

Appels d'offres Recherche

- Recherche et greffe
 AMP, diagnostic prénatal et diagnostic génétique
 REIN

Année de financement :

RAPPORT FINAL

I - Résumé du projet

Nom et prénom du coordinateur

GUIHAIRE Julien

Titre du projet (*maximum 120 caractères*)

Evaluation de la viabilité des greffons cardiaques prélevés sur donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé (Maastricht 3) (PFS20-004)

Résumé (*maximum 3000 caractères*) (objectifs, méthodologie, résultats attendus)

Objectifs

Le prélèvement cardiaque à partir de donneurs décédés d'arrêt circulatoire contrôlé (DDACC ou Maastricht 3) pourrait augmenter le pool de greffons cardiaques pour la transplantation. Il n'est actuellement pas autorisé en France. Un protocole national de prélèvement multi-organe a été établi par l'Agence de la Biomédecine pour permettre le prélèvement et la transplantation des reins, du foie, des poumons et plus récemment du pancréas à partir de donneurs Maastricht 3. Les objectifs de notre projet sont les suivants :

- 1) Valider une méthode de prélèvement cardiaque sur donneur Maastricht 3 en France respectant le protocole national de prélèvement multi-organe en vigueur
- 2) Montrer la viabilité des greffons cardiaques prélevés sur donneur Maastricht 3 en France
- 3) Analyser le profil métabolomique des cœurs humains Maastricht 3

Méthodologie

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique avec prélèvement cardiaque à des fins scientifiques (non éligibles pour une transplantation). L'Agence de la Biomédecine a autorisé en mai 2020 ce protocole (PFS20-004) incluant 5 patients de 18 à 55 ans éligibles à un prélèvement pulmonaire à des fins thérapeutiques dans le cadre du protocole national Maastricht 3. Seuls les centres hospitaliers habilités au prélèvement pulmonaire Maastricht 3 ayant une expérience d'au moins 2 cas étaient autorisés à participer à cette étude. Les cœurs étaient prélevés selon la méthode de prélèvement direct après initiation de la circulation régionale normothermique (CRN) par voie fémorale pour assurer la perfusion isolée des organes abdominaux. Les cœurs étaient ensuite préservés et évalués sur machine de perfusion *ex vivo* normothermique sur le dispositif Organ Care System (OCS, TransMedics) pendant 4 heures. La viabilité du greffon cardiaque était appréciée par l'extraction myocardique du lactate mesurée par la différentielle artério-veineuse plasmatique et la diminution significative du lactate artériel au cours des 4 heures de perfusion.

Résultats

Dix centres de prélèvement multi-organe ont accepté de participer au PFS20-004 après présentation de l'étude et validation locale des modalités de mise en place du protocole. Entre mai 2020 et mars 2021, 21 propositions de prélèvement cardiaque Maastricht 3 ont été recensées, dont 5 ont été réalisées. Les principales causes de non-prélèvement cardiaque étaient la non-attribution des poumons au moment de la répartition (37%), un obstacle médico-légal (19%) ou une opposition des proches (19%). L'âge médian des donneurs prélevés était de 40 ans [23-52] (60% d'hommes) avec une durée médiane de séjour en réanimation de 13 jours [7-30]. La durée médiane d'ischémie chaude fonctionnelle pour le cœur était de 21 minutes [19-42]. Le débit moyen de la CRN après

l'explantation du cœur était de $3,0 \pm 0,2$ L/min. Les 5 cœurs ont été perfusés *ex vivo* au terme des 4 heures avec un profil d'extraction favorable du lactate dans tous les cas. Le lactate artériel moyen initial était de $5,4 \pm 0,9$ mmol/L vs. $3,0 \pm 0,8$ mmol/L après 4 heures de perfusion *ex vivo* ($p=0,003$).

Conclusion

Nous rapportons pour la première fois en France la faisabilité de la méthode de prélèvement direct puis reperfusion *ex vivo* des greffons cardiaques prélevés après arrêt circulatoire contrôlé. Au terme des 4 heures de préservation, les 5 cœurs prélevés présentaient une viabilité métabolique compatible avec leur éligibilité pour la transplantation.

II - Partenaires

Coordinateur du projet (Partenaire 1)

Civilité (M., Mme, Mlle)	Nom	Prénom	Laboratoire (nom complet)
M.	GUIHAIRE	Julien	Service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire, Département de Recherche Préclinique – Hôpital Marie Lannelongue

Autres partenaires

Civilité (M., Mme, Mlle)	Nom	Prénom	Laboratoire (nom complet)
Mlle	GAILLARD	Maïra	Service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire, Département de Recherche Préclinique – Hôpital Marie Lannelongue
M.	VALLEE	Aurélien	Service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire, Département de Recherche Préclinique – Hôpital Marie Lannelongue
M.	AKAMKAM	Ali	Service de Chirurgie Cardiaque et Vasculaire, Département de Recherche Préclinique – Hôpital Marie Lannelongue
M.	THES	Jacques	Département d'Anesthésie Réanimation, Département de Recherche Préclinique – Hôpital Marie Lannelongue
M.	DECANTE	Benoît	Département de Recherche Préclinique – Hôpital Marie Lannelongue
M.	DANG VAN	Simon	Service de Chirurgie Cardiaque – CHU Angers
Mme	ARMAND	Aurore	Coordination hospitalière des prélèvements d'organes et de tissus (CHPOT) – CHU Angers
Mme	CHESSON	Gaëlle	Coordination hospitalière des prélèvements d'organes et de tissus (CHPOT) – CHU Bicêtre

