spécifiques des canaux mitochondriaux mK_{ATP} , le diazoxide a donné des résultats intéressants mais induit une hypotension car il n'est pas spécifique des cellules cardiaques. Un ouvreur spécifique des canaux mK_{ATP} cardiaques (BMS 180448) a donc été proposé (Cropper et coll., 2003a). Une autre voie possible est l'induction de ces mécanismes par transfert de gènes (gène codant pour HSP70 par exemple (Jayakumar et coll., 2001)). Cependant, la relevance du préconditionnement en clinique est incertaine. Pour être vraiment efficaces, ces substances devraient être administrées avant la déclaration de la mort ce que n'autoriserait pas la législation courante. D'autre part, le traitement toucherait tous les organes, il faudrait donc s'assurer que cela ne soit pas délétère pour d'autres organes dans le cas du prélèvement multi-organes. Enfin, il est possible aussi qu'il y ait déjà activation des canaux mK_{ATP} par la mort encéphalique. Une alternative serait de pourvoir les solutions cardioplégiques avec les agents pharmacologiques mimant l'effet du préconditionnement, méthode qui a donné de bons résultats expérimentaux.

Postconditionnement

De courtes périodes de reperfusion alternant avec la réocclusion appliquées au début de la reperfusion (postconditionnement) sont également capables de stimuler des mécanismes endogènes et d'avoir ainsi un effet protecteur lors de la reperfusion (Zhao et coll., 2003 ; Lauzier et coll., 2007). Le mécanisme démontré par différents travaux expérimentaux (Gateau-Roesch et coll., 2006 ; Ferrera et coll., 2007) met en jeu l'inhibition du pore de transition mitochondrial (mPTP) qui, comme il a été mentionné plus haut, joue un rôle important dans les altérations liées à l'I/R. Gomez et coll. (2008) ont plus spécifiquement montré que l'effet du postconditionnement impliquait la phosphorylation de la glycogène synthase kinase 3β (GSK3 β). Le postconditionnement ischémique a été utilisé avec succès en clinique dans le cas de l'infarctus aigu du myocarde (Thibault et coll., 2008). Ces auteurs ont montré une réduction de la taille de l'infarctus et une amélioration de la

récupération fonctionnelle à long terme chez des patients bénéficiant d'un postconditionnement lors de la reperfusion après infarctus aigu du myocarde. Des inhibiteurs de l'ouverture du pore mPTP comme la ciclosporine A, mimant l'effet du postconditionnement, pourraient avoir un effet protecteur contre l'I/R. L'effet protecteur de la ciclosporine sur la taille de l'infarctus a ainsi été montré dans une étude pilote portant sur une cohorte de 58 patients (contrôles et recevant de la ciclosporine) soumis à une angioplastie percutanée après infarctus (Piot et coll., 2008). L'ensemble de ces travaux suggère que le postconditionnement ischémique ou l'utilisation d'agents pharmacologiques mimant ses effets pourraient être envisagés en transplantation cardiaque humaine pour limiter les lésions liées à l'I/R.

Autres mécanismes

D'autres mécanismes protecteurs endogènes pourraient être activés par inhibition ou activation d'une voie ou encore par transfert de gène. L'intérêt de ces stratégies a pu être démontré dans des modèles expérimentaux. Une cible envisagée est le récepteur CXCR2 impliqué dans le recrutement des neutrophiles induit par le complément activé (Tarzami et coll., 2003). L'augmentation de la régulation de Bcl-2 par l'inhibition de la caspase 3 permet de limiter les lésions induites par l'I/R dans un modèle de transplantation hétérotopique chez le rat (Grunenfelder et coll., 2001). D'autres cibles ont été évoquées telles que l'activation de l'urocortine exprimée de manière endogène dans le myocarde pour protéger de l'apoptose (Scarabelli et coll., 2004). Ces voies doivent être toutefois manipulées avec précaution car cytoprotection et effet délétère peuvent être tous deux impliqués.

Solutions de préservation

La conservation des greffons cardiaques repose actuellement sur la conservation au froid avec l'utilisation d'une solution spécialisée. Ces solutions de préservation varient beaucoup entre les centres de transplantation. Une étude auprès des centres de transplantation de l'UNOS (*United Network for Organ Sharing*) a montré que plus de 167 solutions différentes étaient utilisées pour la préservation cardiaque aux États-Unis (Demmy et coll., 1997). Certaines sont commercialisées telles que les solutions Bretschneider, Celsior, St Thomas, Plegisol ou UW. La solution Celsior, à faible concentration de K^+ , a apporté de bons résultats dans les études expérimentales (Michel et coll., 2000 et 2002 ; Perrault et coll., 2001) et en clinique (Remadi et coll., 2002) et le bénéfice a notamment été attribué au caractère extracellulaire de la solution. Remadi et coll. (2002) ont réalisé une étude multicentrique prospective portant sur 70 receveurs d'une transplantation après préservation du greffon avec Celsior. Ils montrent de bons résultats sur la performance cardiaque et la mortalité dans la période post-transplantation ainsi que sur la survie à 5 ans. Cependant, certains travaux sont moins

