



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023 - 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Hypothermie ou perfusion ex-vivo normothermique d'organe : expérience
lilloise en transplantation cardiaque**

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2024 à 18 heures
au Pôle Formation

par Augustin DUIGOU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André VINCENTELLI

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Julien GUIHAIRE

Madame le Docteur Delphine DEBLAUWE

Madame le Docteur Céline GOEMINNE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Natacha ROUSSE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Conflit(s) d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt lié directement ou indirectement au sujet développé dans ce manuscrit.

Résumé

Contexte : La préservation statique hypothermique par VitalPack® est la technique de référence pour préserver les organes avant transplantation (conventional cold storage : CCS). Le temps d'ischémie associée à cette technique peut être responsable de lésions d'organe irréversibles et d'une augmentation du risque de défaillance primaire de greffon (DPG). D'autres alternatives de préservation existent comme la technique innovante de perfusion normothermique ex-vivo par l'Organ Care System® (OCS®). Nous disposons de cette technique depuis 2019.

Méthodes : Nous avons recueilli les données concernant les 226 transplantations cardiaques réalisées dans notre centre entre janvier 2014 et décembre 2023. 2 périodes ont été définies : période 0 (avant 2019 : CCS seule) et période 1 (depuis 2019 : CCS et OCS®). Notre objectif principal a été de démontrer que les survies précoces (30 jours, 90 jours et 1 an), n'étaient pas différentes selon la période (groupes période 0 / période 1) et selon la technique de préservation (groupes CCS / OCS®). Nous avons cherché à identifier les facteurs de risque de DPG sévère et de décès précoce.

Résultats : 110 patients ont été transplantés pendant la période 0, et 116 pendant la période 1 (dont 32 dans le groupe OCS®). Nous n'avons pas identifié de différence significative sur les taux de survie à un an en fonction de la période (86,4% vs 75,8%, $p = 0,07$, période 0 vs 1) ou de la technique de préservation (78,4% vs 68,7%, $p = 0,32$, CCS période 1 vs OCS®), malgré des durées de conservation « out-of-body » plus longues dans le groupe OCS® ($p < 0,0001$) et une proportion de patients redux plus importante. Le taux de DPG (défaillance primaire de greffon) sévère a été de 18%, sans différence significative entre les groupes. Les facteurs de risque de DPG sévère identifiés sont le diabète chez le receveur (OR = 3,7 ; $p = 0,005$), une ECLS préopératoire (OR = 2,9 ; $p = 0,005$) et un ratio PHM (masse cardiaque prédictive) $< 0,75$ (OR = 3,0 ; $p = 0,026$). Les facteurs de risque de décès à 90 jours sont l'insuffisance rénale sévère (OR = 4,5 ; $p = 0,004$) et la DPG sévère (OR = 6,8 ; $p < 0,0001$).

Conclusion : Dans notre expérience, il n'existe pas de différence de survie à 30 jours, 90 jours et 1 an selon le mode de préservation (CCS vs OCS®), malgré des durées « out-of-body » prolongées.

Table des matières

Liste des abréviations.....	6
I. INTRODUCTION	7
A. Transplantation cardiaque : état des lieux en France	7
B. Défaillance primaire de greffon.....	8
1. Généralités et définitions	8
2. Facteurs de risques de DPG et Score RADIAL	9
C. Conservation du greffon cardiaque.....	13
1. Préservation hypothermique (température non régulée/contrôlée), statique.....	13
2. Préservation hypothermique, dynamique à température régulée	14
3. Préservation hypothermique, à température régulée, statique	14
4. Préservation normothermique, dynamique, à cœur battant.....	14
D. Choix du greffon	16
II. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF	17
III. MATERIELS ET METHODES	18
A. Techniques chirurgicales	18
1. Prélèvement.....	18
2. Transplantation cardiaque	20
B. Recueil de données	21
C. Analyse statistique	22
IV. RESULTATS	23
A. Données démographiques.....	23
1. Données préopératoires du receveur	23
2. Données préopératoires du donneur	26
3. Mismatches Donneur / Receveur.....	28
4. Score RADIAL.....	29
B. Données per-opératoires et post-opératoires immédiates.....	31
1. Temps opératoires	31
2. Défaillance respiratoire, rénale et DPG sévère.....	33
3. Durées d'hospitalisation.....	34
C. Survies.....	35
1. Survies à 30 jours et 90 jours	35
2. Survie à 1 an.....	37
D. Facteurs de risque de DPG sévère et facteurs de risque de décès à 90 jours	39
1. Facteurs de risque de DPG sévère.....	39
2. Facteurs de risque de décès à 90 jours.....	41
V. DISCUSSION	43
A. Mortalité précoce et survie.....	43
B. Facteurs de risque de DPG sévère et de décès à 90 jours	44
C. Autres expériences avec l'Organ Care System® Heart (OCS® Heart), coûts de la procédure (moyens humains et matériels).....	46
D. Préservation par perfusion normothermique ou hypothermique ?	47
E. Perspectives : Maastricht 3 Cœur et Xénogreffe	48
F. Forces et limitations	49
VI. CONCLUSION.....	50
VII. ANNEXES	51
VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	55

Liste des abréviations

OCS® : Organ Care System®
CCS : Conventional cold storage
DPG : Défaillance primaire de greffon
DSG : Défaillance secondaire de greffon
ABM : Agence de Biomédecine
ISHLT : International Society for Heart and Lung Transplantation
ECLS : Extra-corporeal life support
ACD : Assistance de courte durée
ALD : Assistance de longue durée
LVAD : Left ventricular assist device
RVAD : Right ventricular assist device
BiVAD : Biventricular assist device
IABP : Intra-aortic balloon pump
VG : Ventricule gauche
VD : Ventricule droit
VCS : Veine cave supérieure
VCI : Veine cave inférieure
POD : Pression dans l'oreillette droite
ETO : Échographie trans-oesophagienne
VIS : Vasoactive inotropic score
UNOS : United Network for Organ Sharing
PHM : Predicted heart mass
DBD : Donation after Brain Death
DCD : Donation after Circulatory Death
ACC : Arrêt cardio-circulatoire
RVP : Résistances vasculaires pulmonaires
OR : Odd Ratio

I. INTRODUCTION

A. Transplantation cardiaque : état des lieux en France

Malgré le développement de l'assistance mécanique ventriculaire (mono ou bi-ventriculaire) de longue durée (« assistance longue durée » : ALD), la transplantation cardiaque reste aujourd'hui le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque avancée (1).

Depuis 2013, environ 430 patients sont transplantés cardiaques en France chaque année. Après une première transplantation cardiaque, les taux de survie sont estimés à 77%, 68%, 55% respectivement à 1, 5 et 10 ans. La médiane de survie est de 12 ans (2).

Les principales causes de décès après transplantation sont la défaillance primaire de greffon (DPG) à court terme (de 0 à 30 jours), les infections durant la première année, puis les processus néoplasiques, l'insuffisance rénale et l'athérome du greffon cardiaque à long terme d'après le rapport l'ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) (3) (Annexe : Figure S1).

Par ailleurs, on dénombre 67 décès en moyenne par an (soit 7% des inscrits) sur liste de transplantation cardiaque en France depuis 5 ans, faute de greffons disponible (2) (Annexe : Figure S2). De même, chaque année 1 patient sur 10 décède ou est sorti de liste pour aggravation de son état sur liste d'attente.

Si la transplantation est le traitement de choix, elle comporte ses limites : les complications précoces et tardives qui y sont associées ainsi que la pénurie relative de greffons (1 greffon pour 1,8 receveurs en 2022 (2) et même pour 1,9 receveurs en 2023 (4)).

B. Défaillance primaire de greffon

1. Généralités et définitions

La première cause de décès précoce (dans les 30 premiers jours suivant la transplantation cardiaque) est la défaillance primaire de greffon (DPG) (3).

Dans la littérature, les taux de DPG sévère varient entre 2 et 40% selon les pays, périodes et définitions de chacun (2,5–12).

En 2014, une définition de la DPG a été proposée par les sociétés savantes (33^{ème} conférence de consensus - International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT) (13).

Une échelle de sévérité a été établie, répondant à des critères hémodynamiques et échocardiographiques (*Annexe : Figure S3*).

Le diagnostic de défaillance primaire de greffon sévère est porté lorsque l'implantation d'une assistance mécanique (mono ou bi-ventriculaire : LVAD, Bi-VAD ou plus fréquemment ECLS) est nécessaire dans les 24h suivant la transplantation (à l'exclusion des cas de rejet hyper aigu, d'hypertension artérielle pulmonaire, ou de complication du geste chirurgical : on parle alors de la défaillance secondaire de greffon : DSG) (13).

En France, l'ABM a choisi d'étendre le diagnostic aux transplantés dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche est altérée ($FEVG < 30\%$) et aux transplantés décédés dans les 24h suivant l'intervention.

Le taux de DPG sévère recensé est élevé : 40,4% en 2022 (2) ; 39,1% en 2023 (4).

2. Facteurs de risques de DPG et Score RADIAL

Les principaux facteurs de risque de DPG identifiés dans les articles sont liés aux paramètres des donneurs et receveurs, à l'adéquation donneur/receveur et à la procédure (5–12,14–19).

Les facteurs les plus souvent identifiés sont :

- L'âge du donneur, une posologie élevée d'inotropes
- L'âge du receveur, un antécédent de chirurgie cardiaque (dont l'assistance par ALD), un support par ECLS, la dépendance aux inotropes
- Un ratio PHM défavorable (score prédictif de DPG et de mortalité à 1 an et 3 ans), un mismatch de sexe (en particulier greffon de sexe féminin pour receveur de sexe masculin), le statut CMV (en particulier donneur CMV positif pour un receveur CMV négatif)
- Une durée d'ischémie prolongée

Le tableau suivant rapporte les facteurs de risque identifiés par les différentes équipes.

Article	Nombre de patients	Pays	Définition de la DPG	Taux de DPG	Facteurs liés au donneur	Facteur liés au receveur	Interaction donneur receveur Ou Procédure
<i>Russo et al. 2010 (7)</i>	16 716	USA	Suites post opératoires défavorables conduisant au décès ou à une re-transplantation	2,5%	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Don multi-organes 	<ul style="list-style-type: none"> - Race américaine - Pathologies vasculaires - Transfusion - Bilirubinémie > 2 mg/dL - Étiologie congénitale - ACD ou ALD - ATCD chirurgie cardiaque - Ventilation mécanique - Hospitalisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Donneur femme pour receveur homme - CrossMatch positif - Temps ischémie < 1h - Temps ischémie > 2h
<i>Segovia et al. 2011 (6)</i>	621	Espagne	4 critères : dysfonction ventriculaire, paramètres hémodynamiques, dans les 24 heures, sans cause évidente	9% 6% (LVAD ou RVAD + IABP)	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 30 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 60 ans - Diabète - POD > 10 mmHg - Inotropes 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps ischémie > 240 min
<i>D'Alessandro et al. 2011 (17)</i>	402	France	Nécessité d'un soutien avec une ECLS dans la période postopératoire immédiate (< 48 heures)	23% (ECLS)	<ul style="list-style-type: none"> - Doses noradrénaline élevées - Traumatisme et AVC - FEVG < 55% - Don multi-organes (foie) 	<ul style="list-style-type: none"> - Age > 60 ans - ACD ou ALD 	<ul style="list-style-type: none"> - Temps d'ischémie - Mismatch de poids
<i>Marasco et al. 2012 (18)</i>	206	Australie	Hypotension (PAS <90 mm Hg), faible débit cardiaque (IC <2,0 l/min/m ²) et une pression du coin capillaire pulmonaire >20 mm Hg	28,2%	<ul style="list-style-type: none"> - Age 		<ul style="list-style-type: none"> - Temps d'ischémie

<i>Chen et al.</i> 2014 (19)	447	Taiwan	Fonction myocardique altérée en post-opératoire immédiat (< 24h)	36,2% 14% (ECLS)		<ul style="list-style-type: none"> - Hypoalbuminémie - POD élevée - Statut UNOS 1A - Inotropes - Ventilation mécanique - IABP - ECLS 	- Temps d'ischémie
<i>Nicoara et al.</i> 2018 (8)	325	USA	<ul style="list-style-type: none"> - Implantation assistance circulatoire mécanique - FEVG < 45% en ETO + implantation IABP ou VIS > 10 	31% 12% (LVAD ou ECLS)		<ul style="list-style-type: none"> - Race afro-américaine - Amiodarone préopératoire - POD 	- Temps d'ischémie
<i>Foroutan et al.</i> 2018 (9)	412	Canada	Consensus de l'ISHLT de 2014	17% Moyenne 3,6% Modérée 9,5% Sévère 3,9%		- LVAD	- Temps d'ischémie
<i>Singh et al.</i> 2019 (10)	450	Royaume-Uni	Consensus de l'ISHLT de 2014	36,2%	- Age	<ul style="list-style-type: none"> - Age - Diabète - ECLS / Bi-VAD / RVAD - ATCD de sternotomie 	<ul style="list-style-type: none"> - Donneur femme pour receveur homme - Temps d'implantation et de CEC
<i>Smith et al.</i> 2022 (11)	448	USA	Consensus de l'ISHLT de 2014	16,5% Moyenne 2,2% Modérée 1,1% Sévère 7,8%		- Transfusion CGR	- Temps d'ischémie
<i>Moayedi et al.</i> 2024 (5)	2746	USA Canada Europe	Consensus de l'ISHLT de 2014	Sévère 7,8%		<ul style="list-style-type: none"> - LVAD - Dialyse 	- Temps d'ischémie

Tableau 1 : Revue de la littérature concernant la DPG et ses facteurs de risque

Segovia et al. ont proposé le score RADIAL ayant pour objectif d'évaluer le risque de DPG (6). 6 variables indépendantes associées à une incidence plus élevée de la DPG ont été retrouvées : 4 concernant le receveur (âge > 60 ans, diabète, dépendance préopératoire aux inotropes, POD > 10 mmHg), 1 concernant le donneur (âge > 30 ans) et 1 variable en rapport avec la procédure (temps ischémique supérieur à 240 minutes).

Le score RADIAL est calculé en ajoutant 1 point lorsqu'une variable était présente et 0 lorsqu'elle était absente, pour un maximum de 6 et un minimum de 0.

Pour un score de 4 à 6 points, le risque de DPG est estimé à 44%.

C. Conservation du greffon cardiaque

Il existe 4 techniques différentes de conservation du greffon :

- 1 : Hypothermique statique, technique de référence (VitalPack®)
- 2 : Hypothermique, dynamique (perfusion ex-vivo), cœur arrêté (XVivo®)
- 3 : Hypothermique (température régulée), statique (SherpaPak®)
- 4 : Normothermique, dynamique (perfusion ex-vivo) (Organ Care System® Heart, OCS®)

1. Préservation hypothermique (température non régulée/contrôlée), statique

La préservation hypothermique statique à température non régulée (Conventional Cold Storage : CCS) est la plus répandue dans le monde. Elle reste aujourd'hui la technique de référence pour la préservation des greffons cardiaques (20).