M.	VENHARD	Jean-Christophe	Coordination hospitalière des prélèvements d'organes et de tissus (<i>CHPOT</i>) – CHRU Tours
M.	COLSCH	Benoit	Laboratoire d'Etude du Métabolisme et du Médicament, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Gif-sur-Yvette, Université Paris Saclay

III – Rapport scientifique (10 pages maximum)

Introduction

La transplantation cardiaque est le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque avancée réfractaire au traitement médical optimal. La pénurie d'organe avec un ratio actuel de deux candidats receveurs pour un greffon cardiaque disponible conduit à l'allocation croissante de donneurs à critères élargis, souvent âgés de plus de 55 ans, avec des comorbidités cardiovasculaires, ou bien dans les suites d'un arrêt cardio-respiratoire prolongé non contrôlé. De même une durée d'ischémie du greffon supérieur à 4 heures est susceptible d'altérer la reprise d'activité cardiaque.(1, 2) Ces conditions isolées ou cumulées sont autant de risques favorisant la survenue d'une défaillance primaire du greffon (DPG) cardiaque. Cette complication redoutée par toutes les équipes est la première cause de mortalité précoce chez les transplantés cardiaques avec seulement 59% de survie à un an pour les formes les plus sévères de DPG.(3) Or la DPG survient dans 40% des cas en France au décours immédiat de la transplantation cardiaque.(Agence de la Biomédecine, Rapport annuel Médical et Scientifique 2022 <https://rams.agence-biomedecine.fr>) Cette incidence est de fois plus élevée comparativement aux autres pays, notamment européens et nord-américains.

Le prélèvement du greffon cardiaque est classiquement réalisé sur donneur en état de mort encéphalique. La pénurie contemporaine de greffons a récemment conduit au développement du prélèvement d'organe après arrêt circulatoire contrôlé (catégorie 3 de la classification de Maastricht). Il s'agit de patients pour lesquels un arrêt des thérapeutiques actives est décidé en accord avec les proches. Cette catégorie de donneurs a précédé historiquement les prélèvements sur donneurs en état de mort encéphalique puisque les premières transplantations cardiaques réalisées par Christiaan Barnard ont été réalisées avant la définition d'Harvard de la mort encéphalique telle qu'établie en 1968.(4, 5) La preuve du concept de transplantation cardiaque après arrêt circulatoire contrôlé était dès lors démontrée. Mais ce n'est qu'au milieu des années 2010 qu'elle va connaître un nouvel essor, notamment grâce à l'avènement de la technologie de perfusion *ex situ* du greffon.(6, 7) Dans les conditions de prélèvement d'organe après arrêt circulatoire contrôlé, le cœur est en effet soumis à une ischémie chaude prolongée sans protection préalable par une solution de préservation durant la phase agonique consécutive à l'arrêt des thérapeutiques actives. Une période d'ischémie chaude fonctionnelle débute lorsque la pression artérielle systémique moyenne est inférieure à 45 mm Hg. Elle se termine soit au moment du flush de la solution de préservation dans l'aorte ascendante, soit au moment de la reperfusion coronaire *in situ* au sang. Il existe en effet deux modalités rapportées de ressuscitation du greffon cardiaque après un arrêt circulatoire contrôlé sur donneur Maastricht 3 : soit une reperfusion *ex situ* sur machine (méthode dite de prélèvement direct du greffon cardiaque), soit une

reperfusion *in situ* à l'aide d'une assistance circulatoire de type circulation extra-corporelle ou de type extra-corporel membrane oxygenation.(8) Aucune de ces deux approches n'a actuellement fait la preuve de sa supériorité.(9-11) En revanche elles sont indispensables pour permettre l'évaluation du greffon cardiaque et juger de son éligibilité pour la transplantation. La phase agonique induit non seulement une ischémie myocardique mais également une distension des cavités cardiaques. Ces deux mécanismes provoquent des lésions potentiellement irréversibles qui ne peuvent être démasquées qu'en reperfusant l'organe avant la transplantation. L'avantage de la reperfusion *in situ* est qu'elle permet une évaluation fonctionnelle du cœur par échocardiographie transoesophagienne et cathétérisme intracardiaque. L'inconvénient est qu'elle nécessite la mise en place d'une circulation extracorporelle pour perfusion thoraco-abdominale dont la possibilité de sevrage déterminera l'éligibilité du cœur à la transplantation.(12) L'alternative est la reperfusion *ex situ* sur machine en mode Langendorff, c'est-à-dire un cœur isolé avec perfusion rétrograde par l'aorte ascendante sans mise en charge des cavités gauches. La principale limite de ce mode de perfusion est l'absence d'évaluation fonctionnelle du cœur, sa viabilité étant uniquement appréciée par une analyse biochimique du métabolisme myocardique. Cette seconde approche dite de prélèvement direct est celle qui a été la plus appliquée à travers le Monde avec plus de 400 transplantations cardiaques rapportées à ce jour après arrêt circulatoire contrôlé. Les résultats sont extrêmement favorables avec plus de 90% de survie à 1 an, et comparables à 5 ans avec ceux de la transplantation à partir de donneurs en état de mort encéphalique.(9, 10, 13)

Un protocole national de prélèvement multi-organe sur donneurs décédés d'arrêt circulatoire contrôlé (DDACC ou Maastricht 3) a été établi par l'Agence de la Biomédecine pour permettre le prélèvement et la transplantation des reins, du foie, des poumons et plus récemment du pancréas. La transplantation cardiaque à partir de donneurs Maastricht 3 n'est actuellement pas autorisée en France. Or elle pourrait permettre d'augmenter le pool de greffons cardiaques proposés pour la transplantation. Des discussions auprès de l'Agence de la Biomédecine ont débuté en 2018 à l'initiative d'un groupe de travail de la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV) autour des modalités d'ouverture de la transplantation cardiaque Maastricht 3 en France. A l'issue de ces échanges, le groupe de travail de la SFCTCV a déposé en décembre 2019 auprès de l'Agence de la Biomédecine une demande de prélèvements à des fins scientifiques dont les objectifs sont les suivants :