favorables à la solution Celsior. Dans une étude expérimentale chez le lapin avec 24 heures d'ischémie, Kajihara et coll. (2006) montrent une moins bonne récupération fonctionnelle et plus d'arythmies post-transplantation avec la solution Celsior qu'avec la solution UW (Kajihara et coll., 2006). Un besoin plus élevé en vasodilatateurs et cathécolamines dans les cœurs préservés par Celsior dans les cinq jours post-opératoires ainsi que l'augmentation de l'expression de iNOS ont été montrés dans une étude clinique portant sur 41 patients (20 protégés avec la solution UW et 21 par la solution Celsior) (Wildhirt et coll., 2000). Les travaux récents ont toutefois bien établi le rôle délétère des fortes concentrations en potassium pour le cœur. L'hyperkaliémie altère l'endothélium vasculaire et pourrait ainsi avoir des conséquences à long terme, notamment sur le développement de la vasculopathie du greffon cardiaque. D'autre part, l'action dépolarisante du K^+ résulte en une accumulation de Ca^{2+} intracellulaire et en une dépense énergétique par l'activation d'enzymes et pompes (Hoenicke et Damiano, 2001). Ceci est plutôt en faveur des solutions à concentration de K^+ modérée (de l'ordre de 15 mM) mais il semble que même des concentrations de cet ordre pourraient être délétères pour le cœur (Desrois et coll., 1999). Des moyens pour arrêter le cœur dans un état hyperpolarisé ou polarisé (adénosine, ouvreurs des canaux K_{ATP} , bloqueurs des canaux Na^+) ont donc été proposés pour remplacer le potassium (Hoenicke et Damiano, 2001 ; Diodato et coll., 2005). Malgré les progrès apportés aux solutions de préservation, le temps de conservation maximum accepté en clinique reste de 6 heures pour le cœur. Les travaux expérimentaux montrent que l'on peut certainement atteindre des périodes d'arrêt plus longues. Toutefois, il reste encore à améliorer la composition de ces solutions et un certain nombre de modifications (Bernard et coll., 1999 ; Michel et coll., 2000) ou additifs (voir ci-dessous) ont été proposés.

Additifs pendant la préservation

Le tableau 9.III fait le point des propositions récentes pour le greffon cardiaque en matière de composés protecteurs contre le dommage ischémie/reperfusion.

Ces agents ont pour l'instant été utilisés en expérimentation animale, souvent uniquement chez le rongeur et demandent à être validés chez le gros animal puis chez l'homme. Les composés déjà utilisés chez l'homme pour d'autres applications tels que la L-arginine sont potentiellement transposables plus rapidement. Il est intéressant de combiner plusieurs de ces agents protecteurs. Il semble en particulier bénéfique d'associer anti-oxydants et donneurs de NO en raison de l'importance du stress oxydant et des altérations endothéliales. L'utilisation de composés susceptibles d'agir sur l'inflammation tels que ceux inhibant les MAPK (*Mitogen Activated Protein*

Kinase) est prometteuse mais demande de mieux connaître les mécanismes mis en jeux.

Des composés réduisant l'immunogénicité du greffon avant la transplantation seraient également intéressants à développer pour diminuer les altérations post-transplantation. Les techniques de métabolomique, protéomique et génomique appliquées en préservation d'organes constituent un axe prometteur pour mettre en évidence de nouveaux marqueurs du dommage lié à l'I/R et donc pour développer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Tableau 9.III : Cibles thérapeutiques et agents pharmacologiques pour la préservation cardiaque issus de la littérature récente

Cibles thérapeutiques	Composés pharmacologiques	Références
Précurseur métabolique	Fructose 1,6-diphosphate	Chien et coll., 2000
Inhibiteur métabolique	2,3-butanedione monoxime	Warnecke et coll., 2002
mK _{ATP}	Diazoxide BMS180148	Cropper et coll., 2003a
Échangeur Na ⁺ /H ⁺	Cariporide	Cropper et coll., 2003b Scheule et coll., 2003
Donneurs de NO	FK409 Nitroglycérine L-arginine	Mohara et coll., 2000 Baxter et coll., 2001 Desrois et coll., 2008
Cibles multiples	Statines EPO	Zhao et coll., 2006 Fiordaliso et coll., 2005
P38 MAP kinase	FR167653	Koike et coll., 2007
PI3K/Akt	IGF1	Davani et coll., 2003
Antioxydants	Lazaroid (U4389G) Edaravoneet MCI-186	Ryan et coll., 2000 Kotani et coll., 2007
Cryopréservation	Protéines de poissons des mers froides	Amir et coll., 2005
Cox2	FK3311	Oshima et coll., 2005
Arrêt hyperpolarisé	Pinacidil	Hoenicke et Damiano, 2001 Hoenicke et coll., 2000
CO	CORM-3	Musameh et coll., 2007

CO : monoxyde de carbone ; EPO : érythropoïétine ; IGF1 : *Insulin like Growth Factor 1* ; NO : oxyde nitrique

Méthodes de perfusion et de stockage

Parallèlement à la problématique de la composition des solutions de préservation et de l'utilisation d'agents pharmacologiques avant, pendant ou après l'ischémie, les conditions de perfusion et de stockage du greffon cardiaque sont des éléments importants explorés et reconsidérés en particulier dans le contexte des greffons à critères élargis.