Elle consiste à prélever le greffon, puis le placer dans un bocal rempli de solution de préservation froide (le type de solution varie selon les centres préleveurs) qui sera lui-même placé dans un contenant avec de la glace (VitalPack®).

Les objectifs sont donc d'arrêter le cœur à l'aide de la solution de cardioplégie et de le préserver dans le froid aux alentours de 4°C, afin de diminuer le métabolisme myocardique.

Cette préservation est jugée optimale si elle est inférieure à 4 heures (3). Au-delà de 6h, le greffon est exposé à d'importantes séquelles ischémiques (13).

Cette préservation présente plusieurs inconvénients : œdème cellulaire et extracellulaire, acidose intra-cellulaire, phénomènes d'ischémie-reperfusion importants, surcharge en calcium, ainsi que des lésions endothéliales (21).

En effet, il a été montré que des températures inférieures à 2°C augmentent le risque d'atteinte du greffon par le froid. Au contraire pour des températures supérieures à 12°C, l'activité cellulaire reprend, et en l'absence de métabolites, les cellules souffrent, ce qui entraîne des lésions hypoxiques irréversibles (22).

2. Préservation hypothermique, dynamique à température régulée

La perfusion hypothermique sur greffon cardiaque non battant a été développée par la société suédoise XVivo Perfusion AB®.

Le principe de base est la perfusion continue dans l'aorte, d'une solution de cardioplégie froide (à 8°C). La canule injecte la solution dans l'aorte et maintient le greffon à la verticale dans un réservoir contenant une solution de préservation. Le cœur reste au repos (cœur arrêté) (23).

3. Préservation hypothermique, à température régulée, statique

Ce mode de préservation est représenté par la machine SherpaPak® de chez Paragonix®.

Elle s'inspire grandement de la technique référence de préservation du greffon cardiaque puisqu'elle aussi est une préservation hypothermique et statique (22).

Elle permet le monitoring de la température en temps réel (23).

L'objectif de ce dispositif consiste à optimiser la technique de référence de conservation du greffon cardiaque, par le maintien de la température (entre 4 et 8°C).

4. Préservation normothermique, dynamique, à cœur battant

La perfusion ex-vivo normothermique à cœur battant repose sur le modèle de Langendorff, méthode du cœur isolé perfusé (24), qui désigne le fait de canuler l'aorte afin de perfuser les artères coronaires de manière antérograde. La préservation par le module « Organ Care System® (OCS®) », de la société Transmedics® utilise cette technique de perfusion.

Il est le premier système alternatif à avoir été validé en pratique clinique (25,26).

Grâce à l'OCS Heart®, on se rapproche au plus près de l'état physiologique d'un cœur in-vivo (normothermie, cœur battant), auquel on apporte les métabolites nécessaires à son fonctionnement.

Cette méthode a pour but de s'affranchir de la période d'ischémie froide, et probablement d'autoriser :

- Le prélèvement de greffons provenant de donneurs plus âgés (plus sensibles à la durée d'ischémie [*Annexe : Figure S4*])(27),
- Le prélèvement de greffons géographiquement plus éloignés (distance site de prélèvement – site de transplantation élevée, ce qui augmente la durée d'ischémie),
- Des transplantations plus complexes, notamment en cas d'antécédent de chirurgie cardiaque) (27,28).

Cette technique de préservation permet également une évaluation métabolique du greffon grâce au monitoring des lactates, tout comme le contrôle des différents paramètres de débits et de pressions (*Annexe : Figure S5*) (23).

D. Choix du greffon

En France, un greffon est proposé à un receveur, après calcul du « Score cœur » (29).

Ce score existe depuis 2018 et prend en compte la gravité du receveur.

Il incombe à l'équipe locale de transplantation de valider (ou non) la qualité du greffon et son adéquation optimale avec le receveur.

En dehors des compatibilités anti-HLA et sur le groupe sanguin, les principaux critères de qualité identifiés par l'ISHLT sont (30,31) :

- l'âge du donneur (au mieux < 45 ans, mais l'âge des donneurs est en augmentation en Europe [*Annexe : Figure S6*] ou > 45 ans avec coronarographie normale),
- l'absence d'hypertrophie ventriculaire gauche,
- une durée d'ischémie totale prévisible limitée (< 4h pour un donneur âgé de plus de 45 ans),
- un statut hémodynamique stable (si possible noradrénaline < 0,1 µg/kg/min)
- l'adéquation morphométrique donneur - receveur (poids, taille et rapport de masse myocardique prédictive donneur/receveur ou PHM : Predicted Heart Mass).

La pénurie de greffons impose parfois d'accepter des greffons qui ne répondent pas strictement à ces critères.

Le concept de « greffon marginal » a été proposé par plusieurs équipes (32), mais aucune définition communément admise n'existe actuellement.

D'après notre expérience passée, nous nous rapprochons des critères proposés par Dang Van et al. (23) et nous considérons qu'un greffon est marginal lorsque l'un des critères suivants existe :

- Greffon > 60 ans (ou > 45 ans chez l'homme ou > 55 ans chez la femme sans coronarographie disponible)
- Noradrénaline > 0.6 mg/kg/min (soit l'équivalent de 2,5 mg/h pour un patient de 70 kilogrammes)
- Arrêt cardio-circulatoire > 20 minutes
- PHM (Predicted Heart Mass) ratio < 0,75
- FEVG < 40%

II. PROBLEMATIQUE ET OBJECTIF

L'augmentation du pool de greffons cardiaques est un enjeu majeur, à condition de maintenir des taux de survie précoce (à 30 jours) et intermédiaire (90 jours et 1 an) satisfaisants.

Depuis 2019, nous avons accès dans notre centre à la technique de perfusion normothermique ex-vivo à cœur battant (OCS[®] de Transmedics[®]). Nous privilégions cette technique pour les receveurs dont le temps d'ischémie totale présumé sera prolongé (> 240 minutes), souvent en raison d'un antécédent de chirurgie cardiaque chez le receveur ou d'un lieu de prélèvement éloigné.

Notre objectif principal a été de vérifier le maintien du taux de survie à court et moyen terme (30 jours, 90 jours et 1 an) :

- Quelle que soit la période : période 0 (2014 - 2018 sans accès à l'OCS[®]) et période 1 (2019 - 2023 avec accès à l'OCS[®]).
- Quelle que soit le mode de préservation : CCS versus OCS[®]

Notre objectif secondaire a été de vérifier que le choix d'une conservation du greffon par perfusion ex-vivo normothermique par l'OCS[®] (groupe OCS[®]), malgré des durées de préservation prolongées, n'était pas associé à une augmentation du taux de DPG sévère, ou à une moins bonne survie à 90 jours comparée au choix d'une conservation conventionnelle (groupe CCS).

III. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte incluant de manière consécutive tous les patients transplantés cardiaque du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2023 dans le service de chirurgie cardiaque du CHRU de Lille, sans critère d'exclusion.

A. Techniques chirurgicales

1. Prélèvement

Le prélèvement du greffon (cardiectomie) est réalisé après dissection de l'ensemble des vaisseaux, héparinisation, clampage aortique, cardioplégie (Custodiol ou Celsior), décharge ventriculaire droite et gauche.

- 1) Groupe CCS : le greffon est conservé dans un bocal contenant une solution de préservation froide (Custodiol ou Celsior) et le bocal est placé dans le VitalPack® avec de la glace.

On parle d'ischémie froide pendant la durée de transport dans le VitalPack®, et d'ischémie chaude pendant la procédure de prélèvement et la procédure de transplantation. L'ischémie totale pour un greffon est égale à la somme des ischémies froide et chaude.

- 2) Groupe OCS® : le greffon est placé dans le système selon les modalités suivantes (schéma simple) (33) :
 - Fixation d'une canule d'injection (sang chaud et nutriments) dans l'aorte
 - Fixation d'une canule de décharge VD dans l'artère pulmonaire
 - Suture VCS et VCI
 - Décharge VG par une canule simple glissée dans le VG au travers l'orifice mitral.
 - L'amorce du système de perfusion est assurée par un prélèvement de sang du donneur dans l'oreillette droite (1500 ml) (34), réalisé avant l'explantation du cœur.
 - Mise en place d'électrodes myocardiques

L'ischémie chaude répond aux mêmes définitions que dans le groupe CCS.

En revanche, la période de transport se définit comme une durée de perfusion normothermique ex-vivo.

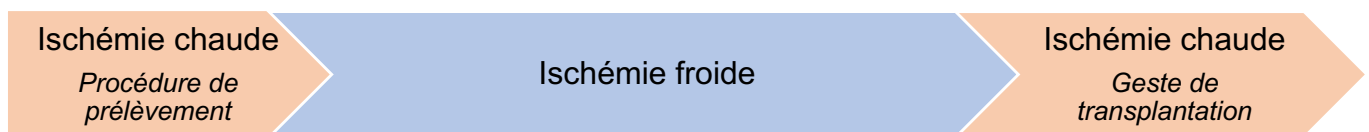
Dans le cas de la préservation CCS (VitalPack®), la somme des durées d'ischémie froide et chaude correspond à l'ischémie totale, qui correspond aussi à une durée « ex-vivo » ou « Out-of-body ».

Dans le cas de la préservation par OCS®, la somme des durées d'ischémie chaude correspond à l'ischémie totale.

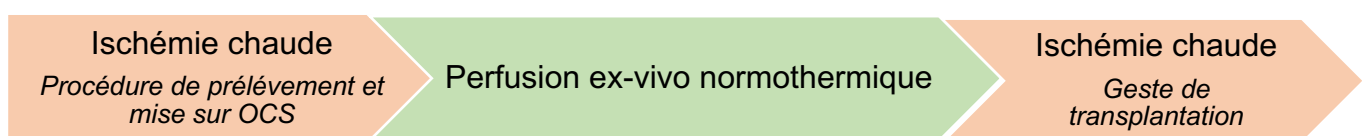
Cette ischémie totale associée à la durée perfusion normothermique correspond à la durée totale « ex-vivo », définie dans les études comme la durée « Out-of-body » (26,35).

Schéma 1 : Définitions des temps d'ischémie selon le mode de préservation

Préservation CCS



Préservation OCS®



Les durées « Out-of-body » sont souvent plus longues lorsqu'une préservation du greffon est effectuée au moyen de l'OCS® :

- La première durée d'ischémie chaude comprend non seulement le temps de prélèvement du greffon, mais aussi le temps de mise sur OCS®.
- La durée de perfusion ex-vivo est dépendante du temps de trajet et de la difficulté de cardiectomie du receveur.
- La seconde durée d'ischémie chaude dépend de la difficulté du geste de transplantation (souvent plus longue, puisque nous privilégions la préservation par OCS® pour les receveurs redux pour qui il faut parfois réaliser des gestes de reconstruction).

2. Transplantation cardiaque

Une nouvelle cardioplégie est réalisée à l'arrivée du greffon sur site de transplantation avant le début de la procédure d'implantation.

La transplantation est effectuée selon la technique bi-cavale de Dreyfus ou Wythenshaw (36). Pendant ce geste, le greffon n'est plus perfusé ou en hypothermie, et cette période correspond au deuxième temps d'ischémie chaude jusqu'au déclampage aortique chez le receveur (Schéma 1).

B. Recueil de données

Les données préopératoires (population donneurs – receveurs), peropératoires (temps d'ischémie froide, temps de perfusion ex-vivo, temps d'ischémie chaude, de CEC, d'« Out-of-body ») et postopératoires (survenue d'un décès, d'une DPG sévère, durée d'intubation, survie) ont été recueillies à partir des dossiers médicaux informatisés.

Certaines données antérieures au 1^{er} janvier 2019, n'ont pas pu être colligées (dossiers incomplets).

Les données en rapport avec les patients transplantés du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018 seront attribuées à une période dite « période 0 ».

La « période 1 » concernera les patients transplantés entre le 1^{er} janvier 2019 et le 31 décembre 2023.

La scission des 2 périodes est en adéquation avec l'acquisition de la plateforme OCS® en 2019.

Dans notre centre, le suivi des patients est assuré par une équipe dédiée au sein de l'UTAC (Unité de Transplantation et Assistance Circulatoire, dirigée par le Dr Goeminne).

La procédure de validation de l'étude auprès du Comité d'Éthique de la Recherche Clinique de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire est toujours en cours d'examen au moment de la publication de cette thèse.

Le recueil des données a été clôturé le 20 août 2024.

C. Analyse statistique

Les variables continues sont présentées sous forme de médiane et interquartiles ranges (IQR). Les variables discrètes sont présentées sous forme de totaux (pourcentages).

Les populations ont été comparées à l'aide de tests de Student, après avoir vérifié l'égalité des variances, tandis que les variables discrètes ont été comparées par un test du Khi-2 ou un test exact de Fisher lorsque les effectifs étaient trop faibles.

Les courbes de survie ont été obtenues au moyen du modèle de Kaplan Meier et comparées par un test du Logrank.

Les facteurs de risque ont été recherchés par régression logistique univariée, avec vérification de l'hypothèse de log linéarité pour les variables continues. Lorsque l'hypothèse de log linéarité n'était pas vérifiée, nous avons cherché à transformer la variable en variable discrète après analyse des résidus de Pearson.

Nous avons ensuite réalisé une analyse de régression logistique multivariée, descendante, en conservant les facteurs identifiés avec un $p < 0,2$ en analyse univariée.

IV. RESULTATS

A. Données démographiques

1. Données préopératoires du receveur

Tableau 2 : Caractéristiques des receveurs

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Age	49 (34–59)	49 (41–59)	0,46	48 (41–59)	50 (43–58)	0,59
Age > 60 ans (Score RADIAL)	26 (24%)	26 (22%)	0,82	19 (23%)	7 (22%)	0,89
Sexe masculin	79 (72%)	81 (74%)	0,74	56 (67%)	25 (78%)	0,23
IMC (kg/m ²) > 30*	25 (23%)	29 (25%)	0,84	20 (24%)	9 (28%)	0,96
*2 données manquantes						
Insuffisance rénale chronique (Clairance <30ml/min ou dialyse**)	5 (5%)	17 (15%)	0,01	15 (18%)	2 (6%)	0,15
**1 donnée manquante						
Tabagisme	65 (59%)	51 (44%)	0,09	29 (35%)	22 (69%)	1,00
Diabète (insulino- dépendant ou non)	8 (7%)	18 (16%)	0,05	13 (15%)	5 (16%)	0,98
Groupe sanguin O	46 (42%)	44 (38%)	0,55	32 (38%)	12 (37%)	0,95
Score cœur***	--	801,6 (475 – 900)	--	776,6 (500 – 900)	875,5 (448 – 900)	0,33
*** depuis 2018						
NT-pro-BNP	5000,5 (2007,5 – 8930,5)	3150 (1078 – 7600)	0,79	3854 (1584 – 8041)	1284,5 (670 – 4815)	0,61
Données manquantes	32 (29%)	3 (3%)		1 (1%)	2 (6%)	
RVP	1,95 (1,4-2,7)	1,8 (1,3-2,5)	0,72	1,9 (1,4-2,7)	1,6 (1,1-2,2)	0,96
RVP > 4	3 (3%)	2 (2%)	0,66	2 (2%)	0 (0%)	1,0
Étiologie insuffisance cardiaque terminale						
CMD	49 (44%)	50 (43%)	0,83	36 (42%)	14 (44%)	0,93
CMI	29 (26%)	32 (28%)	0,84	21 (25%)	11 (34%)	0,31
Autres	32 (29%)	34 (29%)	0,97	27 (32%)	7 (21%)	0,28

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

226 transplantations cardiaques ont été effectuées dans notre centre pendant la période 2014-2023, dont 110 du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2018 (période 0) et 116 du 1^{er} janvier 2019 au 31 décembre 2023 (période 1).