- 1) Valider une méthode de prélèvement cardiaque sur donneur Maastricht 3 en France respectant le protocole national de prélèvement multi-organe en vigueur
- 2) Montrer la viabilité des greffons cardiaques prélevés sur donneur Maastricht 3 en France
- 3) Analyser le profil métabolomique des cœurs humains Maastricht 3 au cours de leur perfusion *ex vivo* sur machine

Ce protocole a été accepté par l'Agence de la Biomédecine sous l'appellation PFS20-004 et est entré en application le 26 mai 2020. Le présent rapport scientifique abordera les objectifs principaux du PFS20-004 à savoir la validation d'une méthode de prélèvement, de préservation et d'évaluation des greffons cardiaques Maastricht 3 en France. Ces résultats sont en effet attendus pour la poursuite des discussions autour de l'ouverture de la transplantation cardiaque Maastricht 3 en France, enjeu majeur du plan ministériel 2022-2026 pour le prélèvement et la greffe d'organes et de tissus (<https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/greffes-et-dons-d-organes-plans-d-actions-2022-2026>). L'analyse du profil

métabolomique des cœurs Maastricht 3 est un objectif secondaire de notre étude dont les résultats seront communiqués en début d'année 2024.

Méthodologie

1) Centres de prélèvements éligibles au PFS20-004

Parmi les conditions requises pour la mise en application du PFS20-004 dans un établissement hospitalier centre de prélèvement multi-organe, il fallait une habilitation en vigueur pour le prélèvement pulmonaire sur donneur Maastricht 3 avec une expérience d'au moins deux procédures. Vingt centres de prélèvement ont été contactés par le coordinateur et investigateur principal de l'étude entre mai 2020 et décembre 2022 conduisant à 31 présentations du protocole PFS20-004 aux différents intervenants de chaque centre (en présence ou en visioconférence). Trois centres hospitaliers (Annecy, Cochin, Strasbourg) ont décliné la participation au protocole pour des raisons de difficulté de mise en place logistique au sein de leur établissement, notamment concernant la faisabilité de l'arrêt des thérapeutiques au bloc opératoire, même s'il ne s'agissait pas d'une condition indispensable à la mise en place du protocole. Pour sept centres les discussions sont restées en suspens malgré une présentation du protocole et une discussion avec les équipes locales de coordination hospitalière de prélèvement d'organes et des tissus. Au total, dix centres répondant aux critères d'éligibilité établis par l'Agence de la Biomédecine ont accepté de participer à l'étude : le CHU de Bicêtre (94), le CHRU de Tours (37), le CHU d'Angers (49), l'Hôpital Foch (Suresnes, 92), le CH de Saint-Denis (93), le CHU de Poitiers (86), le CH d'Orléans (45), l'AP-HM (Marseille, 13), le CHU Lariboisière (75) et le CHU de Nantes (44). Une lettre d'engagement à participer au protocole PFS20-004 était adressée par le coordinateur de l'étude au Pôle Recherche de l'Agence de la Biomédecine pour chacun de ces 10 centres. La **Figure 1** illustre le recensement des centres participants à l'étude.



Figure 1. Recensement des centres de prélèvement d'organes et de tissus éligibles au protocole PFS20-004.

2) Critères d'inclusion et de non-inclusion des donneurs

Les critères d'inclusion des donneurs dans le cadre du PFS20-004 étaient les suivants:

- Donneur DDAC Maastricht 3 tel que défini selon le protocole de l'Agence de la Biomédecine après arrêt des thérapeutiques actives (AT). Patient pour lequel un AT a été décidé du fait de la gravité du pronostic.
- Donneur DDAC Maastricht 3 éligible à un prélèvement pulmonaire
- Age du donneur : ≥ 18 ans et < 55 ans
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\geq 50\%$ à l'échocardiographie

Les critères de non-inclusion des donneurs étaient les suivants:

- Absence d'identité du donneur
- Absence de diagnostic sur la pathologie initiale
- Etat septique non contrôlé
- Antécédent de chirurgie cardiaque, de coronaropathie documentée (syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, angioplastie coronaire), de valvulopathie significative, de malformation cardiaque congénitale excepté la bicuspidie non compliquée (non fuyante et non sténosante)
- Etat de choc cardiogénique sous support inotrope pharmacologique (dobutamine ou adrénaline) ou mécanique (ballon de contre-pulsion intra-aortique, assistance circulatoire de courte durée de type ECMO ou Impella)
- A l'échocardiographie : des troubles de la cinétique segmentaire avec FEVG $< 50\%$ et/ou une hypertrophie ventriculaire gauche sévère avec septum interventriculaire > 15 mm et/ou une insuffisance aortique \geq grade 2
- Présence de troubles du rythme ventriculaire soutenus (avant et durant la phase agonique)
- Noradrénaline > 2 mg.h⁻¹ (depuis le bilan d'inscription sur Cristal jusqu'à l'arrêt des thérapeutiques actives)
- Low flow > 40 min avant la décision de limitation et d'arrêt des thérapeutiques actives