Température

La température est un sujet de controverse. Une température basse a des bénéfices certains en matière de préservation des réserves énergétiques, élément critique pour la conservation du muscle cardiaque. Elle présente par ailleurs des inconvénients liés à l'œdème cellulaire (inhibition Na/K-ATPase), à l'augmentation de Ca^{2+} et à l'altération des membranes cellulaires. Ces effets peuvent toutefois être contrés par la composition de la solution.

Méthodes de perfusion

La perfusion continue à froid présente différents avantages en permettant une supplémentation continue en substrats, le lavage des produits toxiques et également la réalisation d'analyses dans les effluats pour l'évaluation du greffon. Cette technique a été utilisée pour le rein mais a rencontré un succès limité pour le cœur en raison de la complexité des dispositifs. Les études expérimentales sur modèles animaux ont cependant donné de bons résultats (Rao et coll., 2001 ; Fitton et coll., 2005). Leur mise en œuvre demande en particulier un contrôle soigneux du débit de perfusion pour éviter les problèmes d'œdème. Pour pallier la lourdeur de ces dispositifs, des alternatives ont été proposées telles que l'instauration d'une perfusion courte à la fin de la période de préservation (Nameki et coll., 2006) permettant notamment de laver les produits toxiques accumulés et éventuellement de régénérer les composés énergétiques (Hasegawa et coll., 2000). Une autre méthode proposée consiste à remplir le cœur avec la solution de conservation froide et à l'immerger dans les perfluorocarbones oxygénés (mélange : 95 % O_2 , 5 % CO_2) délivrés de façon continue pendant toute la durée de stockage (Kamoda et coll., 2007). La persufflation des artères coronaires avec de l'oxygène gazeux a également été l'objet d'études expérimentales avec de bons résultats sur la préservation des myocytes et de l'endothélium (Kuhn-Regnier et coll., 2004).

Préservation des greffons marginaux

La pénurie de greffons amène à considérer des greffons de donneurs plus âgés voire à utiliser des cœurs arrêtés. Ces greffons demandent des techniques de préservation optimales. La perfusion continue est particulièrement intéressante pour ces greffons car elle offre la possibilité de restaurer la fonction de l'organe. Des études expérimentales chez l'animal ont montré qu'il était possible de réanimer des cœurs arrêtés (Hirota et coll., 2006 ; Osaki et coll., 2006). Cependant, l'utilisation de ces cœurs nécessite l'identification de marqueurs pour évaluer l'état des greffons avant la transplantation.

Marqueurs de l'état du greffon

La mesure dans le sérum du donneur des niveaux de troponine T (cTnT) et de procalcitonine (PCT) a été proposée (Potapov et coll., 2003). Le cTnT est relié directement à un dommage myocardique tandis que la procalcitonine est un marqueur de la réponse systémique inflammatoire. Cependant, ces marqueurs sont mesurés au moment du prélèvement, avant la période de conservation et ne tiennent pas compte des altérations liées à la période de préservation. Des méthodes non invasives, réalisables rapidement juste avant la transplantation, fondées notamment sur l'imagerie de diffusion, évaluées chez l'animal (Collins et coll., 2007), ou la spectrométrie de résonance magnétique du P-31 dont l'évaluation a été faite chez l'homme (Caus et coll., 2005) ont été proposées. D'autres auteurs ont proposé des systèmes de perfusion permettant d'évaluer la fonction de l'organe avant la transplantation (Hirota et coll., 2006 ; Kotani et coll., 2007) dans des études expérimentales chez l'animal. Ces dispositifs seraient particulièrement avantageux dans le cadre de la réanimation des cœurs arrêtés.

Perspectives en préservation cardiaque

De nouveaux concepts apparaissent en matière de préservation cardiaque comme pour les autres organes. À côté de la préservation même de la fonction du greffon, l'immunomodulation de l'organe pourrait permettre de diminuer la réponse immunitaire ou même induire la tolérance. L'utilisation de méthodes telles que la perfusion continue est un autre moyen permettant non seulement de rétablir la fonction de l'organe mais de faire réellement de la réparation de tissu avec perfusion d'hormones de croissance par exemple. Le transfert de gènes constitue également une voie envisagée pour induire la surexpression de gènes impliqués dans des mécanismes de protection endogènes. Dans un modèle de transplantation cardiaque chez le rat (Huang et coll., 2005), le transfert du gène *Bcl-xL* permet de prolonger le temps d'ischémie. Jayakumar et coll. (2001) ont également montré une protection de la fonction mitochondriale par transfection dans le cœur de rat du gène codant pour la protéine de stress HSP70.