Au cours de la période récente (période 1), 32 prélèvements de greffons ont été effectués avec la technique de préservation utilisant l'OCS® (groupe OCS®, par opposition au groupe CCS de la période 1).

Caractéristiques démographiques générales :

Quelle que soit la période, l'âge médian des receveurs est de 49 ans ($p = 0,46$). L'âge médian dans le groupe OCS® est de 50 ans, non significativement différent de l'âge des patients du groupe CCS.

Près d'1 patient sur 4 est âgé de plus de 60 ans, sans différence significative entre les groupes.

La population de receveurs est constituée majoritairement d'hommes (environ 3 hommes pour une femme), sans différence entre les groupes.

Les deux principales étiologies de l'insuffisance cardiaque sont la cardiopathie dilatée et la cardiopathie ischémique, avec une proportion également équilibrée selon la période ou la technique de préservation.

Comorbidités :

Nous recensons significativement plus de patients en insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine inférieure à 30mL/min/1,73 m² ou dialyse), ou diabétiques (5% vs 15% $p = 0,01$; 7% vs 16%, $p = 0,05$ respectivement) au cours de la seconde période d'étude (groupe période 1). Ces receveurs sont également répartis entre le groupe OCS® et le groupe CCS.

Tableau 3 : Caractéristiques des receveurs

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Antécédents de chirurgie cardiaque	41 (37%)	44 (38%)	0,92	22 (26%)	22 (68%)	<0,0001
Retransplantation	0 (0%)	4 (3%)	--	3 (4%)	1 (3%)	--
ALD (LVAD ou TAH)	21 (19%)	23 (20%)	0,89	8 (10%)	15 (47%)	<0,0001
LVAD (HM2 ou HM3)	18 (16%)	20 (17%)	0,86	8 (10%)	12 (38%)	0,0004
TAH	3 (3%)	3 (3%)	--	0 (0%)	3 (9%)	--
ECLS	22 (20%)	30 (26%)	0,29	23 (27%)	7 (22%)	0,54
Transplantation combinée	4 (4%)	1 (1%)	--	1 (1%)	0 (0%)	--
Thérapie médicamenteuse						
Cordarone	33 (30%)	36 (31%)	0,90	28 (33%)	8 (25%)	0,38
Inotropes	37 (34%)	41 (35%)	0,86	32 (38%)	9 (28%)	0,31
Antibiotiques	26 (24%)	39 (34%)	0,11	26 (31%)	13 (41%)	0,32
IOT	5 (5%)	11 (9%)	0,16	8 (10%)	3 (9%)	0,98

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

Situations particulières – précarité hémodynamique ou respiratoire :

5 à 10% des patients receveurs étaient sous ventilation mécanique avant la transplantation, sans différence entre les groupes.

Environ un tiers des receveurs étaient sous inotropes, et un quart sous assistance de courte durée (ACD, essentiellement sous Extra Corporeal Life Support, ECLS) avant la transplantation, sans différence significative entre les groupes.

Cas particulier des patients déjà opérés du cœur (avec ouverture péricardique) :

Si la proportion de patients déjà opérés du cœur (chirurgie redux pour pathologie congénitale, valvulaire ischémique ou sous assistance de longue durée – ALD) était similaire dans les deux périodes, nous avons transplanté significativement plus de patients redux dans le groupe OCS® de la période 1 ($p < 0,0001$), par choix, présageant d'une durée d'ischémie longue.

2. Données préopératoires du donneur

Tableau 4 : Caractéristiques des donneurs

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Age	44 (33 – 53)	40 (31 – 49)	0,31	42 (32 – 51)	40 (29 – 51)	0,99
Age ≥ 30 (score RADIAL)	87 (79%)	91 (78%)	0,65	67 (80%)	24 (75%)	0,58
Sexe masculin	67 (61%)	70 (60%)	0,93	55 (65%)	15 (47%)	0,06
IMC (kg/m2) > 30	14 (13%)	13 (11%)	0,72	7 (8%)	6 (19%)	0,11
Diabète	4 (4%)	6 (5%)	0,75	4 (5%)	2 (6%)	0,67
Tabagisme	51 (46%)	66 (57%)	0,11	44 (52%)	22 (69%)	0,11
Cause de décès						
HSA	28 (25%)	27 (23%)	0,70	19 (23%)	8 (25%)	0,79
TC	30 (27%)	33 (28%)	0,84	23 (27%)	10 (31%)	0,68
HCM	25 (23%)	19 (16%)	0,23	12 (14%)	7 (22%)	0,32
Anoxie	21 (19%)	23 (20%)	0,89	19 (23%)	4 (13%)	0,22
Autres	3 (3%)	10 (9%)	0,08	9 (11%)	1 (3%)	0,75
ACC (Arrêt cardiocirculatoire)	32 (29%)	39 (34%)	0,55	30 (36%)	8 (25%)	0,27
ACC > 20 minutes	15 (14%)	30 (26%)	0,03	23 (27%)	7 (22%)	0,75
Greffon marginal	57 (52%)	61 (53%)	0,90	40 (48%)	21 (66%)	0,08
FEVG (%)	64 (60 – 69)	61 (60 – 66)	0,39	62 (60 – 66)	60 (59 – 67)	0,39
Intervalle date d'évènement – date de prélèvement (en jours)	4 (2 – 7)	4 (2 – 6)	0,32	4 (2 – 6)	3 (2 – 6)	0,32
Prélèvements multiples						
> 1	108 (98%)	112 (97%)	0,45	81 (96%)	31 (97%)	1,0
> 2	100 (91%)	100 (86%)	0,27	74 (88%)	26 (81%)	0,37
> 3	59 (54%)	45 (39%)	0,02	38 (45%)	7 (22%)	0,02

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

Pendant la période d'étude, nous n'enregistrons pas de différence significative entre les groupes : l'âge médian des donneurs était de 40 - 45 ans, majoritairement de sexe masculin (60 - 65%), avec toutefois une tendance à une proportion de donneurs de sexe féminin plus importante dans le groupe OCS® ($p = 0,06$).

La proportion de greffons marginaux est la même entre les deux périodes. Au cours de la période 1, nous observons une tendance à une plus grande fréquence de greffons marginaux dans le groupe OCS® (66% contre 48% dans le groupe CCS, $p = 0,08$)

En particulier, la proportion de greffons issus de donneurs ayant présenté un arrêt cardio-circulatoire d'une durée supérieure à 20 minutes s'est majorée au cours de la seconde période, augmentant de 14% à 26% ($p = 0,03$).

On observe également que davantage de greffons sont issus de donneurs à prélèvements associés multiples (3 autres organes prélevés ou plus, hors prélèvement de cornée) dans le groupe CCS ($p = 0,02$), ce qui est le témoin d'un donneur moins comorbide.

3. Mismatches Donneur / Receveur

Tableau 5 : Mismatches

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Donneur femme / Receveur homme	19 (17%)	25 (22%)	0,42	13 (15%)	12 (38%)	0,01
Donneur CMV + / Receveur CMV -	26 (24%)	25 (22%)	0,70	18 (21%)	7 (22%)	0,95
Ratio PHM (Predicted Heart Mass)	0,94 (0,80 – 1,08)	0,96 (0,87 – 1,08)	0,23	0,98 (0,88 – 1,12)	0,93 (0,87 – 1,06)	0,33
Ratio PHM < 0,75	17 (15%)	9 (8%)	0,07	5 (6%)	4 (13%)	0,26

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

Mismatch sur le sexe : cas du greffon d'un donneur de sexe féminin pour un receveur de sexe masculin

Le pourcentage de mismatch « femme pour homme » est équivalent selon la période ($p = 0,42$). En revanche, nous recensons davantage de mismatches dans le groupe OCS® par rapport au groupe CCS (38% vs 15%, $p = 0,01$).

Concernant le mismatch CMV (donneur CMV positif pour receveur CMV négatif), il n'existe pas de différence significative.

A propos du PHM (Predicted Heart Mass) ratio :

Avec l'expérience, nous constatons une tendance à une meilleur adéquation de masse myocardique entre les donneurs et les receveurs au cours de la seconde période ($p = 0,07$).

4. Score RADIAL

Tableau 6 : Répartition du score RADIAL

Période	0 n = 110	1 n = 116	1 n = 116	
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®	CCS n = 84	OCS® n = 32
0	4 (4%)	7 (6%)	4 (5%)	3 (9%)
1	28 (25%)	35 (30%)	23 (27%)	12 (37%)
2	36 (33%)	27 (23%)	20 (24%)	7 (22%)
3	31 (28%)	28 (24%)	20 (24%)	8 (25%)
4	9 (8%)	12 (10%)	11 (13%)	1 (3%)
5	2 (2%)	7 (6%)	6 (7%)	1 (3%)
6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

80 % des patients ont un Score RADIAL compris entre 1 et 3.

Il n'y avait pas de score RADIAL à 6.

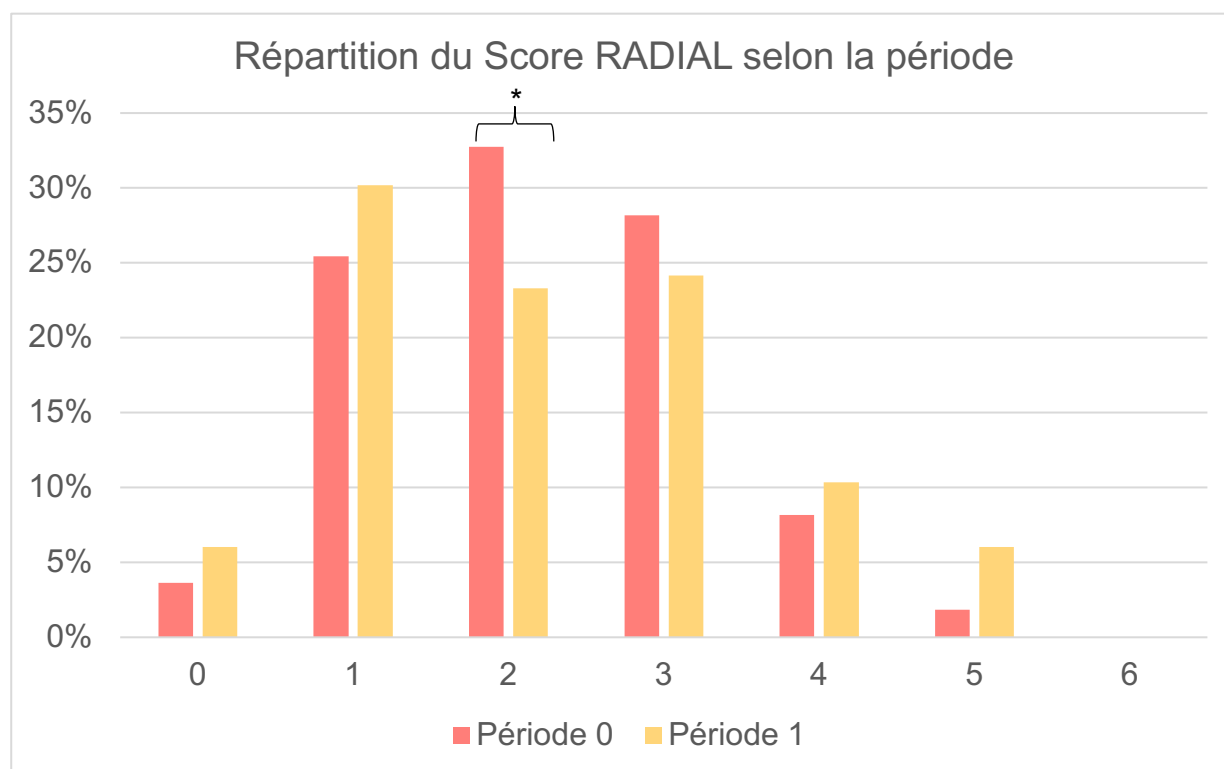


Figure 7 : Répartition du Score RADIAL selon la période 0 ou 1
 (*p = 0,03)

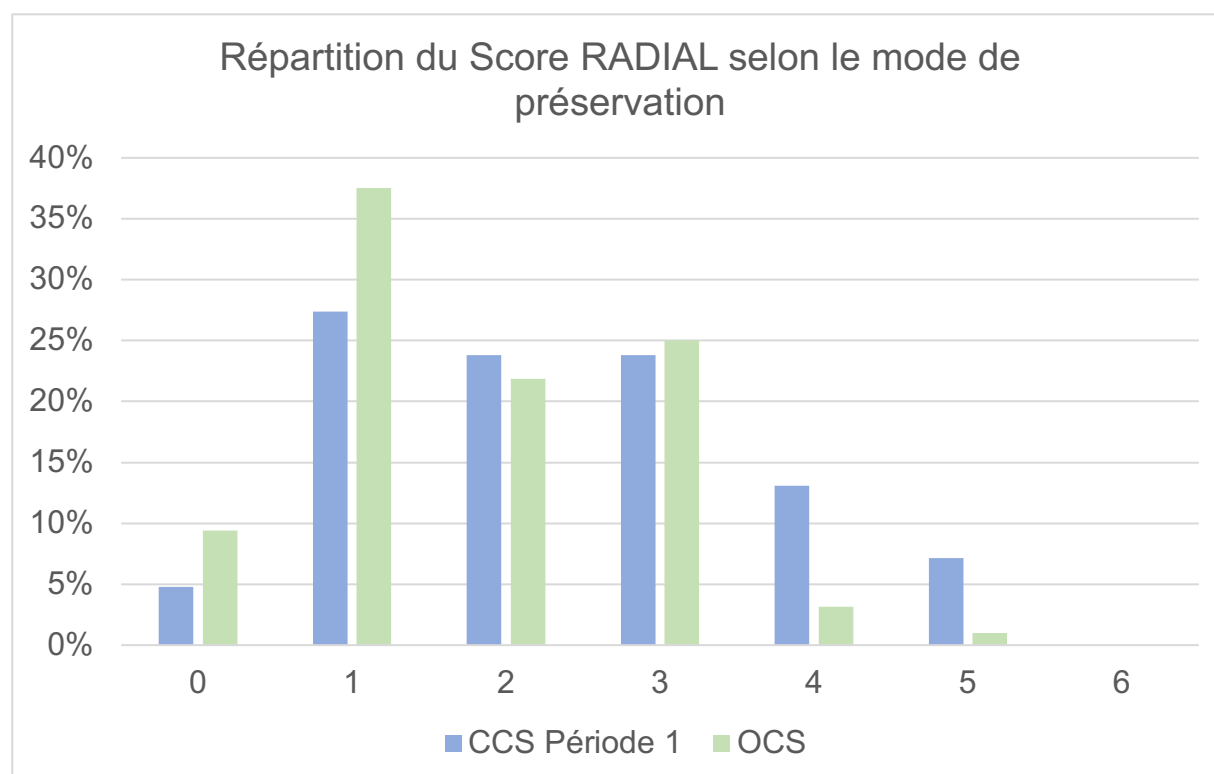


Figure 8 : Répartition du Score RADIAL selon le mode de préservation : CCS ou OCS®
 (Pas de différence significative entre les 2 groupes de la période 1)