3) Protocole chirurgical de prélèvement cardiaque

L'équipe de prélèvement cardiaque (Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris Saclay) était composée de deux chirurgiens cardiaques seniors, un interne de chirurgie cardiaque et un médecin anesthésiste-réanimateur avec la compétence de perfusionniste. La procédure d'arrêt des thérapeutiques actives se déroulait soit au bloc opératoire, soit en chambre de réanimation à proximité du bloc opératoire pour limiter au minimum la durée d'ischémie chaude fonctionnelle pour le cœur. Le principe de prélèvement cardiaque retenu dans le protocole PFS20-004 était celui du prélèvement direct en respectant la mise en place de la CRN pour la perfusion des organes abdominaux. Un bolus d'héparine de 300 UI.kg⁻¹ était administré lorsque la pression artérielle systolique était < 60 mmHg. Cinq minutes après la survenue d'une asystolie mécanique (perte de la pulsatilité), le décès était déclaré et le registre national des refus était consulté avant tout acte chirurgical. La CRN était ensuite canulée par voie fémorale (artère et veine), et l'aorte thoracique descendante était occluse par un ballon endovasculaire introduit par la canule artérielle fémorale selon le protocole national en vigueur. De façon concomitante, une sternotomie était réalisée. Une canule de cardioplégie était mise en place sur l'aorte ascendante, de même qu'une canule de pneumoplégie dans le tronc de l'artère pulmonaire. Après avoir vérifié le bon positionnement du ballon d'occlusion intra-aortique par radioscopie, la CRN était initiée. L'aorte

ascendante et les deux veines caves étaient alors clampées, et la solution de cardioplégie cristalloïde froide à 4°C (1 litre, PLEGISOL®, Pfizer France, Paris, France) était alors administrée de façon antérograde dans la racine aortique. Dans le même temps la solution de pneumoplégie était administrée en antérograde via la canule préalablement placée dans le tronc de l'artère pulmonaire. La décharge des cavités cardiaque droites et gauches était effectuée respectivement au niveau de la veine cave inférieure (au-dessus du clampage) et de l'auricule gauche. Du sérum glacé était versé dans la cavité thoracique. Le cœur était prélevé selon la technique conventionnelle en concertation avec le chirurgien thoracique pour le partage de l'oreillette gauche. Une canule veineuse supplémentaire pouvait être placée dans la veine cave supérieure avant clampage de celle-ci pour permettre le prélèvement du bloc thoracique sans modifier le débit de la CRN.

4) Protocole de perfusion cardiaque ex vivo

Une perfusion normothermique au sang était privilégiée dans le protocole PFS20-004 avec le dispositif Organ Care System (OCS, TransMedics, Andover, USA). Le priming du circuit de perfusion de l'OCS était réalisé à l'aide de 6 à 7 concentrés de globules rouges destinés à des fins scientifiques et procurés auprès de l'Etablissement Français du Sang (Convention 20/EFS/027, EFS Ile-de-France, Rungis, France) en respectant les règles de compatibilité ABO avec le donneur. Les concentrés de globules rouges étaient préalablement traités dans une machine de récupération du sang de type Cell Saver. Un volume sanguin de 800 à 1200 mL était ainsi obtenu. Le priming de l'OCS était ensuite complété par une solution d'albumine humaine à 20% de façon à obtenir un volume total de priming compris entre 1300 et 1500 mL avec un taux d'hématocrite supérieur à 20%.

Après explantation du greffon cardiaque, l'aorte ascendante et le tronc de l'artère pulmonaire étaient canulés *ex situ* puis le cœur était placé sur machine de perfusion (**Figure 2**). Une solution de maintenance contenant de l'adénosine ainsi qu'une solution d'adrénaline étaient raccordées au circuit. La pompe de l'OCS était mise en route à 1 L/min afin d'effectuer les purges avant le placement du cœur. Celui-ci était ensuite raccordé au niveau de l'aorte via une canule préalablement implantée. Il s'agissait d'une perfusion cardiaque isolée de type Langendorff puisque seules les artères coronaires étaient perfusées, les cavités cardiaques gauches étant laissées vides, avec l'oreillette gauche ouverte. L'optimisation et les objectifs de perfusion tels que recommandés par la société TransMedics sont résumés en **Annexe 1**. La perfusion normothermique au sang du cœur était débutée dans la salle d'opération et le départ de l'équipe de prélèvement cardiaque avec le cœur sur le dispositif OCS ne se faisait qu'après optimisation des paramètres de perfusion coronaire et après la mise en évidence d'une extraction myocardique du lactate circulant dans le perfusât.

L'équipe de prélèvement cardiaque revenait à l'Hôpital Marie Lannelongue par transport routier à l'aide d'un véhicule conforme pour le transport de la machine de perfusion cardiaque OCS (Paris International Care, Bougival, France). La perfusion du cœur était conduite pendant une durée totale de 4 heures. Durant cette période, des prélèvements du perfusât étaient répétés toutes les 30 minutes pour le dosage du lactate artériel

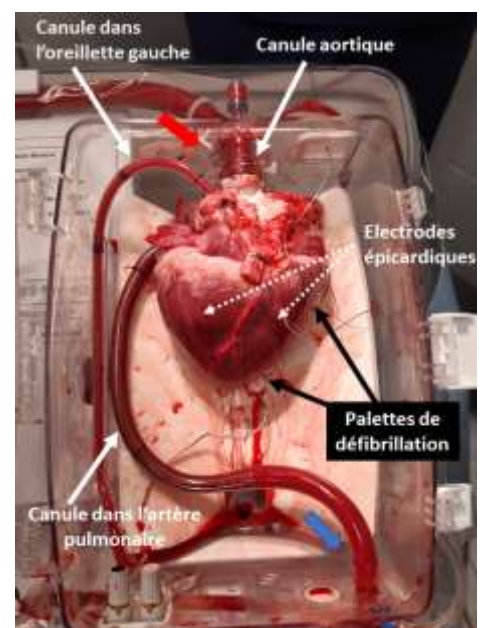


Figure 2. Instrumentation du cœur isolé sur un module de perfusion normothermique au sang (OCS, TransMedics).

et veineux. Un dosage de la glycémie et de la calcémie était effectué au début de la perfusion puis à une heure et après 3 heures.