Conséquences post-transplantation du syndrome d'ischémie/reperfusion

Le syndrome d'ischémie/reperfusion a un impact significatif sur le développement des événements délétères post-transplantation : défaillance précoce du greffon, rejet aigu, rejet chronique et a donc un rôle important dans le succès de la greffe.

Immunité innée

Des travaux récents ont mis en évidence l'activation du système immunitaire inné par l'I/R. Les espèces réactives de l'oxygène jouent un rôle majeur dans cette activation. L'apparition de protéines oxydées non natives induit la production de protéines (HSPs par exemple) qui vont activer les récepteurs TLR (*Toll Like Receptors*) des cellules du système immunitaire inné et en particulier des cellules dendritiques. Il en résulte une maturation de ces cellules représentant le lien vers l'immunité adaptative (rejet aigu). Ce mécanisme va également jouer un rôle dans le développement de l'alloathérosclérose (composant du rejet chronique) avec l'activation des récepteurs TLRs des cellules vasculaires (Land, 2005).

Défaillance primaire du greffon

La défaillance primaire du greffon cardiaque (PGF, *Primary Graft Failure*) après transplantation est la cause principale de mortalité précoce et est responsable de 27 % des décès se produisant durant les 30 premiers jours post-transplantation (Taylor et coll., 2004). L'incidence de défaillance primaire du greffon cardiaque varie suivant les centres en fonction des critères de définition de la PGF et des critères d'acceptation des greffons, mais la fréquence peut atteindre 25 % (Marasco et coll., 2005). Le PGF est généralement défini par la nécessité de recourir à de hautes doses d'inotrope et/ou à un support mécanique immédiatement après la transplantation. L'ischémie/reperfusion joue un rôle important dans cette complication et le temps d'ischémie et l'âge du donneur sont des facteurs significatifs. Marasco et coll. (2005) ont évalué à 43 % l'augmentation du risque de développer une défaillance pour chaque heure supplémentaire au-delà de 4 heures d'ischémie. Les cœurs de donneurs âgés sont de plus en plus souvent acceptés avec un risque potentiel d'athérosclérose locale et de défaillance primitive du greffon (Grauhan et coll., 2007).

Marqueurs

Les cœurs marginaux ne sont souvent pas utilisés par peur de défaillance du greffon d'où l'importance de développer des marqueurs permettant d'évaluer la qualité de l'organe. L'enjeu est de trouver des marqueurs qui avant la transplantation pourraient être révélateurs de la survenue de la dysfonction du greffon après la transplantation. Il a été montré que l'expression de HIF-1 alpha (*Hypoxia Inducible Factor*) était significativement corrélée à la défaillance primitive du greffon (Aharinejad, 2007). La détection des composés énergétiques par mesure du phosphore-31 en spectrométrie de résonance magnétique juste avant la transplantation pourrait prédire la défaillance primaire du greffon (Caus et coll., 2005).

Rôle de l'oxygénation membranaire extra-corporelle (ECMO)

Parmi les traitements de la dysfonction précoce (hémodilution, IABP (*Intra Aortic Balloon Pump*), oxyde nitrique, assistance ventriculaire), l'oxygénation extracorporelle donne de bons résultats, comme le montre une revue rétrospective portant sur 204 transplantés cardiaques (Chou et coll., 2006). Cette méthode a l'avantage d'être facilement utilisable et moins coûteuse, comparée notamment à l'assistance ventriculaire.

Rejet aigu

L'ischémie/reperfusion contribue directement au développement du rejet aigu puisqu'elle est capable d'activer la réponse immunitaire par l'effet des espèces réactives de l'oxygène et de l'oxyde nitrique notamment, sur l'immunité innée.

Lésions chroniques

La dysfonction de la cellule endothéliale est centrale dans la pathogenèse de l'ischémie/reperfusion et dans l'induction de l'athérosclérose du greffon. Les lésions chroniques résultent de l'interaction de facteurs immunologiques avec les dommages liés à l'ischémie. Les radicaux libres produits par l'I/R jouent un rôle important dans l'étiopathogenèse des lésions chroniques par leur effet sur l'induction de l'immunité innée, sur l'endothélium et sur la peroxydation des lipides membranaires (Weis et Cooke, 2003 ; Iwanaga et coll., 2007 ; Miller, 2007). La mort encéphalique avec la libération des cathécolamines endogènes a également un rôle important.