B. Données per-opératoires et post-opératoires immédiates

1. Temps opératoires

Tableau 7 : Données per-opératoires

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Temps de CEC (en minutes)	164,5 (137 – 196)	166,5 (139 – 206,5)	0,44	156,5 (130,5 – 188)	202,5 (178,5 – 237)	0,0002
Données manquantes	24 (22%)	0 (0%)	--	0 (0%)	0 (0%)	--
Temps ischémie (minutes)						
Froide (CCS) ou 1 ^{er} temps (OCS®)	148 (121 – 180)	124 (44 – 162)	<0,0001	145 (120 – 170)	36,5 (29 – 44,5)	<0,0001
Données manquantes	24 (22%)	3 (3%)	--	3 (4%)	0 (0%)	--
Chaude (CCS) ou 2 ^{ème} temps (OCS®)	80 (71 – 95)	86 (70 – 99)	0,05	81 (68 – 98)	90 (84 – 103)	0,20
Données manquantes	24 (22%)	4 (3%)	--	4 (5%)	0 (0%)	--
Totale	235,5 (204 – 267)	205,5 (137,5 – 242)	0,0005	229 (193,5 – 254,5)	121 (114,5 – 142)	<0,0001
Perfusion ex-vivo (minutes)	--	--	--	--	258 (206,5 – 315,5)	--
« Out of body »	234 (210 – 260)	243 (212 – 338)	0,0006	229 (193 – 254)	376 (340 – 451)	<0,0001
« Out-of-body » > 240 minutes	34 (31%)	58 (50%)	0,09	28 (33%)	30 (94%)	<0,0001

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

Les durées de CEC sont significativement plus longues dans le groupe OCS® (p = 0,0002), probablement en lien avec une fréquence plus élevée de patients redux.

Par souci de simplicité, et comme noté dans les différentes études, le temps de prélèvement avant mise dans le bocal (pour le CCS) d'une durée d'environ 10-15 minutes est inclus dans le temps d'ischémie froide.

La durée d'ischémie totale est significativement plus courte dans le groupe OCS® ($p < 0,0001$), grâce au temps de perfusion normothermique.

La médiane de la perfusion ex-vivo normothermique est de 258 minutes (260 – 315).

La plus longue durée de perfusion sur machine est de 541 minutes.

Dans notre expérience, les durées « Out-of-body » sont significativement plus longues au cours de la période 1 et plus particulièrement dans le groupe OCS® ($p < 0,0001$), en raison d'un plus grand nombre de receveurs ayant déjà subi une ou plusieurs interventions cardiaques.

Ainsi dans le groupe OCS®, la durée d'« Out-of-body » est supérieure à 240 minutes dans 94% des cas.

Parallèlement, seulement 33% des patients du groupe CCS ont une durée d'ischémie totale (et donc d'« Out-of-body ») supérieure 240 minutes.

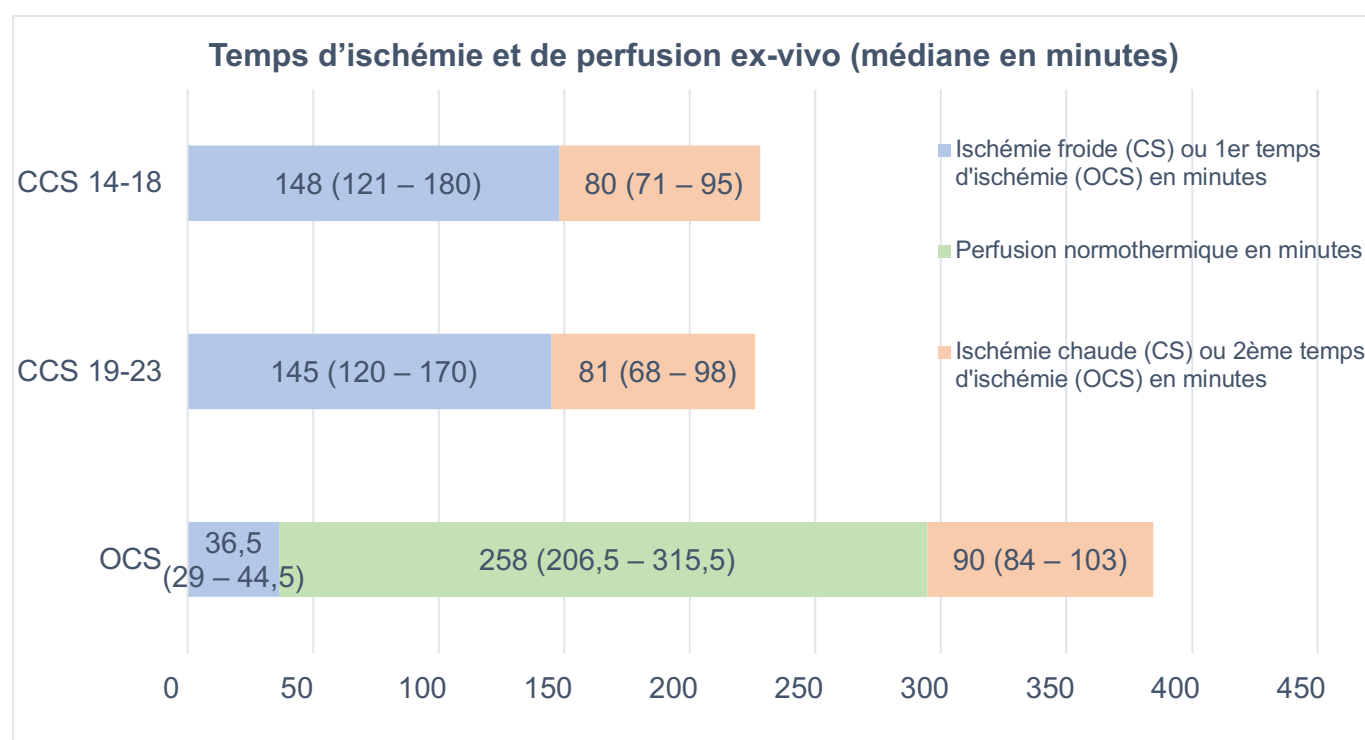


Figure 9 : Temps relatifs au prélèvement, à la préservation, et à l'implantation du greffon

2. Défaillance respiratoire, rénale et DPG sévère

Tableau 8 : Défaillance d'organes

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Défaillance primaire de greffon sévère	22 (20%)	19 (16%)	0,48	14 (17%)	5 (13%)	0,89
Dialyse (nombre)	29 (26%) [§]	50 (43%)	0,008	35 (42%)	15 (47%)	0,61
[§] 6 données manquantes						
Intubation > 48h	24 (22%) [£]	32 (28%)	0,81	21 (25%)	11 (34%)	0,31
[£] 18 données manquantes						

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

Davantage de patients de la période 1 ont nécessité une épuration extra-rénale (43% vs 26% ; p = 0,008).

Il n'y a pas de différence entre les 2 modes de préservation (p = 0,61).

Le sevrage de la ventilation mécanique avant 48 heures était possible pour plus de 3/4 des patients avec CCS, peu importe la période. Ce taux chute à environ 2/3 des transplantés dans le groupe OCS®, sans que l'on identifie de différence significative.

Les taux de défaillance primaire de greffon sévère varient de 13 à 20 % et ne sont pas significativement différents entre les groupes.

3. Durées d'hospitalisation

Tableau 9 : Durées d'hospitalisation

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
En réanimation	13 (11 – 21) [€]	13,5 (10 – 22)	0,42	13 (9 – 19,5)	17,5 (11 – 33)	0,11
Totale*	27 (21 – 40) *	31 (21 – 49)	0,03	31,5 (20,5 – 49)	27,5 (23 – 52,5)	0,77

* 1 donnée manquante

Les données sont des médianes (interquartiles) ou totaux (%)

Les durées d'hospitalisation en réanimation étaient de 13 et 17,5 jours dans les groupes CCS et OCS® respectivement, sans différence statistiquement significative ($p > 0,11$).

A contrario, la durée d'hospitalisation totale était inférieure au cours de la période 0 (27 vs 31 jours, $p = 0,03$). Cette différence n'est pas identifiée lorsque l'on compare les groupes CCS et OCS® de la période 1.

Elle s'explique éventuellement par une difficulté à faire admettre les patients dans les centres de réadaptation cardio-vasculaire dans un contexte post-pandémie.

C. Survies

1. Survies à 30 jours et 90 jours

La survie à J30 post-opératoire de la cohorte complète concernait 205 patients sur les 226 procédures (90,7 %).

8 patients (7,2 %) sont décédés avant J30 (mortalité précoce) post-transplantation au cours de la période 0, tandis que 13 patients (11,2 %) sont décédés précocement dans le groupe période 1, sans différence significative ($p = 0,31$).

5 patients (15,6 %) sont décédés dans les 30 jours dans le groupe OCS®, ce qui n'est pas significativement différent du groupe CCS ($p = 0,34$).

Les causes de décès à J30 étaient :

- Période 0 : 6 (75 %) de causes cardiaques dont 5 DPG, 1 hémorragie cérébro-méningée, 1 choc septique.
- Période 1 : 4 (31 %) sont des causes cardiaques dont 2 DPG, 9 causes extracardiaques (69 %) : neurologiques ($n = 5$, hématome de fosse postérieure, 4 AVC), chocs septiques ($n = 4$).
 - CCS : 2 décès de cause cardiaque, 6 décès de cause extracardiaque
 - OCS® : 2 décès de cause cardiaque (dont 1 DPG sévère), 3 décès de cause extracardiaque

Les causes de décès de J30 à J90 étaient :

- Période 0 : 7 décès dont 2 de cause cardiaque (DPG et rejet humoral), le reste majoritairement de cause septique.
- Période 1 : 10 décès dont 1 de cause cardiaque
 - CCS : 6 décès dont 1 de cause cardiaque (arrêt cardio-respiratoire), les autres décès essentiellement d'origine septique.
 - OCS® : 4 décès, tous de cause extracardiaque : neurologiques ($n = 2$), chocs septiques ($n = 2$).

Tableau 10 : Survie à 30 jours et 90 jours

Période	0 n = 110	1 n = 116		1 n = 116		
Mode de préservation	CCS	CCS ou OCS®		CCS n = 84	OCS® n = 32	
			p-value			p-value
Survie à 30 jours	102 (93%)	103 (89%)	0,31	76 (90%)	27 (84%)	0,34
Survie sans décès de cause cardiaque à 30 jours	104 (95%)	112 (97%)	0,53	82 (98%)	30 (94%)	0,30
Survie à 90 jours	95 (86%)	93 (80%)	0,21	70 (83%)	23 (72%)	0,17

Les données sont des médianes (interquartiles) ou des nombres (%)

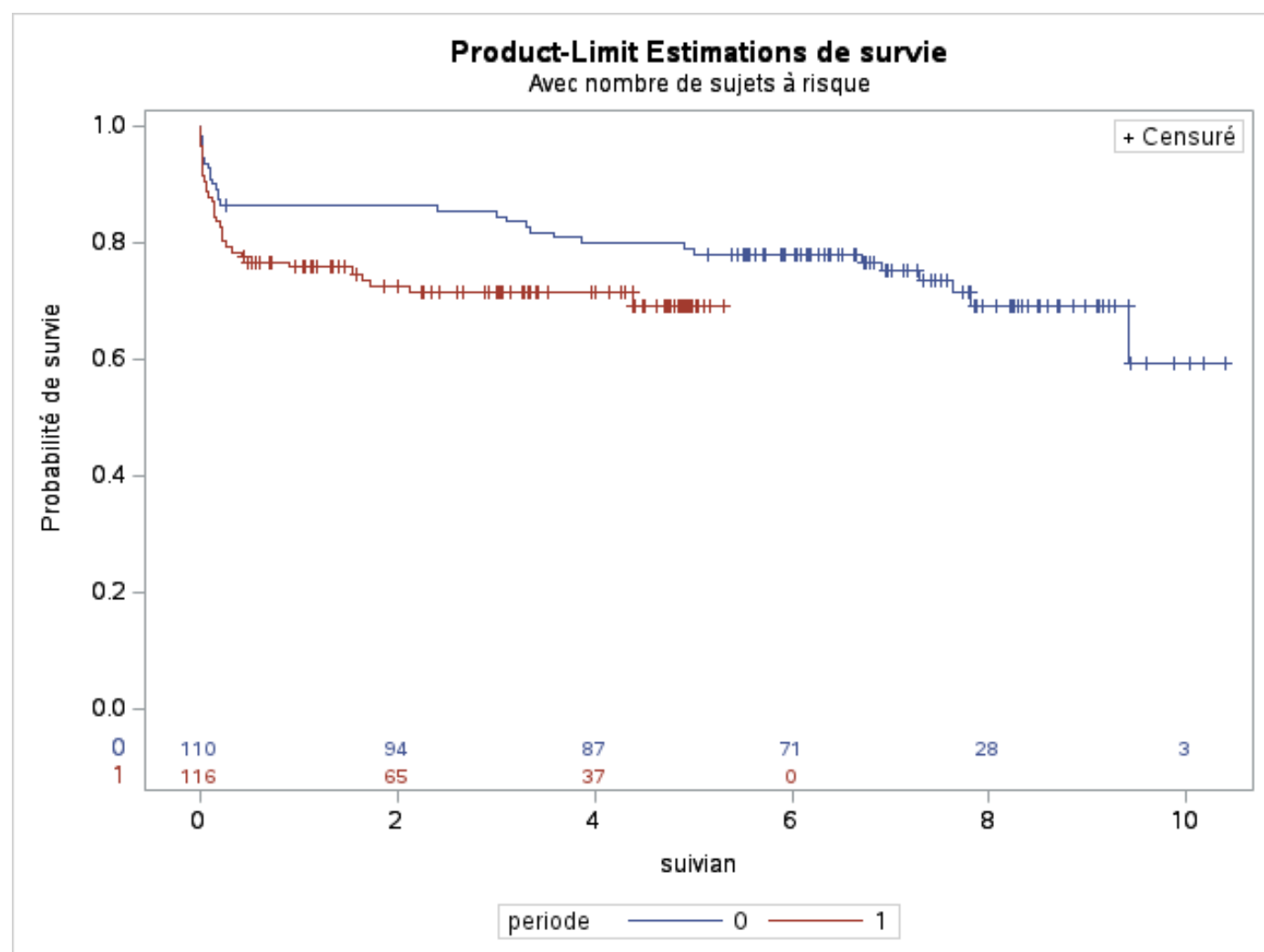
2. Survie à 1 an

La médiane de suivi de la cohorte complète est de 5,4 ans (IQR 3,4 – 7,4).