5) Méthode d'évaluation de la viabilité du greffon cardiaque

La viabilité du greffon cardiaque était analysée selon une approche biochimique reposant sur l'extraction myocardique du lactate circulant telle que rapportée dans la littérature et telle que recommandée par la société TransMedics.(14) Un prélèvement instantané de plasma au niveau des canules aortique et pulmonaire, soit respectivement en amont et en aval du cœur perfusé, était réalisé toutes les 15 à 30 minutes et analysé sur un automate transportable dédié (CG4+, iSTAT, Abbott, Chicago, USA). Une différentielle artério-veineuse positive pour le lactate circulant était considérée comme critère de qualité de la perfusion cardiaque ex vivo témoignant de la viabilité du myocarde. La diminution progressive de la concentration artérielle du lactate circulant au cours des 4 heures de perfusion était en faveur d'une consommation du lactate par le cœur, critère de jugement principal pour l'éligibilité du greffon cardiaque à la transplantation. Le taux prévisionnel d'utilisation des greffons cardiaques dans notre étude était ainsi établi selon le critère de viabilité myocardique défini par une décroissance progressive du lactate artériel avec un taux final après 4 heures de perfusion <5 mmol/L avec une différence artério-veineuse en faveur d'une consommation du lactate (concentration veineuse < concentration artérielle). Ce sont les paramètres qui sont actuellement préconisés par les équipes qui utilisent les greffons cardiaques prélevés sur donneur Maastricht 3.(8)

6) Prélèvements des échantillons biologiques pour analyse métabolomique

Un prélèvement de perfusât (4 mL) et une biopsie myocardique étaient réalisés à T0 puis respectivement toutes les 30 et 60 minutes jusqu'au terme des 4 heures de perfusion. Les prélèvements de perfusât étaient mis en centrifugation pendant 10 minutes à 4000 tours/min pour recueillir le plasma surnageant. Les biopsies myocardiques et les échantillons de plasma étaient rapidement placés pendant la durée du transport dans une glacière contenant de la carboglace, puis conservés en congélation à -80°C au sein du Département de Recherche Préclinique de l'Hôpital Marie Lannelongue. L'ensemble de ces échantillons biologiques congelés étaient ensuite acheminés au Laboratoire d'Etude du Métabolisme et du Médicament (LEMM, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Gif-sur-Yvette, Université Paris Saclay) pour y être préparés puis analysés selon une approche métabolomique telle que récemment rapportée par notre équipe.(15)

7) Analyses statistiques

Une analyse descriptive des caractéristiques démographiques des donneurs était rapportée, de même que les temps critiques consécutifs à l'arrêt des thérapeutiques actives jusqu'au prélèvement du cœur sur le donneur. Les variables quantitatives étaient rapportées selon leur médiane \pm écart-type, tandis que les variables qualitatives étaient rapportées en pourcentage de la valeur absolue théorique. Une analyse des comparatives du débit de la CRN était réalisée par un test T de Student non apparié. Une analyse comparative des variables biologiques (lactate dans le perfusât au cours des 4 heures de perfusion) étaient réalisées selon une analyse de la variance (ANOVA) avec le logiciel GraphPad (Prism, La Jolla, USA).

Résultats

1) Recensement des propositions de prélèvement cardiaque sur donneur Maastricht 3

Depuis l'ouverture du protocole d'étude, 21 propositions de prélèvements cardiaques sur donneur Maastricht 3 ont été recensées entre mai 2020 et mars 2023. Ces propositions émanaient de 8 centres différents parmi les 10 centres participant à l'étude. Sur ces 21 propositions, 16 ont été déclinées dans 6 cas (37%) pour non-attribution des poumons au moment de la répartition des organes, dans 3 cas (19%) pour un obstacle médico-légal au prélèvement d'organe à des fins scientifiques, dans 3 cas (19%) en raison d'une opposition des proches, dans un cas en raison de la découverte d'une cardiomyopathie hypertrophique sur une échographie cardiaque transthoracique réalisée avant la répartition des organes, dans un cas pour infection du patient au virus West Nile, dans un cas pour raison logistique (équipe de prélèvement prévenue le jour même du prélèvement et ayant déjà accepté un autre prélèvement le même jour) et dans un cas pour opposition du vivant au prélèvement d'organe.

Concernant les 5 prélèvements inclus dans l'étude, ils ont été réalisés dans des 3 centres différents qui ont proposé à seuls 12 potentiels donneurs cardiaques, soit 57% de l'ensemble des propositions recensées. Le délai médian entre le premier appel de la coordination hospitalière de prélèvement et l'équipe de chirurgie cardiaque de l'Hôpital Marie Lannelongue était de 3 jours [2-3]. Le transport de l'équipe de prélèvement cardiaque était réalisé par voie routière dans les 5 cas. La distance moyenne entre l'Hôpital Marie Lannelongue et le centre hospitalier où se déroulait le prélèvement d'organes était de 218 ± 119 km dans notre étude.