Indépendamment des dommages propres à l'ischémie/reperfusion, les conséquences post-transplantation sont également liées au temps réduit de l'ischémie ne permettant pas de réaliser un typage du tissu. L'amélioration des techniques de préservation et l'allongement du temps d'ischémie permettraient d'améliorer la compatibilité HLA entre donneur et receveur et de diminuer de ce fait la réponse immunitaire.

Régénération post-ischémique, inflammation

L'importance des processus de régénération pour la performance à long terme du greffon est maintenant reconnue, or il existe un équilibre entre les phénomènes d'inflammation et de régénération (Bingaman et coll., 2000). Les cytokines jouant un rôle dans l'inflammation sont aussi impliquées dans la régénération (Dotson et coll., 2004). De même, la mobilisation des cellules souches est impliquée dans la régénération. Ces interactions doivent être prises en compte dans le traitement de l'ischémie/reperfusion.

En conclusion, les observations issues de la littérature récente renforcent l'importance de l'ischémie/reperfusion en transplantation cardiaque mais montrent aussi sa complexité et mettent en lumière de nouvelles voies et mécanismes à étudier ainsi que de nouvelles stratégies à développer. La reconnaissance de l'impact de l'ischémie/reperfusion sur la dysfonction précoce et la vasculopathie du greffon cardiaque met la préservation au centre de la transplantation cardiaque. De nouveaux concepts susceptibles de faire progresser les méthodes de préservation des greffons cardiaques, tels que l'importance de la sauvegarde des cellules endothéliales à côté de celle des myocytes cardiaques, ont émergé. Les travaux expérimentaux suggèrent que la période de préservation des greffons cardiaques pourrait être étendue au-delà de 6 h avec l'amélioration des solutions utilisées en perfusion statique. Cependant, la perfusion continue normothermique ou hypothermique, déjà utilisée pour le rein, représente maintenant pour le cœur un moyen envisagé pour allonger la période de préservation. Elle pourrait également être plus adaptée pour la préservation des greffons à critères élargis. Les mécanismes de préconditionnement et postconditionnement sont bien documentés dans le cas du cœur et constituent une ouverture intéressante pour la préservation de cet organe. Enfin, comme pour les autres organes les nouveaux développements mettant en œuvre le transfert de gènes, la réduction de l'immunogénicité du greffon et la réparation tissulaire sont à explorer plus avant.

BIBLIOGRAPHIE

AHARINEJAD S, SCHÄFER R, KRENN K, ZUCKERMANN A, SCHNEIDER B, et coll. Donor myocardial HIF-1 alpha is an independent predictor of cardiac allograft dysfunction: a 7-year prospective exploratory study. *Am J Transplant* 2007, **7** : 2012-2019

AMBROS JT, HERRERO-FRESNEDA I, BORAU OG, BOIRA JM. Ischemic preconditioning in solid organ transplantation: from experimental to clinics. *Transpl Int* 2007, **20** : 219-229

AMIR G, RUBINSKY B, BASHEER SY, HOROWITZ L, JONATHAN L, et coll. Improved viability and reduced apoptosis in sub-zero 21-hour preservation of transplanted rat hearts using anti-freeze proteins. *J Heart Lung Transplant* 2005, **24** : 1915-1929

BAXTER K, HOWDEN BO, JABLONSKI P. Heart preservation with Celsior solution improved by the addition of nitroglycerine. *Transplantation* 2001, **71** : 1380-1384

BERNARD M, CAUS T, SCIACKY M, LAN C, COZZONE PJ. Optimized cardiac graft preservation: a comparative experimental study using P-31 magnetic resonance spectroscopy and biochemical analyses. *J Heart Lung Transplant* 1999, **18** : 572-581

BINGAMAN AW, HA J, WAITZE SY, DHURAM MM, CHO HR. Vigorous allograft rejection in the absence of danger. *J Immunol* 2000, **164** : 3065-3071

CAUS T, KOBER F, MOULY-BANDINI A, RIBERI A, METRAS DR, et coll. 31P MRS of heart grafts provides metabolic markers of early dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, **28** : 576-580

CHIEN S, ZHANG F, NIU W, EHRINGER W, CHIANG B, et coll. Fructose-1,6-diphosphate and a glucose-free solution enhances functional recovery in hypothermic heart preservation. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** : 277-285

CHOU NK, CHI NH, KO WJ, YU HY, HUANG SC, et coll. Extracorporeal membrane oxygenation for perioperative cardiac allograft failure. *Asaio J* 2006, **52** : 100-103

COLLINS MJ, OZEKI T, ZHUO J, GU J, GULLAPALLI R, et coll. Use of diffusion tensor imaging to predict myocardial viability after warm global ischemia: possible avenue for use of non-beating donor hearts. *J Heart Lung Transplant* 2007, **26** : 376-383

CROPPER JR, HICKS M, RYAN JB, MACDONALD PS. Enhanced cardioprotection of the rat heart during hypothermic storage with combined Na⁺ - H⁺ exchange inhibition and ATP-dependent potassium channel activation. *J Heart Lung Transplant* 2003a, **22** : 1245-1253