Pour la période 0 et la période 1, les médianes de suivi sont respectivement de 7,3 ans (IQR 6,3 – 8,5) et 3,3 ans (IQR 2,2 – 4,8).

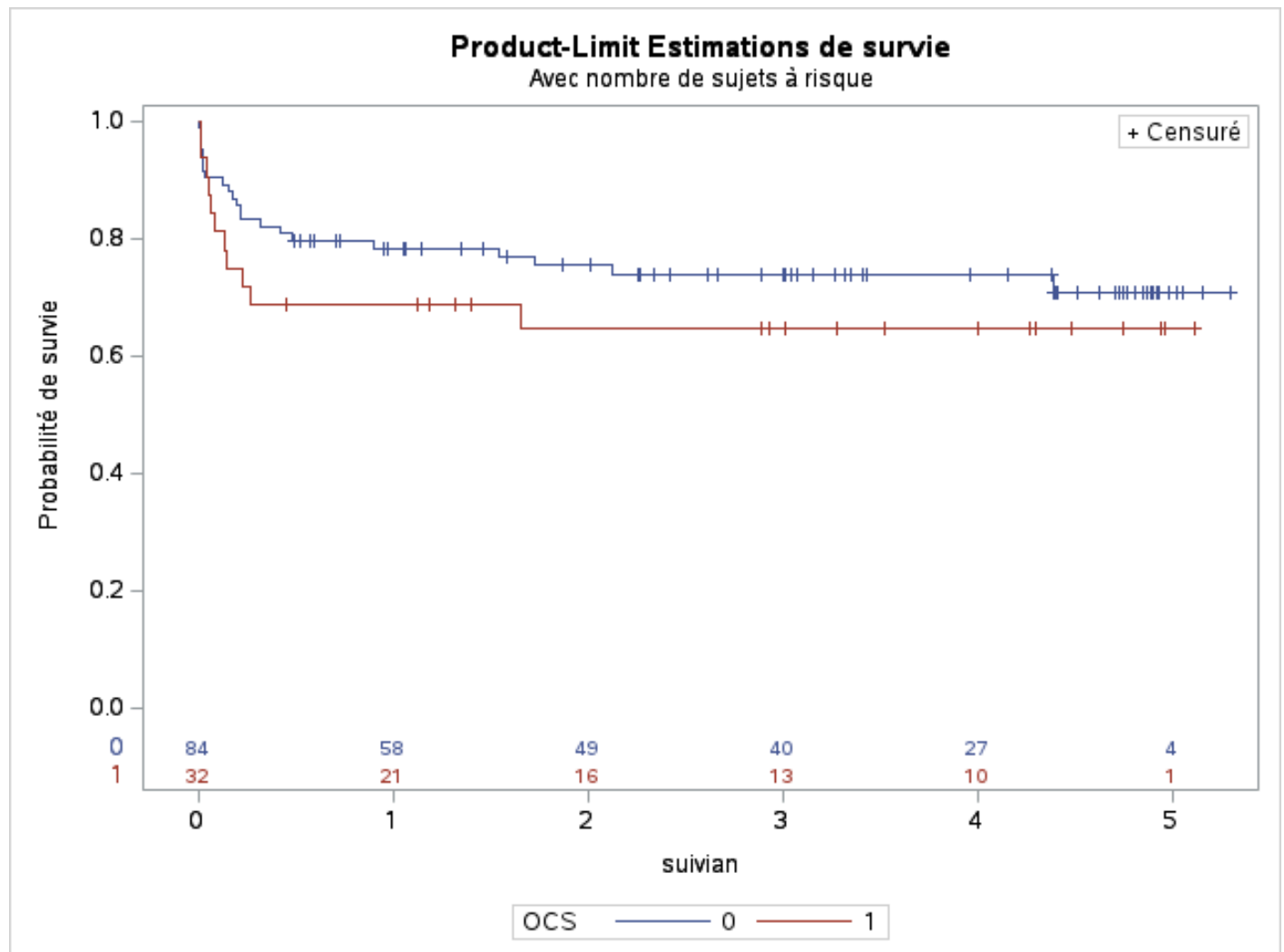
La survie globale à 1 an est de 80,8% (IC95 : 75,0 – 85,4), et de 86,4% (IC95 : 78,4 – 91,5) versus 75,8% (IC95 : 66,9 – 82,6) pour les périodes 0 et 1 respectivement, avec une tendance à une moins bonne survie dans la période récente ($p = 0,07$, Logrank) (*Figure 10*).

Figure 10 : Courbe de survie en fonction de la période d'étude (période 0 ou 1)



Les survies à un an dans le groupe CCS et OCS[®] sont estimées à 78,4% (IC95 : 68,0 – 85,8) et 68,7% (IC95 : 49,7 – 81,8), sans différence significative ($p = 0,32$, Logrank) (*Figure 11*).

Figure 11 : Courbes de survie en fonction de la technique de préservation du greffon (CCS vs OCS[®])



D. Facteurs de risque de DPG sévère et facteurs de risque de décès à 90 jours

L'objectif secondaire de l'étude était de rechercher les facteurs de risque de DPG sévère ou de décès à 90 jours, et de montrer que la perfusion par OCS® permet de limiter le taux de DPG sévère et de maintenir une survie satisfaisante malgré des durées de perfusion prolongées.

Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées indépendamment de la période et de la technique de préservation, donc sur la cohorte complète.

1. Facteurs de risque de DPG sévère

Nous recensons 41 cas de DPG sévère dans la cohorte complète (soit 18%) dont 5 cas dans le groupe OCS® (qui représentent 13% du groupe OCS®).

En analyse univariée, il n'existe pas d'effet période concernant l'incidence de la DPG sévère ($p = 0,48$).

En analyse multivariée, le meilleur modèle identifie le statut diabétique du receveur ($OR = 3,74$; $p = 0,005$), le support par ECLS ($OR = 2,88$; $p = 0,005$), le ratio PHM $< 0,75$ ($OR = 2,98$; $p = 0,03$) comme facteurs de risque de survenue d'une DPG sévère (Tableau 12) (c-statistique = 0,69)

Tableau 11 : Facteurs de risque de défaillance primaire de greffon sévère, analyse univariée

	OR	p-value
Donneur		
Age donneur	1,007 (0,98 – 1,03)	0,59
Age donneur > 30ans	1,29 (0,55 – 2,99)	0,56
Sexe	1,02 (0,51 – 2,04)	0,96
Tabagisme	0,53 (0,27 – 1,06)	0,07
Intervalle événement – prélèvement	0,99 (0,99 – 1,01)	0,83
Prélèvements multiples (> 4)	1,14 (0,58 – 2,25)	0,69
FeVG	0,98 (0,93 – 1,03)	0,36
NAD (µg/kg/min)	2,68 (0,73 – 9,86)	0,14
ACC > 20 minutes	0,80 (0,33 – 0,61)	0,61
Greffon marginal	1,99 (0,98 – 4,04)	0,06
Receveur		
Age	1,02 (0,99 – 1,05)	0,12
Diabète	3,41 (1,42 – 8,20)	0,006
Tabac	0,40 (0,09 – 1,78)	0,23
RVP	1,01 (0,74 – 1,38)	0,93
Mort encéphalique par AVC	1,33 (0,60 – 0,49)	0,49
Age receveur > 60 ans	1,23 (0,59 – 2,79)	0,52
ECLS	3,04 (1,47 – 6,25)	0,003
Inotropes	1,69 (0,84 – 3,39)	0,14
IOT	2,02 (0,66 – 6,16)	0,21
Antécédent de chirurgie cardiaque	0,55 (0,26 – 1,16)	0,12
Geste opératoire		
Durée de CEC > 240 minutes	2,71 (0,94 – 7,82)	0,06
Temps d'ischémie froide	1,00 (0,99 – 1,01)	0,11
Out-of-body	1,27 (0,60 – 2,69)	0,52
OCS®	0,81 (0,29 – 2,25)	0,69
Mismatches		
Ratio PHM < 0,75	2,25 (0,90 – 5,60)	0,08
Mismatch sur le sexe (donneur femme pour receveur homme)	1,43 (0,64 – 0,38)	0,38
Mismatch CMV (donneur CMV + pour receveur CMV -)	0,66 (0,27 – 1,59)	0,35
Score RADIAL > 4	3,89 (1,00 – 15,19)	0,05
Période 0 versus 1	0,78 (0,40 – 1,54)	0,48

Tableau 12 : Défaillance primaire de greffon sévère, analyse multivariée

	OR	p-value
Diabète chez le receveur	3,74 (1,48 – 9,48)	0,005
Ratio PHM < 0,75	2,98 (1,14 – 7,83)	0,026
ECLS	2,88 (1,37 – 6,09)	0,005

2. Facteurs de risque de décès à 90 jours

De la même façon que l'incidence de la DPG sévère, il n'existait pas non plus d'effet période en analyse univariée concernant la survie à 90 jours ($p = 0,22$).

En analyse multivariée, le statut d'insuffisance rénale sévère ($OR = 3,74$; $p = 0,01$), une DPG sévère ($OR\ 6,85$; $p < 0,0001$) et une durée allongée d' « Out-of-body » ($OR : 1,4$ par heure supplémentaire ; $p = 0,043$) sont associés à un risque augmenté de décès à J90 (c-statistique = 0,79).

Tableau 13 : Facteurs de risque de de décès à J90, analyse univariée

	OR	p-value
Donneur		
Age donneur	1,01 (0,99 – 1,04)	0,34
Age donneur > 30ans	1,15 (0,49 – 2,68)	0,75
Sexe	0,67 (0,33 – 1,36)	0,27
Tabagisme	0,81 (0,40 – 1,63)	0,55
Intervalle événement – prélèvement	0,99 (0,98 – 1,01)	0,85
Prélèvements multiples (> 4)	1,38 (0,68 – 2,77)	0,37
FeVG	0,99 (0,94 – 1,05)	0,82
NAD (µg/kg/min)	1,09 (0,25 – 4,77)	0,91
ACC > 20 minutes	0,56 (0,21 – 1,53)	0,26
Greffon marginal	1,32 (0,65 – 0,44)	0,44
Receveur		
Age	1,02 (0,99 – 1,05)	0,13
Diabète	1,25 (0,25 – 6,13)	0,78
Tabac	0,81 (0,40 – 1,63)	0,55
RVP	1,13 (0,87 – 1,48)	0,35
Insuffisance rénale avec clairance < 30mL/min/1,73m ²	4,18 (1,64 – 10,66)	0,0028
Mort encéphalique par AVC	1,13 (0,48 – 2,66)	0,79
Age receveur > 60 ans	1,24 (0,56 – 2,76)	0,59
ECLS	1,05 (0,46 – 2,38)	0,91
Inotropes	1,27 (0,62 – 2,61)	0,51
IOT	1,13 (0,31 – 4,19)	0,85
Antécédent de chirurgie cardiaque	1,43 (0,71 – 2,89)	0,32
Geste opératoire		
Durée de CEC > 240 minutes	1,01 (1,01 – 1,02)	0,0001
Temps d'ischémie froide	1,003 (1,00 – 1,01)	0,39
Out-of-body	1,00 (1,00 – 1,01)	0,005
OCS®	2,23 (0,94 – 5,29)	0,07
Mismatches		
Ratio PHM < 0,75	2,01 (0,78 – 5,18)	0,15
Mismatch sur le sexe (donneur femme pour receveur homme)	1,91 (0,86 – 4,24)	0,11
Mismatch CMV (donneur CMV+ pour receveur CMV-)	0,90 (0,38 – 2,11)	0,81
Score RADIAL > 4	6,978 (1,78 – 27,32)	0,005
Période 0 versus 1	1,57 (0,77 – 3,194)	0,22
DPG sévère	7,55 (3,47 – 16,39)	<0,0001

Tableau 14 : Facteurs de risque de décès à 90 jours, analyse multivariée

	OR	p-value
Insuffisance rénale terminale pré-transplantation	4,51 (1,59 – 12,76)	0,004
DPG sévère	6,85 (3,04 – 15,46)	< 0,0001
Durée « Out-of-body »	1,43 (1,13 – 1,82)	0,042

V. DISCUSSION

A. Mortalité précoce et survie

L'objectif principal de ce travail était de vérifier la stabilité du taux de survie à court et moyen terme (30 jours, 90 jours et 1 an) selon les périodes 2014-2018 (pas d'accès à l'OCS®) et 2019-2023 (accès à l'OCS®).

Mortalité à 30 jours

Dans notre étude, la mortalité à 30 jours varie entre 7,2% (période 0) et 15,6% (période 1, groupe OCS®), en augmentation non significative entre 2019 et 2023.

Celle-ci est probablement en lien avec la survenue de plusieurs décès de causes extracardiaques (n = 9 soit 69% des décès, AVC et chocs septiques). Cette mortalité est comparable à celle rapportée par l'ABM : 13,2% de mortalité à 1 mois sur la période 2004 à 2022 (4).

Survie à 1 an

La survie à un an semble être impactée par ces décès de cause extracardiaque, avec une tendance à une moins bonne survie au cours de la période 1 (75,8% vs 86,4% pour la période 0, p = 0,07).

Ces taux de survie restent comparables à ceux rapportés dans les données de l'ABM (2,4).

Chan et al. (37) montrent des résultats à 1 an semblables à nos survies (72,2% de survie dans le groupe OCS versus 88,4% dans le groupe CCS) sachant que les donneurs sont plus jeunes d'environ 10 ans dans leur cohorte (âge moyen : 31 ans).

Notre taux de survie à un an dans le groupe OCS® (68,7%) apparaît plus bas, sans qu'il existe de différence significative.

Ce taux s'explique par :

- 1) Un nombre non négligeable de décès de cause extracardiaque (n = 7 avant J90)
- 2) Un faible effectif pouvant jouer en défaveur de l'OCS®
- 3) Le fait que les 5 derniers patients transplantés par OCS® l'ont été fin 2023 ne nous permettent pas un recul suffisant

B. Facteurs de risque de DPG sévère et de décès à 90 jours

DPG sévère

Les facteurs de risque de DPG sévère avant J90 ont été le statut diabétique du receveur, le support par ECLS, le ratio PHM < 0,75.

D'après la littérature, la principale cause de décès précoce est la DPG (38).

Avant le consensus de 2014 (13) aucune définition stricte n'existait, ce qui explique probablement un taux de DPG très variable selon les études (variant de 2,5 (7) à plus de 40%(2)).