2) Caractéristiques des donneurs Maastricht 3

Les caractéristiques des donneurs sont listées dans le **Tableau 1**. L'âge médian des cinq donneurs prélevés était de 40 ans [23-52] (60% d'hommes). L'indice de masse corporel moyen était de $24,3 \pm 1,8$ kg/m². Trois patients présentaient un tabagisme actif compris entre 5 et 20 paquet-années. Aucun patient n'était exposé au diabète ou à une dyslipidémie. Tous les patients présentaient un pronostic neurologique défavorable en rapport avec des lésions cérébrales irréversibles. La durée médiane de séjour en réanimation entre l'admission et l'AT était de 13 jours [7-30]. Aucun patient n'était sous support pharmacologique catécholaminergique avant l'AT et la fraction d'éjection du ventricule gauche était comprise entre 55 et 65% dans tous les cas.

3) Conditions de l'arrêt des thérapeutiques actives, paramètres de la circulation régionale normothermique et déroulement du prélèvement multi-organes

L'AT était effectué au bloc opératoire dans 4 cas. Dans un cas l'AT avait été fait en réanimation, les proches souhaitant être présents jusqu'au constat du décès du patient. La durée médiane de la phase agonique était de 15 minutes [13-18]. La médiane d'ischémie chaude fonctionnelle pour le cœur débutant lorsque la pression artérielle moyenne inférieure était à 45 mm Hg jusqu'au flush de la cardioplégie *in situ* dans l'aorte ascendante était de 21 minutes [19-42]. La durée médiane d'ischémie froide pour le cœur était de 31 minutes [28-33] depuis le flush de la cardioplégie jusqu'à la reperfusion *ex situ* sur machine. L'ensemble des conditions de l'AT avec les temps critiques sont résumés dans le **Tableau 2**.

La CRN était établie par canulation fémorale percutanée dans les 5 cas. Des introducteurs avaient été préalablement placés dans l'artère et la veine fémorale commune sous guidage échographique avant l'AT. Une conversion chirurgicale a été nécessaire dans un cas (donneur n°3) en raison d'un échec de canulation artérielle fémorale. La situation a pu être rapidement contrôlée permettant la mise en route de la CRN en moins de 15 minutes après la survenue de l'asystolie. Le débit médian à l'initiation de la CRN était de 3,3 L/min [2,7-3,5]. Une fois le cœur explanté, le débit médian de la CRN était de 3,2 L/min [2,7-3,6], sans différence significative avec le débit initial (unpaired T-test, p=0.93).

Le volume de remplissage médian pendant la CRN était de 4,5 L [3,5-16,5] avec une médiane de 2 [1-7] concentrés de globules rouges transfusés pendant la CRN. La durée médiane de la CRN était de 133 minutes [45-178]. Un arrêt prématuré de la CRN après 45 minutes (soit 28 minutes après l'explantation du cœur) a été constaté dans le cas n°5 en raison d'une instabilité hémodynamique majeure malgré une expansion volémique massive de 16,5 L. Une hémorragie intra-thoracique non contrôlée a été constatée au moment du prélèvement bi-pulmonaire (plaie de la veine cave supérieure et de l'aorte thoracique descendante).

Le bloc bi-pulmonaire a pu être prélevé dans les 5 cas, puis évalué sur machine de perfusion *ex situ* après une phase initiale de préservation statique froide. Quatre des 5 greffons bi-pulmonaires ont pu être transplantés, un greffon (donneur n°2) étant considéré comme non éligible devant une hématose défavorable au terme de la phase de perfusion pulmonaire *ex situ*. Le foie était prélevé et transplanté dans les 4 premiers cas, tandis qu'il n'était pas attribué donc non prélevé dans le 5^e cas. Les reins étaient prélevés et transplantés dans les 4 premiers cas, tandis qu'ils n'étaient finalement pas attribués dans le 5^e cas en raison d'un arrêt prématuré de la CRN.

4) Caractéristiques de la perfusion cardiaque isolée *ex situ* et viabilité des greffons cardiaques

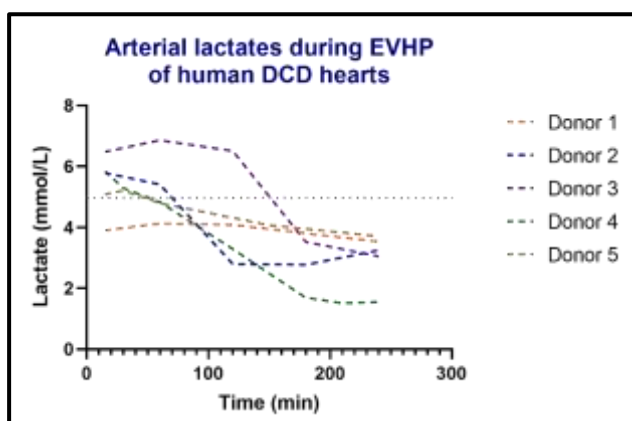


Figure 3. Cinétique du lactate artériel au cours des 4 heures de perfusion cardiaque *ex situ*. Dans les 5 cas une décroissance progressive du lactate artériel est constatée avec un lactate final inférieur à 5 mmol/L. EVHP, *ex vivo heart perfusion* ; DCD, *donation after controlled-circulatory death*.