CROPPER JR, HICKS M, RYAN JB, MACDONALD PS. Cardioprotection by cariporide after prolonged hypothermic storage of the isolated working rat heart. *J Heart Lung Transplant* 2003b, **22** : 929-936

DAVANI EY, BRUMME Z, SINGHERA GK, COTE HC, HARRIGAN PR, et coll. Insulin-like growth factor-1 protects ischemic murine myocardium from ischemia/reperfusion associated injury. *Crit Care* 2003, **7** : R176-R183

DEMMY TL, BIDDLE JS, BENNETT LE, WALLS JT, SCHMALTZ RA, et coll. Organ preservation solutions in heart transplantation-patterns of usage and related survival. *Transplantation* 1997, **63** : 262-269

DESROIS M, SCIACKY M, LAN C, COZZONE PJ, BERNARD M. Metabolic and functional effects of low-potassium cardioplegic solutions for long-term heart preservation. *Magma* 1999, **8** : 77-82

DESROIS M, CAUS T, BELLES PM, DALMASSO C, LAN C, et coll. Nitric oxide pathway after long-term cold storage and reperfusion in a heterotopic rat heart transplantation model. *Transplant Proc* 2005, **37** : 4553-4555

DESROIS M, CAUS T, BELLES PM, DALMASSO C, LAN C, et coll. Limitation of myocardial and endothelial injury of the rat heart graft after preservation with Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMB) solution. *Transpl Int* 2008, **21** : 276-283

DIODATO MD JR, SHAH NR, PRASAD SM, RACEN EL, MIZUTANI S, et coll. Progress towards a more physiologic approach to donor heart preservation: the advantages of hyperpolarized arrest. *J Heart Lung Transplant* 2005, **24** : 1362-1368

DOTSON V, HORAK K, ALWARDT C, LARSON DI. Relationship of aging and cardiac IL10. *J Extra Corpor Technol* 2004, **36** : 197-201

FERRERA R, BOPASSA JC, ANGOULVANT D, OVIZE M. Post-conditioning protects from cardioplegia and cold ischemia via inhibition of mitochondrial permeability transition pore. *J Heart Lung Transplantation* 2007, **6** : 604-609

FIORDALISO F, CHIMENTI S, STASZEWSKY L, BAI A, CARLO E, et coll. A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, **102** : 2046-2051

FITTON TP, BARREIRO CJ, BONDE PN, WEI C, GAGE F, et coll. Attenuation of DNA damage in canine hearts preserved by continuous hypothermic perfusion. *Ann Thorac Surg* 2005, **80** : 1812-1820

GATEAU-ROESCH O, ARGAUD L, OVIZE M. Mitochondrial permeability transition pore and post-conditioning. *Cardiovasc Res* 2006, **70** : 264-273

GOMEZ L, PAILLARD M, THIBAUT H, DERUMEAUX G, OVIZE M. Inhibition of GSK3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion. *Circulation* 2008, **117** : 2761-2768. Epub 2008 May 19

GRAUHAN O, SINIAWSKI H, DANDEL M, LEHMKUHL H, KNOSALLA C, et coll. Coronary atherosclerosis of the donor heart--impact on early graft failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, **32** : 634-638

GRUNENFELDER J, MINIATI DN, MURATA S, FALK V, HOYT EG, et coll. Upregulation of Bcl-2 through caspase-3 inhibition ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat cardiac allografts. *Circulation* 2001, **104** : I202-I206

HASEGAWA Y, SUZUKI M, OHTAKI A, TAKAHASHI T, SATO Y, et coll. The effect of short-term coronary perfusion using oxygenated diluted blood following cold storage for long-term heart preservation. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000, **41** : 363-370

HICKS M, HING A, GAO L, RYAN J, MACDONALD PS. Organ preservation. *Methods Mol Biol* 2006, **333** : 331-374

HIROTA M, ISHINO K, FUKUMASU I, YOSHIDA K, MOHRI S, et coll. Prediction of functional recovery of 60-minute warm ischemic hearts from asphyxiated canine non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2006, **25** : 339-344

HOENICKE EM, DAMIANO RJ JR. Superior 12-hour heart preservation with pinacidil hyperpolarizing solution compared to University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant* 2001, **20** : 1106-1114

HOENICKE EM, PETERSEIM DS, DUCKO CT, SUN X, DAMIANO RJ. Donor heart preservation with the potassium channel opener pinacidil: comparison with University of Wisconsin and St. Thomas' solution. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** : 286-297

HUANG J, NAKAMURA K, ITO Y, UZUKA T, MORIKAWA M, et coll. Bcl-xL gene transfer inhibits Bax translocation and prolongs cardiac cold preservation time in rats. *Circulation* 2005, **112** : 76-83