Dans notre expérience, le taux de DPG sévère est resté stable dans le temps (13 à 20%, sans différence statistiquement significative entre les groupes).

Ce taux est relativement élevé, en comparaison des taux rapportés par les équipes Nord-Américaines et canadienne (7,39), à une date à laquelle la définition de la DPG sévère n'avait pas encore été établie.

Nos résultats en termes de DPG sévère sont assez proches des taux rapportés par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière (17) et inférieurs au taux nationaux (2,4).

Au cours de la seconde période, les greffons alloués aux patients redux, dont l'ischémie prévisible dépassait 4h, ont majoritairement été préservés par OCS®, ce qui a permis de diminuer les durées d'ischémie de manière significative (229 minutes à 121 minutes, $p < 0,0001$).

La durée « Out-of-body », a été significativement plus longue dans le groupe OCS®, sans pour autant que nous ne recensons davantage de cas de DPG sévère.

Nielsen et al. obtiennent le même résultat (35).

L'absence d'incidence significative de l'ischémie décrite dans plusieurs études (5–9,11,17–19) sur la survenue de cette complication est sans doute liée au fait que les durées d'ischémie sont significativement diminuées dans le groupe OCS®, et que tout est mis en œuvre pour limiter cette durée dans tous les cas.

Les données morphologiques apparaissent significativement liées à la survenue d'une DPG sévère : un ratio PHM donneur/receveur < 0,75 s'associe à un risque de DPG sévère 3 fois supérieur ($p = 0,02$). Cette donnée a été introduite à postériori, puisque dans notre centre, le mismatch de gabarit était évalué sur le poids et la taille uniquement. Cette notion de PHM est

désormais dans les recommandations sur la sélection des donneurs (31), et corrobore les données de Gong et al.(14).

Les deux autres facteurs identifiés sont : l'ECLS pré-transplantation et le statut diabétique, ce qui a déjà été observé dans d'autres études (6,7,10,17,19).

Dans notre expérience, le score RADIAL était majoritairement compris entre 1 et 3.

Un score RADIAL > 4 n'était pas associé à un risque augmenté de DPG sévère.

Mortalité à J90 :

38 patients (16,8%) sont décédés avant J90 sur les 226 procédures de transplantations réalisées sur la décennie, avec 15 décès sur la première période et 23 sur la seconde.

Les facteurs de risque indépendant de décès avant J90 ont été l'insuffisance rénale sévère, la DPG sévère.

Nous avons choisi de ne nous intéresser uniquement à la DPG de stade sévère dont l'impact sur la survie est plus important.

Parmi les 41 DPG sévères de notre cohorte : 41%, 50% et 60% sont décédées à 90 jours dans les groupes CCS 14-18, CCS 19-23 et OCS® respectivement.

Ces données attestent les données de la littérature : 23% de mortalité intra-hospitalière à 28% de mortalité en cas de DPG sévère dans la cohorte de Nicoara et al.(8).

De même pour Singh et al.(10) dans une cohorte du Royaume-Uni, dans laquelle la mortalité après DPG sévère est plus élevée par rapport à la DPG modérée (respectivement 30% et 5% ; $p < 0,001$).

Smith et al. (11) ont démontré que la DPG sévère multiplie le risque de décès par rapport aux autres degrés de DPG, ce que nous n'avons pas été en mesure d'étudier. (*Annexe : Figure S12*).

La durée prolongée d'« Out-of-body » augmente très peu le risque de décès à 90 jours.

Ce résultat est probablement corrélé aux durées d'ischémie prolongées chez les patients réduits de la période 0.

C. Autres expériences avec l'Organ Care System® Heart (OCS® Heart), coûts de la procédure (moyens humains et matériels)

L'OCS® Heart a fait l'objet de plusieurs études successives au cours des dernières années (40).

Après des études cliniques à faibles effectifs (PROTECT en Europe en 2007 et PROCEED I aux USA en 2008 (41), Koerner et al.(42) et Garcia et al.(34)), nous disposons désormais d'une étude prospective, multicentrique (USA et Europe), randomisée (67 OCS® versus 63 CCS) de non infériorité (PROCEED II) dont les résultats sont favorables (26).

En 2024, Nielsen et al. (35) confortent nos résultats après avoir comparé l'OCS® (9 patients) et le CCS (39 patients). Ils ne montrent pas de différence significative sur la mortalité et la DPG sévère malgré des temps "Out-of-body" nettement plus élevée.

Outre le fait que l'OCS® permette une perfusion en normothermie et à cœur battant, cette technique autorise une mesure de la consommation myocardique en lactates, reflet de la souffrance cellulaire. C'est un moyen supplémentaire d'évaluation de la bonne qualité du greffon qui est uniquement permis par ce dispositif de préservation ex-vivo.

A terme, l'objectif serait l'augmentation du pool de donneurs, avec des donneurs dits « marginaux ».

Dans notre expérience, 100% des greffons ont été transplantés. Seul 1 greffon a présenté un taux de lactates légèrement supérieur à 5 mmol/L.

15 greffons sur 32 ont eu une balance nulle ou négative des lactates (2 DPG sévères soit 13,3%) ; les 17 autres ont présenté une légère hausse des lactates (3 DPG sévères soit 17,6%).

Dans PROCEED II (26), il a été possible de repérer 5 greffons suspects d'être de mauvaise qualité en raison d'une augmentation anormale du taux de lactates sanguins révélatrice d'une ischémie myocardique persistante selon les auteurs. Ces 5 greffons n'ont pas été transplantés, et leur analyse anatomopathologique a révélé la présence d'anomalies que l'ETT seule n'avait pas décelée.

L'OCS® a été évalué dans une étude sur les donneurs à critères élargis : EXPAND trial (43,44). On y trouve une survie des transplantés cardiaques de 97%, 93% et 89% respectivement à 30 jours, 6 mois et 1 an et une incidence de la DPG sévère qui est de 6,7%.

Le coût de la technique reste élevé.

Pour une seule procédure de prélèvement, deux chirurgiens (1 sénior et 1 junior), un anesthésiste et un cardio-perfusionniste sont mobilisés sur site, tandis que pour un prélèvement CCS, seuls deux chirurgiens se déplacent.

Le matériel (et les consommables associés) engendrent un surcoût d'environ 45.000 euros.

D. Préservation par perfusion normothermique ou hypothermique ?

Il n'existe pas d'études comparant la perfusion normothermique et hypothermique (45).

Les dispositifs OCS®, Sherpapak® et XVivo® ont un objectif commun : permettre l'allongement de la durée de préservation en sécurité.

Les équipes australiennes et néo-zélandaises ont rapporté d'excellents résultats avec la préservation par XVivo® sur une petite cohorte (n = 36) : 100% de survie à 30 jours et seulement 3% de dysfonction primaire de greffon avec des temps de préservation allongés (46).

Une analyse de supériorité sur un critère composite (décès de cause cardiaque, DPG modérée ou sévère ventriculaire gauche, DPG du ventricule droit, rejet cellulaire aigu d'au moins grade 2R ou une défaillance du greffon nécessitant l'utilisation d'un support circulatoire mécanique ou d'une nouvelle transplantation dans les 30 jours) entre l'XVivo® et CCS (n= 204) menée par Rega et al. (47) est restée négative.

Cependant cette analyse a été effectuée sur une population très sélectionnée (exclusion des patients receveurs sous ECLS, retransplantation, insuffisants rénaux, ou bénéficiant d'une transplantation combinée).

Une diminution significative du taux de DPG sévère a été démontrée avec la préservation par Sherpapak®, sans pour autant que les survies à 30 jours ou à un an ne soient significativement différentes (48).

Si ces techniques de préservation n'apportent pas une surveillance métabolique du greffon comme l'OCS®, elles semblent limiter les taux de DPG sévère, pour un surcoût limité.

E. Perspectives : Maastricht 3 Cœur et Xénogreffe

Devant la pénurie de greffon, par conséquent le nombre de décès sur liste et de sorties de liste pour aggravation, des solutions doivent être trouvées.

En France, le prélèvement cardiaque sur donneur n'est autorisé qu'en cas de mort encéphalique (DBD : Donation after Brain Death).

Le don de greffon cardiaque par donneurs DCD (Donation after Circulatory Death) est un des objectifs du plan greffe 2022-2026. Pour rappel, ces donneurs sont catégorisés selon la classification de Maastricht (49).

Le prélèvement cardiaque dans le cadre du Maastricht 3, après décès suite à un arrêt circulatoire (DCD) permettrait d'augmenter le nombre de greffons disponibles, comme c'est le cas pour les greffons hépatiques, rénaux, pulmonaires.

Ce type de procédure s'accompagne d'une première ischémie myocardique lors de l'arrêt circulatoire (*Annexe : Figure S13*)(50).

La préservation du greffon par OCS® permettrait de limiter la durée d'ischémie totale.

Les expériences ont été réalisées initialement sur des modèles porcins (51) avant que le Royaume-Uni (52), l'Australie (53) ou encore les USA (54) réalisent ces prélèvements sur donneurs humains DCD.

L'expérience du premier greffon cardiaque DCD en France a été réalisée par l'équipe du Professeur Guihaire à l'Hôpital Marie Lannelongue (55) avec un résultat satisfaisant puisque ce greffon aurait pu être transplanté au vu de son profil d'évolution métabolique.

Une autre possibilité encore en cours de recherche, serait l'extension des prélèvements sur le modèle animal (notamment porc) : la xénogreffe.

2 procédures (David Bennett et Lawrence Faucette) ont été réalisées à Baltimore aux USA en janvier 2022 et septembre 2023. Les 2 patients sont décédés après 2 mois de vie pour l'un et 6 semaines pour l'autre (56).

Cependant, cette alternative semble encore être une piste afin de diminuer la pénurie de greffons mais se heurte à des soucis immunologiques ou encore éthiques.

F. Forces et limitations

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique comprenant 226 procédures de transplantations cardiaques consécutives effectuées sur une période prolongée au cours de laquelle les pratiques, notamment de réanimation ont pu évoluer.

Les effectifs, particulièrement pour le groupe OCS[®], restent limités avec une courte période de suivi. Il est donc trop tôt pour conclure à un impact sur la survie à long terme.

Il s'agit néanmoins de la première étude française comparant la préservation normothermique à cœur battant à la technique de référence de préservation hypothermique statique (Vitalpack[®]). Cette étude prend en compte des critères durs (décès, DPG sévère, données recueillies par l'UTAC), ce qui limite les biais.

Aucun critère d'exclusion n'a été retenu, ce travail apporte un état des lieux, en « vie réelle ».

Si nous avons vérifié que la technique de préservation par l'OCS[®] pouvait être adoptée en sécurité vis-à-vis de la survie et de la fréquence des DPG sévères, notre expérience reste limitée. Une expansion de la technique permettrait de conduire des travaux à plus grande échelle en France.

Actuellement, l'OCS[®] est disponible au CHU de Rennes, et à l'hôpital Marie Lannelongue (Paris), les Hospices Civils de Lyon et l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

Une collaboration avec l'équipe du Professeur Guihaire est envisagée, nous travaillons également à la formation d'autres centres transplantateurs en France (Toulouse).

VI. CONCLUSION

Dans notre expérience, la survie précoce à 30 jours (92,8 % versus 88,8%, $p = 0,31$), la survie à 90 jours (86,4% versus 80,2%, $p = 0,21$) et la survie à 1 an (86,4% versus 75,8%, $p = 0,07$) ne sont pas significativement différentes entre les 2 périodes (avant versus après instauration de la préservation des greffons myocardiques par OCS®), bien que les durées d'« Out-of-body » aient été significativement plus longues dans ce groupe ($p < 0,0006$).

Nous avons volontairement utilisé l'OCS® pour les durées d'ischémie prolongées prévisibles (temps de trajet, cardiectomies complexes) et les greffons que nous avons considérés comme marginaux.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail, en réalisant une étude multicentrique avec l'ensemble des centres français formés à la pratique de la perfusion ex-vivo normothermique.

L'objectif est de démocratiser le système OCS® et augmenter le pool de donneurs puisqu'il est le seul dispositif capable d'une évaluation métabolique des greffons à critères élargis (marginaux), ou de greffons issus de procédures Maastricht 3 (DCD).

VII. ANNEXES

Figure S1 : Répartition des causes de décès post-transplantation selon l'ISHLT

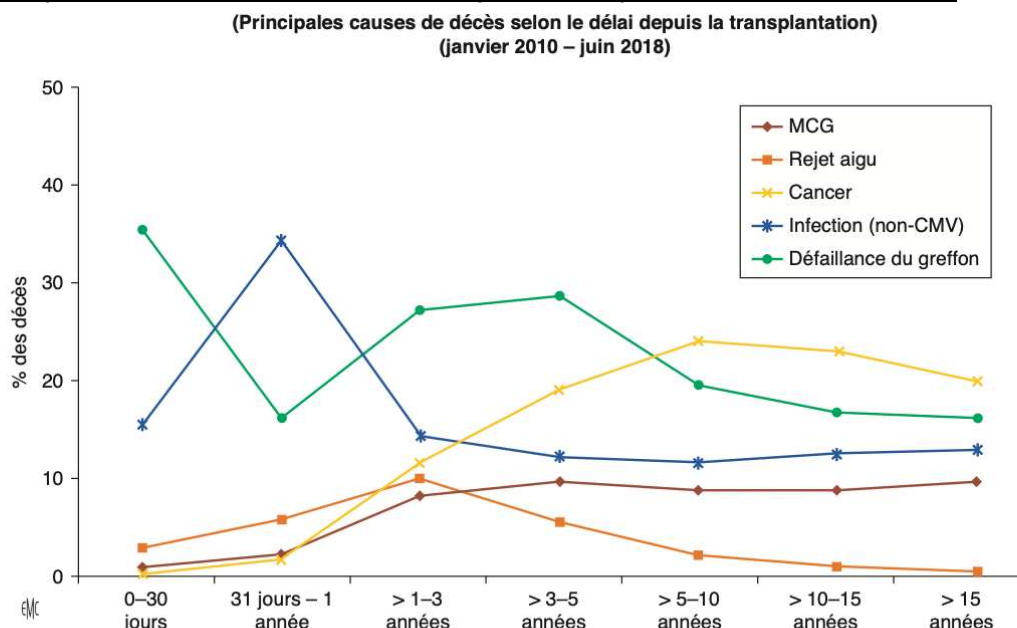


Figure 9. Causes des décès après transplantation selon la période postopératoire d'après le registre de l'International Society of Heart and Lung Transplantation (janvier 2010–juin 2018). CMV : cytomégalovirus ; MCG : maladie coronaire du greffon.