Tous les cœurs ont pu être instrumentés sur le module de perfusion OCS dont le perfusât était préalablement amorcé par 6 à 7 concentrés de globules rouges lavés, soit un volume moyen de sang traité de 900 mL. Un choc électrique externe à 10 Joules était nécessaire dans les 5 cas pour défibriller le cœur au début de la phase de reperfusion *ex situ*. Un électro-entraînement par une électrode épiscopulaire bipolaire était ensuite initié à 80 bpm tel que recommandé (**Annexe 1**). Il n'y a eu aucun échec de perfusion cardiaque isolée *ex situ* sur le dispositif OCS dans notre étude. Toutes les procédures ont été menées au terme des 4 heures prévues dans le cadre

du protocole PFS20-004. Au cours de la période de perfusion cardiaque *ex situ* la pression aortique moyenne était de $78,2 \pm 6,2$ mmHg pour un débit coronaire moyen de $711 \pm 7,1$ mL/min sans différence significative entre les 5 cas. Après une phase initiale d'optimisation des paramètres de perfusion, une extraction myocardique du lactate était constatée après 20 minutes de perfusion dans deux cas, après 30 minutes dans

un cas, après 40 minutes dans un cas et enfin après 45 minutes dans un cas. L'extraction myocardique du lactate caractérisée par une différentielle artério-veineuse positive persistait jusqu'au terme des 4 heures de perfusion *ex situ*. La **Figure 3** illustre la cinétique décroissante du lactate artériel au cours des 4 heures de perfusion normothermique *ex situ* temps pour chacun des 5 cœurs. Cette cinétique favorable avec un lactate artériel final < 5 mmol/L combinée à la persistance de l'extraction myocardique du lactate dans tous les cas au terme des 4 heures de perfusion était consistante avec la viabilité métabolique de ces cœurs et de leur éligibilité pour la transplantation.

5) Résultats des analyses métabolomiques

L'enrichissement des spécimens biologiques (plasma et myocarde ventriculaire gauche) est en cours. Les analyses métabolomiques en spectrométrie de masse débiteront en septembre 2023 au LEMM du CEA (Université Paris Saclay). Les résultats seront interprétés puis communiqués au premier trimestre de 2024.

Discussion

Nous rapportons pour la première fois en France les résultats d'un protocole de prélèvement et de réhabilitation *ex situ* du greffon cardiaque à partir de 5 donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé. Cette étude de faisabilité a permis de répondre à deux objectifs principaux.

1) **Validation d'un protocole de prélèvement cardiaque sur donneur Maastricht 3 en France.**

Nous avons démontré la faisabilité du prélèvement cardiaque selon la méthode de prélèvement direct suivi d'une reperfusion *ex situ* sur machine en respectant le protocole national en vigueur de prélèvement multi-organe après arrêt circulatoire contrôlé. Les différentes phases consécutives à l'AT ont été respectées avec une durée de phase agonique <180 minutes dans tous les cas. Il n'y a eu aucun échec d'instauration de la CRN abdominale dont le débit de perfusion est resté stable durant le prélèvement cardiaque. La CRN a pu être maintenue plus d'une heure pour permettre la qualification des greffons abdominaux, sauf dans un cas où la CRN a été arrêtée prématurément en raison d'une hémorragie intrathoracique. Cette complication est survenue plusieurs minutes après le prélèvement cardiaque et est inhérente au prélèvement pulmonaire. Elle ne peut être imputable au prélèvement cardiaque. Le prélèvement cardiaque n'a pas mis en péril le prélèvement des greffons pulmonaires, l'ischémie chaude fonctionnelle pulmonaire étant inférieure à 90 minutes dans les 5 cas. L'administration *in situ* de la solution de pneumoplégie était en effet réalisée en même temps que l'infusion de la solution de cardioplégie, au maximum 36 minutes après le constat de l'asystolie, soit dans tous les en moins de 90 minutes après l'asystolie tel que recommandé pour la qualification des poumons Maastricht 3. Les poumons ont été transplantés dans 4 cas sur 5, une hématoze défavorable après 4 heures de perfusion *ex situ* sur machine ayant conduit à la transplantation du bloc bi-pulmonaire dans un cas.

La méthode de prélèvement direct des cœurs Maastricht 3 telle qu'appliquée dans le PFS20-004 est celle qui a été la plus rapportée à travers le monde à ce jour. Elle présente l'avantage majeur de ne pas imposer de modification au protocole de prélèvement national Maastricht 3 actuellement en vigueur. Les résultats des transplantations rénales et hépatiques Maastricht 3 sont extrêmement favorables avec ce

protocole.(16-18) Nous démontrons que le prélèvement cardiaque direct est réalisable en France après arrêt circulatoire contrôlé. Cette approche nécessite inéluctablement une reperfusion *ex situ* au sang en normothermie sur machine pour juger de la viabilité et de la qualification finale du cœur pour la transplantation.

2) Démonstration de la viabilité des cœurs prélevés sur donneur Maastricht 3 en France

Les 5 cœurs Maastricht 3 prélevés dans le cadre du PFS20-004 ont pu être réhabilités et perfusés efficacement sur machine au terme des 4 heures prévues dans le protocole. Le débit moyen et la pression moyenne de perfusion étaient respectivement entre 700 et 800 mL/min et entre 70 et 80 mmHg, tels que recommandés par la société TransMedics. Tous ces cœurs présentaient une viabilité myocardique d'après la cinétique du lactate dans le perfusât. Ils auraient été considérés pour la transplantation cardiaque dans les pays où cette activité est autorisée à partir des donneurs Maastricht 3. Ces résultats sont consistants avec les séries préalablement publiées sur les résultats de la transplantation cardiaque Maastricht 3 selon la méthode de prélèvement direct.(9, 10, 13) Dans notre étude la durée d'ischémie chaude fonctionnelle était inférieure à 30 minutes, sauf pour le deuxième cœur où elle a atteint 42 minutes en raison de la mise en place de l'AT en réanimation et non pas directement au bloc opératoire comme dans les autres cas. Cet allongement de la durée d'ischémie chaude pour le cœur s'explique par le transport du patient entre la réanimation et le bloc opératoire après l'instauration de la CRN en chambre, ainsi que par son transfert sur la table d'opération. Néanmoins ce cœur a pu être ressuscité avec succès sur machine de perfusion et a rapidement présenté une viabilité métabolique favorable telle que représentée par l'extraction myocardique du lactate. Volontairement nous n'avons pas fixé de seuil limite d'ischémie chaude fonctionnelle pour le cœur dans notre protocole, étant donné que l'AT ne pouvait être imposée au sein du bloc opératoire dans tous les centres de prélèvement multi-organe. Notre expérience montre que le prélèvement et la réhabilitation cardiaque *ex situ* sur machine est faisable lorsque l'AT survient en unité de réanimation. Néanmoins il nous semble que le délai d'ischémie chaude fonctionnelle pour le cœur serait alors nécessairement supérieur à 30 minutes, condition à plus haut risque de défaillance primaire du greffon d'après les expériences cliniques rapportées de transplantation cardiaque Maastricht 3 principalement au Royaume Uni et en Australie.(8, 12, 19)