IWANAGA K, HASEGAWA T, HULTQUIST DE, HARADA H, YOSHIKAWA Y, et coll. Riboflavin- mediated reduction of oxidant injury, rejection and vasculopathy after cardiac allotransplantation. *Transplantation* 2007, **83** : 747-753

JASSEM W, FUGGLE SV, RELA M, KOO DD, HEATON ND. The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 2002, **73** : 493-499

JAYAKUMAR J, SUZUKI K, SAMMUT IA, SMOLENSKI RT, KHAN M, et coll. Heat shock protein 70 gene transfection protects mitochondrial and ventricular function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2001, **104** : I303-I307

JOYEUX-FAURE M, ARNAUD C, GODIN-RIBUOT D, RIBUOT C. Heat stress preconditioning and delayed myocardial protection: what is new? *Cardiovasc Res* 2003, **60** : 469-477

KAJIHARA N, MORITA S, TANOUE Y, BOKU N, ETO M, et coll. The UW solution has greater potential for longer preservation periods than the Celsior solution: comparative study for ventricular and coronary endothelial function after 24-h heart preservation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, **29** : 784-789

KAMODA Y, FUJINO Y, TANIOKA Y, SAKAI T, KURODA Y. Ischemically damaged heart after preservation by the cavitory two-layer method as a possible donor in rat heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007, **26** : 1320-1325

KOIKE N, TAKEYOSHI I, OHKI S, TOKUMINE M, MORISHITA Y. The comparison of mitogen-activated protein kinases that become activated within the left ventricular and right atrial tissues following heart transplantation in canine model. *J Invest Surg* 2007, **20** : 105-111

KOTANI Y, ISHINO K, OSAKI S, HONJO O, SUEZAWA T, et coll. Efficacy of MCI-186, a free-radical scavenger and antioxidant, for resuscitation of nonbeating donor hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, **133** : 1626-1632

KUHN-REGNIER F, BLOCH W, TSIMPOULIS I, REISMANN M, DAGKTEKIN O, et coll. Coronary oxygen persufflation for heart preservation in pigs: analyses of endothelium and myocytes. *Transplantation* 2004, **77** : 28-35

KUZNETSOV AV, SCHNEEBERGER S, SEILER R, BRANDACHER G, MARK W, et coll. Mitochondrial defects and heterogeneous cytochrome c release after cardiac cold ischemia and reperfusion. *Am J Physiol* 2004, **286** : H1633-H1641

KUZUYA T, HOSHIDA S, YAMASHITA N, FUJI H, OE H, et coll. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 1993, **72** : 1293-1299

LAND WG. The role of postischemic reperfusion injury and other nonantigen-dependent inflammatory pathways in transplantation. *Transplantation* 2005, **79** : 505-514

LAUZIER B, SICARD P, BOUCHOT O, DELEMASURE S, MENETRIER F, et coll. After four hours of cold ischemia and cardioplegic protocol, the heart can still be rescued with postconditioning. *Transplantation* 2007, **84** : 1474-1482

LOPEZ-NEBLINA F, TOLEDO AH, TOLEDO-PEREYRA LH. Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion. *J Invest Surg* 2005, **18** : 335-350

MARASCO SF, ESMORE DS, NEGRI J, ROWLAND M, NEWCOMB A, et coll. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant* 2005, **24** : 2037-2042

MELDRUM DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998, **274** : R577-R595

MICHEL P, HADOUR G, RODRIGUEZ C, CHIARI P, FERRERA R. Evaluation of a new preservative solution for cardiac graft during hypothermia. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** : 1089-1097

MICHEL P, VIAL R, RODRIGUEZ C, FERRERA R. A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. *J Heart Lung Transplant* 2002, **21** : 1030-1039

MILLER LW. Coronary microvasculopathy after heart transplantation: a new marker to guide future trials. *Circulation* 2007, **116** : 1224-1225

MOHARA J, OSHIMA K, TSUTSUMI H, TAKEYOSHI I, MATSUMOTO K, et coll. FK409 ameliorates ischemia-reperfusion injury in heart transplantation following 12-hour cold preservation. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** : 694-700

MURRY CE, JENNINGS RB, REIMER KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986, **74** : 1124-1136

MUSAMEH MD, GREEN CJ, MANN BE, FULLER BJ, MOTTERLINI R. Improved myocardial function after cold storage with preservation solution supplemented with a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3). *J Heart Lung Transplant* 2007, **26** : 1192-1198

NAMEKI T, TAKEYOSHI I, OSHIMA K, KOBAYASHI K, SATO H, et coll. A comparative study of long-term heart preservation using 12-h continuous coronary perfusion versus 1-h coronary perfusion following 11-h simple immersion. *J Surg Res* 2006, **135** : 107-112

NELSON SK, BOSE S, RIZEQ M, MC CORD JM. Oxidative stress in organ preservation: a multifaceted approach to cardioplegia. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2005, **59** : 149-157