Figure S2 : Nombres de décès et sorties de liste pour aggravation en France

Tableau C9. Evolution du nombre de décès sur la liste d'attente entre 2017 et 2022 chez les candidats en attente d'une greffe cardiaque

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre total de décès	44	68	62	69	76	61
Pourcentage de décès parmi les inscrits*	5,0 %	7,2 %	6,6 %	7,4 %	7,7 %	6,8 %
Décès parmi les nouveaux inscrits	30	50	42	50	49	39
Pourcentage de décès parmi les nouveaux inscrits	5,5 %	8,0 %	7,3 %	9,2 %	9,1 %	8,6 %
Taux d'incidence (nombre de décès pour 1 000 patients x année)**	146,7	188,6	166,0	167,8	175,3	149,0

* Candidats en attente au 1er janvier de l'année + nouveaux inscrits (hors en attente de donneur vivant)

** Nombre de décès survenus dans l'année pour 1000 patient-années

Données extraites de CRISTAL le 07/03/2023

Tableau C10. Evolution du nombre de décès ou sorties de liste pour aggravation de l'état médical du candidat entre 2017 et 2022 chez les candidats en attente d'une greffe cardiaque

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre total de décès ou aggravation	61	90	84	90	100	82
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les inscrits*	7,0 %	9,6 %	8,9 %	9,6 %	10,2 %	9,2 %
Décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	38	63	55	60	58	45
Pourcentage de décès ou aggravation parmi les nouveaux inscrits	7,0 %	10,0 %	9,6 %	11,0 %	10,8 %	9,9 %
Taux d'incidence (décès ou aggravation)**	203,4	249,6	224,9	218,8	230,7	200,4

* Candidats en attente au 1er janvier de l'année + nouveaux inscrits (hors en attente de donneur vivant)

** Nombre de décès ou aggravations survenus dans l'année pour 1000 patient-années

Données extraites de CRISTAL le 07/03/2023

Figure S3 : Définition de l'échelle de sévérité pour la défaillance primaire de greffon

Table 6 Definition of Severity Scale for Primary Graft Dysfunction (PGD)		
1. PGD-Left ventricle (PGD-LV):	Mild PGD-LV: One of the following criteria must be met:	LVEF \leq 40% by echocardiography, or Hemodynamics with RAP > 15 mm Hg, PCWP > 20 mm Hg, CI < 2.0 L/min/m ² (lasting more than 1 hour) requiring low-dose inotropes
	Moderate PGD-LV: Must meet one criterion from I and another criterion from II:	I. One criteria from the following: Left ventricular ejection fraction \leq 40%, or Hemodynamic compromise with RAP > 15 mm Hg, PCWP > 20 mm Hg, CI < 2.0 L/min/m ² , hypotension with MAP < 70 mm Hg (lasting more than 1 hour) II. One criteria from the following: i. High-dose inotropes—Inotrope score > 10 ^a or ii. Newly placed IABP (regardless of inotropes)
	Severe PGD-LV	Dependence on left or biventricular mechanical support including ECMO, LVAD, BiVAD, or percutaneous LVAD. Excludes requirement for IABP.
2. PGD-right ventricle (PGD-RV):	Diagnosis requires either both i and ii, or iii alone:	i. Hemodynamics with RAP > 15 mm Hg, PCWP < 15 mm Hg, CI < 2.0 L/min/m ² ii. TPG < 15 mm Hg and/or pulmonary artery systolic pressure < 50 mm Hg, or iii. Need for RVAD

BiVAD, biventricular assist device; CI, cardiac index; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IABP, intra-aortic balloon pump; LVAD, left ventricular assist device; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; RAP, right atrial pressure; RVAD, right ventricular assist device; TPG, transpulmonary pressure gradient.

^aInotrope score = dopamine (\times 1) + dobutamine (\times 1) + amrinone (\times 1) + milrinone (\times 15) + epinephrine (\times 100) + norepinephrine (\times 100)⁶⁷ with each drug dosed in μ g/kg/min.

Figure S4 : Modèles de régression des risques de la proportion de Cox ajustés aux covariables et stratifiés par l'âge des donneurs utilisés pour estimer (A) la mortalité totale et (B) les taux de risque de défaillance de greffon

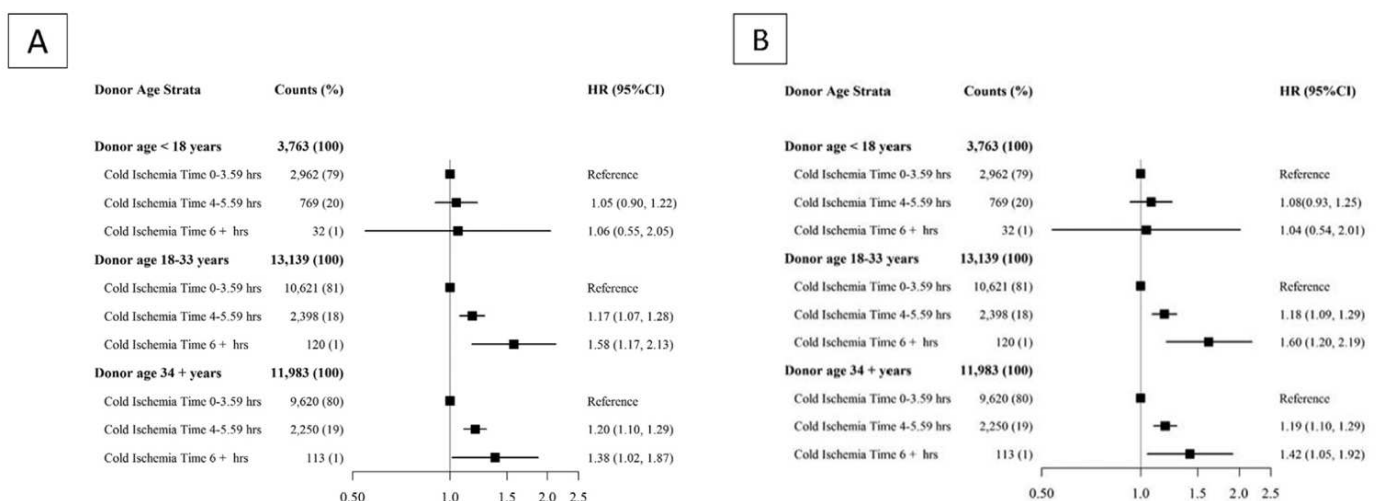


Fig 3. Covariate-adjusted and donor-age stratified Cox proportional hazards regression models used to estimate (A) overall mortality and (B) graft failure hazard ratios (HR, squares) with 95% confidence interval limits (95% CI, horizontal lines).

Figure S5 : Paramètres de surveillance de la perfusion ex-vivo normothermique

Paramètres et objectifs de la perfusion cardiaque isolée au sang en normothermie

- Pression aortique moyenne entre 75 et 85 mmHg.
- Débit coronaire moyen entre 650 et 850 ml/min.
- Hématocrite supérieur à 20 %.
- Glycémie supérieure à 1 g/dl.
- Calcium ionisé supérieur à 1,20 mmol/l.
- Pression partielle d'oxygène (PaO₂) supérieure à 400 mmHg, pression partielle de dioxyde de carbone (PaCO₂) inférieure à 40 mmHg, pH entre 7,35 et 7,45.

Figure S6 : Évolution de l'âge des donneurs selon l'ISHLT selon les continents

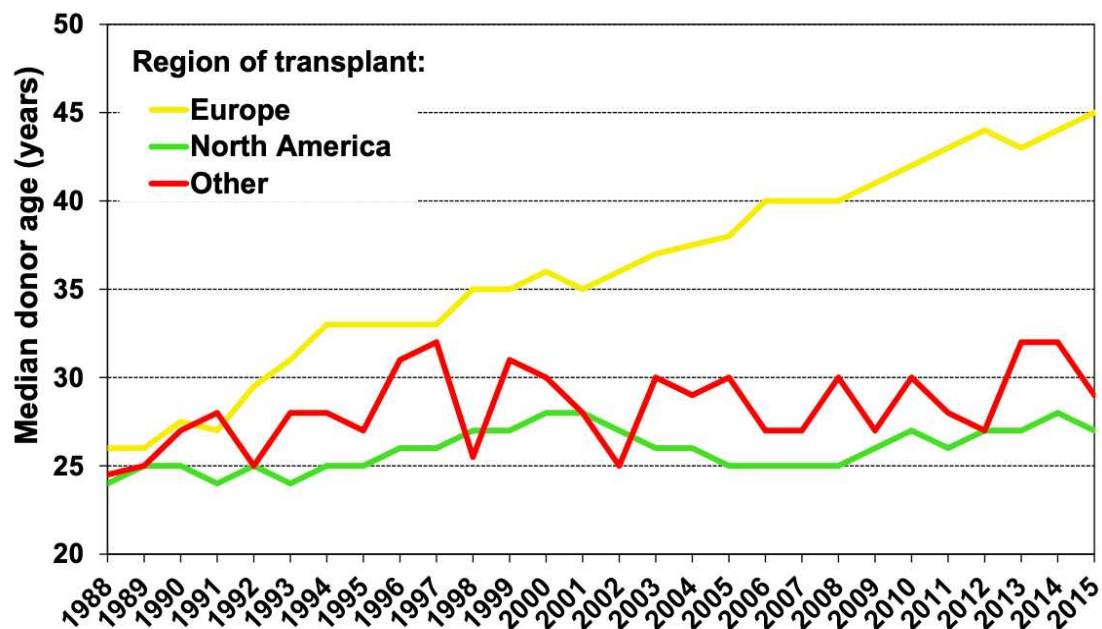


Figure 2 Adult and pediatric heart transplants according to median donor age by location and year.

Figure S12 : Survie globale pour les sous-types de sévérité de DPG

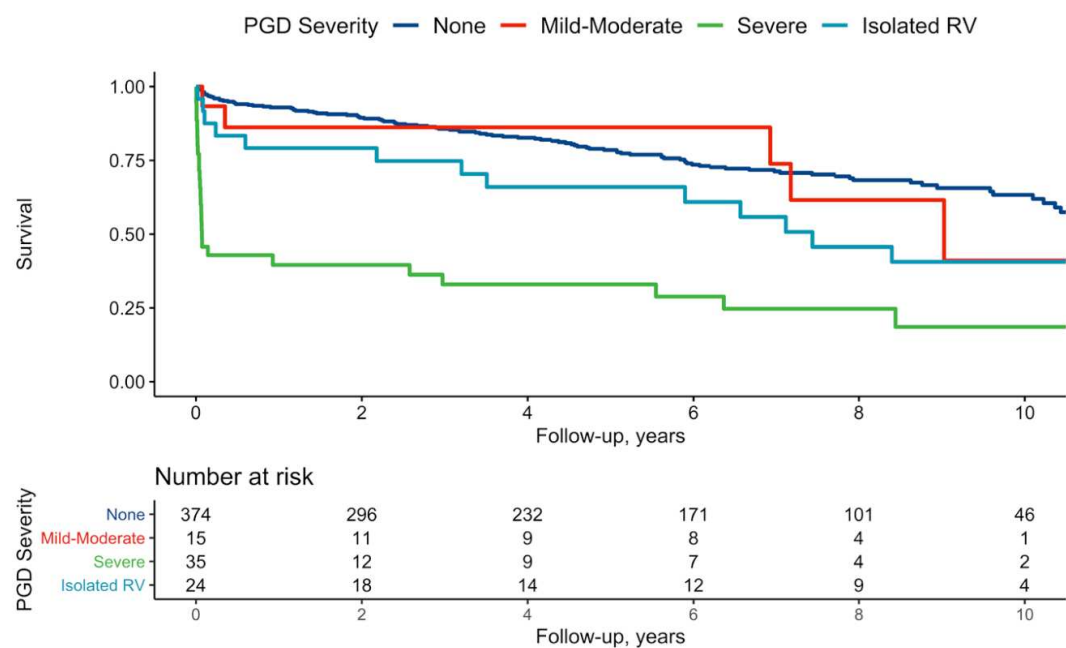


Figure 3. Overall survival by primary graft dysfunction severity. Overall survival for severity subtypes of PGD-LV, PGD-RV, and no PGD. Mild and moderate PGD were combined due to low numbers. Overall test of heterogeneity, $p < 0.0001$. Pairwise p values, adjusted for multiple comparisons: severe vs. no PGD, $p < 0.0001$; severe vs. PGD-RV, $p = 0.013$; severe vs. mild-moderate, $p = 0.01$; PGD-RV vs. no PGD, $p = 0.041$; mild-moderate vs. no PGD, $p = 0.58$; mild-moderate vs. PGD-RV, $p = 0.50$. PGD-LV, left ventricular primary graft dysfunction; PGD-RV, right ventricular primary graft dysfunction.

Figure S13 : Comparaison des processus de prélèvements selon que le donneur est DBD ou DCD

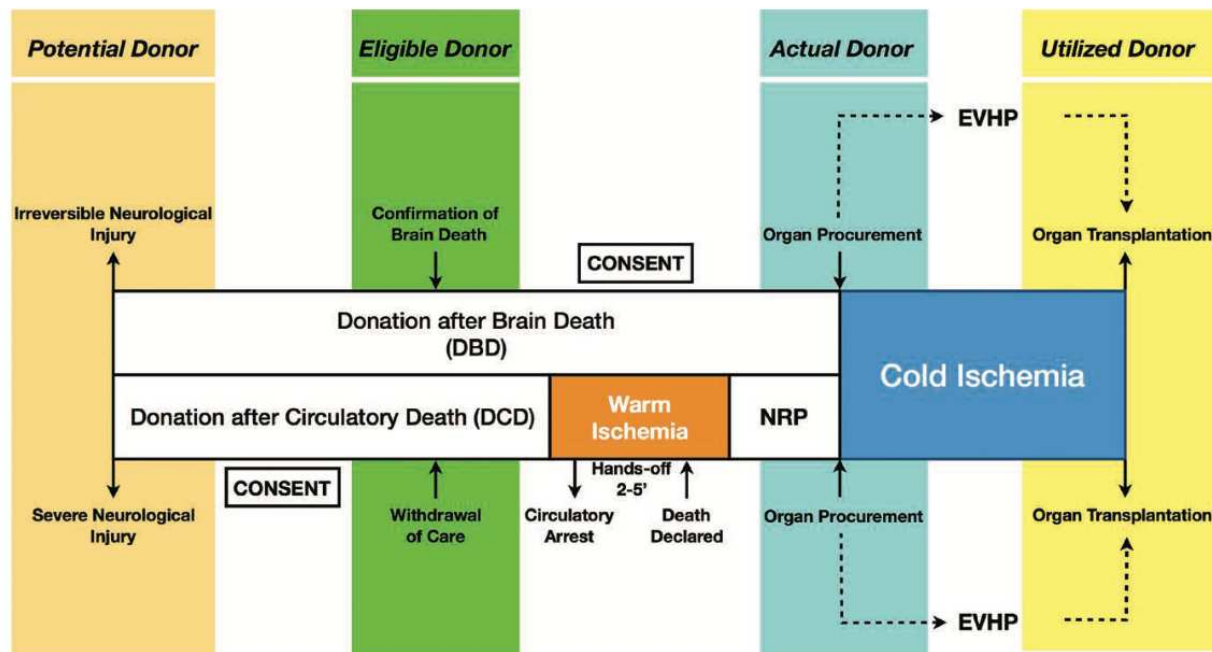


Figure 1. Comparison of donation pathways for DBD and category III DCD. The WHO organ donation pathway definitions are presented in italics.⁵⁰ The duration of withdrawal of care and hands-off time for certification of legal death is variable in the DCD pathway in different jurisdictions.⁴⁷ Cold ischemia is the most common preservation technique, the dotted line indicates the alternative pathways for allograft assessment and preservation: NRP⁵³ and EVHP. Consent: consent for donation when applicable. Hands-off time: no clinical interaction with donor. DBD indicates donation after brain death; DCD, donation after circulatory death; EVHP, ex vivo heart perfusion; NRP, normothermic regional perfusion; WHO, World Health Organization.