OSAKI S, ISHINO K, KOTANI Y, HONJO O, SUEZAWA T, et coll. Resuscitation of non-beating donor hearts using continuous myocardial perfusion: the importance of controlled initial reperfusion. *Ann Thorac Surg* 2006, **81** : 2167-2171

OSHIMA K, TAKEYOSHI I, MOHARA J, TSUTSUMI H, ISHIKAWA S, et coll. Long-term preservation using a new apparatus combined with suppression of pro-inflammatory cytokines improves donor heart function after transplantation in a canine model. *J Heart Lung Transplant* 2005, **24** : 602-608

PERRAULT LP, NICKNER C, DESJARDINS N, DUMONT E, THAI P, et coll. Improved preservation of coronary endothelial function with Celsior compared with blood and crystalloid solutions in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001, **20** : 549-558

PIOT C, CROISILLE P, STAAT P, THIBAUT H, RIOUFOL G, et coll. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008, **359** : 473-481

POTAPOV EV, WAGNER FD, LOEBE M, IVANITSKAIA EA, MÜLLER C, et coll. Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. *Int J Cardiol* 2003, **92** : 163-167

PRATSCHKE J, TULLIUS SG, NEUHAUS P. Brain death associated ischemia/reperfusion injury. *Ann Transplant* 2004, **9** : 78-80

RAO V, FEINDEL CM, COHEN G, BORGER MA, ROSS HJ, et coll. Effects of metabolic stimulation on cardiac allograft recovery. *Ann Thorac Surg* 2001, **71** : 219-225

REMADI JP, BARON O, ROUSSEL JC, AL HABASH O, TREILHAUD M, et coll. Myocardial preservation using Celsior solution in cardiac transplantation: early results and 5-year follow-up of a multicenter prospective study of 70 cardiac transplantations. *Ann Thorac Surg* 2002, **73** : 1495-1499

RYAN JB, WILSON MK, HICKS M, NICHOLSON A, KESTEVEN SH, et coll. A brain dead donor model of porcine orthotopic cardiac transplantation for assessment of cardiac allograft preservation. *Heart Lung Circ* 2000, **9** : 78-81

SCARABELLI TM, PASINI E, FERRARI G, FERRARI M, STEPHANOU A, et coll. Warm blood cardioplegic arrest induces mitochondrial-mediated cardiomyocyte apoptosis associated with increased urocortin expression in viable cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004, **128** : 364-371

SCHEULE AM, JOST D, BEIERLEIN W, ZURAKOWSKI D, HAAS J, et coll. Sodium-hydrogen inhibitor cariporide (HOE 642) improves in situ protection of hearts from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant* 2003, **22** : 1335-1342

SIRACUSANO L, GIRASOLE V, ALVARO S, CHIAVARINO ND. Myocardial preconditioning and cardioprotection by volatile anaesthetics. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006, **7** : 86-95

TARZAMI ST, MIAO W, MANI K, LOPEZ L, FACTOR SM, et coll. Opposing effects mediated by the chemokine receptor CXCR2 on myocardial ischemia-reperfusion injury: recruitment of potentially damaging neutrophils and direct myocardial protection. *Circulation* 2003, **108** : 2387-2392

TAYLOR DO, EDWARDS LB, BOUCEK MM, TRULOCK EP, KECK BM, et coll. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004, **23** : 796-803

THIBAUT H, PIOT C, STAAT P, BONTEMPS L, SPORTOUCH C, et coll. Long term benefit of post-conditionning. *Circulation* 2008, **117** : 1037-1044

WARNECKE G, SCHULZE B, HAGL C, HAVERICH A, KLIMA U. Improved right heart function after myocardial preservation with 2,3-butanedione 2-monoxime in a porcine model of allogenic heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, **123** : 81-88

WEIS M, COOKE JP. Cardiac allograft vasculopathy and dysregulation of the NO synthase pathway *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, **23** : 567-575

WILDHIRT SM, WEIS M, SCHULZE C, CONRAD N, RIEDER G, et coll. Effects of Celsior and University of Wisconsin preservation solutions on hemodynamics and endothelial function after cardiac transplantation in humans: a single-center, prospective, randomized trial. *Transpl Int* 2000, **13** (suppl 1) : S203-S211

YANG Q, ZHANG RZ, YIM AP, HE GW. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution maximally preserves endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated function during heart preservation: comparison with University of Wisconsin solution. *J Heart Lung Transplant* 2004, **23** : 352-359

ZHAO JL, YANG YJ, CUI CJ, YOU SJ, GAO RL. Pretreatment with simvastatin reduces myocardial no-reflow by opening mitochondrial K(ATP) channel. *Br J Pharmacol* 2006, **149** : 243-249

ZHAO ZQ, CORVERA JS, HALKOS ME, KERENDI F, WANG NP, et coll. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, **285** : H579-H588