VIII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Authors/Task Force Members:, McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. janv 2022;24(1):4-131.
2. 2022 Rapport médical de l'agence de la biomédecine.
3. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J Heart Lung Transplant. oct 2017;36(10):1037-46.
4. 2023 Rapport médical de l'agence de la biomédecine.
5. Moayed Y, Truby LK, Foroutan F, Han J, Guzman J, Angleitner P, et al. The International Consortium on Primary Graft Dysfunction: Redefining Clinical Risk Factors in the Contemporary Era of Heart Transplantation. J Card Fail. juin 2024;30(6):805-15.
6. Segovia J, Cosío MDG, Barceló JM, Bueno MG, Pavía PG, Burgos R, et al. RADIAL: A novel primary graft failure risk score in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. juin 2011;30(6):644-51.
7. Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, Ramlawi B, Chen JM, Takayama H, et al. Factors Associated With Primary Graft Failure After Heart Transplantation. Transplantation. 27 août 2010;90(4):444-50.
8. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN, et al. Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. Am J Transplant. juin 2018;18(6):1461-70.
9. Foroutan F, Alba AC, Stein M, Krakovsky J, Chien KGW, Chih S, et al. Validation of the International Society for Heart and Lung Transplantation primary graft dysfunction instrument in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. mars 2019;38(3):260-6.
10. Avtaar Singh SS, Banner NR, Rushton S, Simon AR, Berry C, Al-Attar N. ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study. Transplantation. févr 2019;103(2):336-43.
11. Smith NF, Salehi Omran S, Genuardi MV, Horn ET, Kilic A, Sciortino CM, et al. Primary Graft Dysfunction in Heart Transplant Recipients—Risk Factors and Longitudinal Outcomes. ASAIO J. mars 2022;68(3):394-401.
12. Sicim H, Tam WSV, Tang PC. Primary graft dysfunction in heart transplantation: the challenge to survival. J Cardiothorac Surg. 1 juin 2024;19:313.
13. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, Leprince P, Esmailian F, Luu M, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. J

Heart Lung Transplant. avr 2014;33(4):327-40.

14. Gong TA, Joseph SM, Lima B, Gonzalez-Stawinski GV, Jamil AK, Feliuss J, et al. Donor predicted heart mass as predictor of primary graft dysfunction. J Heart Lung Transplant. juill 2018;37(7):826-35.
15. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. J Heart Lung Transplant. févr 2019;38(2):156-65.
16. Copeland H, Knezevic I, Baran DA, Rao V, Pham M, Gustafsson F, et al. Donor heart selection: Evidence-based guidelines for providers. J Heart Lung Transplant. janv 2023;42(1):7-29.
17. D'Alessandro C, Golmard JL, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt CE, et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults☆. Eur J Cardiothorac Surg. 16 mars 2011;S1010794011001382.
18. Marasco SF, Kras A, Schulberg E, Vale M, Lee GA. Impact of Warm Ischemia Time on Survival After Heart Transplantation. Transplant Proc. 1 juin 2012;44(5):1385-9.
19. Chen JW, Chen YS, Chi NH, Huang SC, Yu HY, Chou NK, et al. Risk Factors and Prognosis of Patients With Primary Graft Failure After Heart Transplantation: An Asian Center Experience. Transplant Proc. 1 avr 2014;46(3):914-9.
20. Lerman JB, Agarwal R, Patel CB, Keenan JE, Casalinova S, Milano CA, et al. Donor Heart Recovery and Preservation Modalities in 2024. JACC Heart Fail. mars 2024;12(3):427-37.
21. Jahania MS, Sanchez JA, Narayan P, Lasley RD, Mentzer RM. Heart preservation for transplantation: principles and strategies. Ann Thorac Surg. nov 1999;68(5):1983-7.
22. Michel SG, Li GML, Madariaga MLL, Anderson LM. Innovative cold storage of donor organs using the Paragonix Sherpa Pak™ devices. 2015;
23. Van SD, Guihaire J. Préservation et réhabilitation du greffon cardiaque.
24. Bell RM, Mocanu MM, Yellon DM. Retrograde heart perfusion: The Langendorff technique of isolated heart perfusion. J Mol Cell Cardiol. juin 2011;50(6):940-50.
25. OCS Heart system for heart transplant, National Institute for Health and Care Excellence 2022.
26. Ardehali A, Esmailian F, Deng M, Soltesz E, Hsich E, Naka Y, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. The Lancet. juin 2015;385(9987):2577-84.
27. John MM, Shih W, Estevez D, Martens TP, Bailey LL, Razzouk AJ, et al. Interaction Between Ischemic Time and Donor Age on Adult Heart Transplant Outcomes in the Modern Era. Ann Thorac Surg. sept 2019;108(3):744-8.
28. Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, Martens TP, Garrido M, Davies RR, et al. The effect of

- ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: An analysis of the United Network for Organ Sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* févr 2007;133(2):554-9.
29. Guide du Score Cœur, site de l'agence de la Biomédecine
30. Kransdorf EP, Kittleson MM, Benck LR, Patel JK, Chung JS, Esmailian F, et al. Predicted heart mass is the optimal metric for size match in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* févr 2019;38(2):156-65.
31. Copeland H, Knezevic I, Baran DA, Rao V, Pham M, Gustafsson F, et al. Donor heart selection: Evidence-based guidelines for providers. *J Heart Lung Transplant.* janv 2023;42(1):7-29.
32. Dorent R, Gandjbakhch E, Goéminne C, Ivanov F, Sebbag L, Bauer F, et al. Assessment of potential heart donors: A statement from the French heart transplant community. *Arch Cardiovasc Dis.* févr 2018;111(2):126-39.
33. Tsukashita M, Naka Y. Organ Care System for Heart Procurement and Strategies to Reduce Primary Graft Failure After Heart Transplant. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;20(3):322-34.
34. García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A, Bowles CT, De Robertis F, Mohite PN, et al. Evaluation of the Organ Care System in Heart Transplantation With an Adverse Donor/Recipient Profile. *Ann Thorac Surg.* déc 2014;98(6):2099-106.
35. Nielsen WH, Gustafsson F, Olsen PS, Hansen PB, Rossing K, Lilleør NB, et al. Short-term outcomes after heart transplantation using donor hearts preserved with ex vivo perfusion. *Scand Cardiovasc J.* 31 déc 2023;57(1):2267804.
36. El Gamel A, Yonan NA, Grant S, Deiraniya AK, Rahman AN, Sarsam MAI, et al. Orthotopic cardiac transplantation: A comparison of standard and bicaval Wythenshawe techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg.* avr 1995;109(4):721-30.
37. Chan JL, Kobashigawa JA, Reich HJ, Ramzy D, Thottam MM, Yu Z, et al. Intermediate outcomes with ex-vivo allograft perfusion for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* mars 2017;36(3):258-63.
38. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* oct 2017;36(10):1037-46.
39. Ibrahim M, Hendry P, Masters R, Rubens F, Lam BK, Ruel M, et al. Management of acute severe perioperative failure of cardiac allografts: A single-centre experience with a review of the literature. *Can J Cardiol.* avr 2007;23(5):363-7.
40. Langmuur SJJ, Amesz JH, Veen KM, Bogers AJJC, Manintveld OC, Taverne YJHJ. Normothermic Ex Situ Heart Perfusion With the Organ Care System for Cardiac Transplantation: A Meta-analysis. *Transplantation.* sept 2022;106(9):1745-53.
41. Pinezich M, Vunjak-Novakovic G. Bioengineering approaches to organ preservation *ex vivo*.

Exp Biol Med. mai 2019;244(8):630-45.

42. Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, Banayosy AE, Koerfer R, Tenderich G. Normothermic Ex Vivo Allograft Blood Perfusion in Clinical Heart Transplantation. *Heart Surg Forum*. 3 juill 2014;17(3):E141-5.
43. Jawitz OK, Devore AD, Patel CB, Bryner BS, Schroder JN. EXPANDIng the Donor Pool: Quantifying the Potential Impact of a Portable Organ-Care System for Expanded Criteria Heart Donation. *J Card Fail*. déc 2021;27(12):1462-5.
44. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Casalinova S, Koomalsingh KJ, Shah AS, et al. Increasing Utilization of Extended Criteria Donor Hearts for Transplantation. *JACC Heart Fail*. mars 2024;12(3):438-47.
45. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. *J Thorac Dis*. avr 2019;11(S6):S938-45.
46. McGiffin DC, Kure CE, Macdonald PS, Jansz PC, Emmanuel S, Marasco SF, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) safely and effectively extends acceptable donor heart preservation times: Results of the Australian and New Zealand trial. *J Heart Lung Transplant*. mars 2024;43(3):485-95.
47. Rega F, Lebreton G, Para M, Michel S, Schramm R, Begot E, et al. Hypothermic oxygenated perfusion of the donor heart in heart transplantation: the short-term outcome from a randomised, controlled, open-label, multicentre clinical trial. *The Lancet*. août 2024;404(10453):670-82.
48. Shudo Y, Leacche M, Copeland H, Silvestry S, Pham SM, Molina E, et al. A Paradigm Shift in Heart Preservation: Improved Post-transplant Outcomes in Recipients of Donor Hearts Preserved with the SherpaPak System. *ASAIO J* [Internet]. 5 sept 2023 [cité 7 sept 2024]; Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/MAT.0000000000002036>
49. Giraud S, Thuillier R, Kerforne T, Barrou B, Badet L, Bucur P, et al. Préservation des organes à transplanter : Une étape essentielle dans le parcours de la transplantation. *Revue sur les grandes avancées. Bull Académie Natl Médecine*. 1 avr 2022;206(4):518-33.
50. Beuth J, Falter F, Pinto Ribeiro RV, Badiwala M, Meineri M. New Strategies to Expand and Optimize Heart Donor Pool: Ex Vivo Heart Perfusion and Donation After Circulatory Death: A Review of Current Research and Future Trends. *Anesth Analg*. mars 2019;128(3):406-13.
51. Iyer A, Gao L, Doyle A, Rao P, Cropper JR, Soto C, et al. Normothermic Ex Vivo Perfusion Provides Superior Organ Preservation and Enables Viability Assessment of Hearts From DCD Donors. *Am J Transplant*. févr 2015;15(2):371-80.
52. Messer S, Cernic S, Page A, Berman M, Kaul P, Colah S, et al. A 5-year single-center early experience of heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant*. déc 2020;39(12):1463-75.
53. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *The Lancet*. juin 2015;385(9987):2585-91.

54. Schroder JN, Patel CB, DeVore AD, Bryner BS, Casalinova S, Shah A, et al. Transplantation Outcomes with Donor Hearts after Circulatory Death. *N Engl J Med*. 8 juin 2023;388(23):2121-31.
55. Dang Van S, Gaillard M, Laverdure F, Thes J, Venhard JC, Fradi M, et al. Ex vivo perfusion of the donor heart: Preliminary experience in high-risk transplantations. *Arch Cardiovasc Dis*. nov 2021;114(11):715-26.
56. Cooper DKC, Cozzi E. Clinical Pig Heart Xenotransplantation—Where Do We Go From Here? *Transpl Int*. 2 févr 2024;37:12592.

AUTEUR : DUIGOU Augustin

Date de soutenance : Vendredi 25 octobre 2024

Titre de la thèse : Hypothermie ou perfusion ex-vivo normothermique d'organe : expérience lilloise en transplantation cardiaque

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Chirurgie cardiaque

DES : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Mots-clés : Transplantation, Perfusion ex-vivo, Défaillance primaire de greffon, OCS

Contexte : La préservation statique hypothermique par VitalPack® est la technique de référence pour préserver les organes avant transplantation (conventional cold storage : CCS). Le temps d'ischémie associée à cette technique peut être responsable de lésions d'organe irréversibles et d'une augmentation du risque de défaillance primaire de greffon (DPG). D'autres alternatives de préservation existent comme la technique innovante de perfusion normothermique ex-vivo par l'Organ Care System® (OCS®). Nous disposons de cette technique depuis 2019.

Méthodes : Nous avons recueilli les données concernant les 226 transplantations cardiaques réalisées dans notre centre entre janvier 2014 et décembre 2023. 2 périodes ont été définies : période 0 (avant 2019 : CCS seule) et période 1 (depuis 2019 : CCS et OCS®). Notre objectif principal a été de démontrer que les survies précoces (30 jours, 90 jours et 1 an), n'étaient pas différentes selon la période (groupes période 0 / période 1) et selon la technique de préservation (groupes CCS / OCS®). Nous avons cherché à identifier les facteurs de risque de DPG sévère et de décès précoce.

Résultats : 110 patients ont été transplantés pendant la période 0, et 116 pendant la période 1 (dont 32 dans le groupe OCS®). Nous n'avons pas identifié de différence significative sur les taux de survie à un an en fonction de la période (86,4% vs 75,8%, $p = 0,07$, période 0 vs 1) ou de la technique de préservation (78,4% vs 68,7%, $p = 0,32$, CCS période 1 vs OCS®), malgré des durées de conservation « out-of-body » plus longues dans le groupe OCS® ($p < 0,0001$) et une proportion de patients redux plus importante. Le taux de DPG (défaillance primaire de greffon) sévère a été de 18%, sans différence significative entre les groupes. Les facteurs de risque de DPG sévère identifiés sont le diabète chez le receveur (OR = 3,7 ; $p = 0,005$), une ECLS préopératoire (OR = 2,9 ; $p = 0,005$) et un ratio PHM (masse cardiaque prédictive) $< 0,75$ (OR = 3,0 ; $p = 0,026$). Les facteurs de risque de décès à 90 jours sont l'insuffisance rénale sévère (OR = 4,5 ; $p = 0,004$) et la DPG sévère (OR = 6,8 ; $p < 0,0001$).

Conclusion : Dans notre expérience, il n'existe pas de différence de survie à 30 jours, 90 jours et 1 an selon le mode de préservation (CCS vs OCS®), malgré des durées « out-of-body » prolongées.

Composition du Jury :

Président : Professeur André VINCENTELLI

Assesseurs : Professeur Julien GUIHAIRE, Docteur Delphine DEBLAUWE,

Docteur Céline GOEMINNE

Directeur de thèse : Docteur Natacha ROUSSE