Nous devons reconnaître certaines difficultés rencontrées au cours de notre travail. La période d'inclusion des 5 cas aura été de 3 ans malgré une sensibilisation nationale et la participation au protocole de 10 établissements habilités pour le protocole de prélèvement multi-organe Maastricht 3. La mise en application du protocole en mai 2020 coïncidait avec la sortie du premier confinement relatif à la pandémie COVID-19, période où le recensement de potentiels donneurs Maastricht 3 était extrêmement difficile dans les unités de soins critiques en forte tension. Le critère d'inclusion en âge des donneurs était par ailleurs un âge <55 ans dans notre étude. Or l'âge moyen des donneurs Maastricht 3 en France étant de 54,4 ans avec 25% âgés de moins de 48 ans et 42% âgés de 60 ans ou plus, nos possibilités d'inclusion étaient dès lors très limitées. A la lumière des résultats favorables des 4 premiers cas réalisés entre février 2021 et mars 2022, une demande d'amendement pour élargir le critère d'inclusion d'âge aux patients <65 ans a été déposée le 23 mars 2022 auprès de l'Agence de la Biomédecine afin d'augmenter les chances d'inclusion dans l'étude. Cette demande a été refusée (**Annexe 3**). Nous n'avons pas souhaité modifier les autres critères d'inclusion ou de non-inclusion tel que la durée de low flow <40 minutes.

La restriction du prélèvement cardiaque scientifique à la condition que les poumons soient prélevés à des fins thérapeutiques était par ailleurs un élément très restrictif. Sur les 21 propositions de prélèvement cardiaque recensées dans le cadre du PFS20-004, 16 ont été refusées. La principale cause de refus (37%) était la non-attribution des greffons pulmonaires lors de la répartition. Ce constat n'est pas surprenant puisque les poumons sont les organes les moins souvent prélevés sur les donneurs Maastricht 3, principalement en rapport avec la présence de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique prolongée. L'activité de la transplantation pulmonaire Maastricht 3 depuis son ouverture en France en 2016 ont été récemment publiés par De Wolf J. et al.(20) Les résultats sont extrêmement favorables avec 93,4% de survie à un an et 85% de survie estimée à 3 ans. Sur la période d'étude de 66 mois (mai 2016 – nov. 2021) 100 donneurs ont été recensés, 90 ont été prélevés soit un ratio de 1,36 prélèvement pulmonaire Maastricht 3 par mois pour un âge médian des donneurs de 50 ans [19-70]. Néanmoins la perspective d'ouverture de la transplantation cardiaque Maastricht 3 en France ne sera pas restreinte aux seuls donneurs qualifiés pour un prélèvement pulmonaire. D'autres critères d'inclusion pour le prélèvement cardiaque Maastricht 3 pourront à notre sens être élargis, notamment la durée du low flow lors de l'évènement causal qui ne devrait plus être limitée à 40 minutes si l'évaluation de la fonction cardiaque à l'échocardiographie est normale.

Conclusions et perspectives

Notre étude a permis de valider les deux principaux objectifs du protocole PFS20-004, à savoir 1) valider la méthode de prélèvement cardiaque direct combinée à la reperfusion *ex situ* sur machine ; et 2) démontrer la viabilité myocardique et donc l'éligibilité de ces cœurs pour la transplantation. Le protocole PFS20-004 était un pré-requis demandé par l'Agence de la Biomédecine avant l'ouverture de la transplantation cardiaque Maastricht 3 en France. Les résultats seront présentés prochainement au Comité Médical et Scientifique de l'Agence de la Biomédecine le 15 juin 2023. Des travaux seront prochainement menés des groupes de travail impliquant chirurgiens cardiaques, cardiologues transplantateurs, réanimateurs, médecins et infirmiers de coordination de prélèvement, afin de définir les critères de sélection des donneurs Maastricht 3, la méthode de prélèvement et de réhabilitation cardiaque, la répartition de ces greffons, ainsi que les critères de sélection des receveurs. Une réflexion autour du remboursement des technologies de perfusion *ex situ* pour la transplantation cardiaque doit également être initiée à court terme.

Références bibliographiques

1. 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. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2014;33(4):327-40.
2. Goldsmith KA, Demiris N, Gooi JH, Sharples LD, Jenkins DP, Dhital KK, et al. Life-years gained by reducing donor heart ischemic times. Transplantation. 2009;87(2):243-8.
3. Buchan TA, Moayedi Y, Truby LK, Guyatt G, Posada JD, Ross HJ, et al. Incidence and impact of primary graft dysfunction in adult heart transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2021;40(7):642-51.
4. Arnet WF. The criteria for determining death in vital organ transplants--a medical-legal dilemma. Missouri law review. 1973;38(2):220-34.

5. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 1967;41(48):1271-4.
6. Dhital KK, Chew HC, Macdonald PS. Donation after circulatory death heart transplantation. Current opinion in organ transplantation. 2017;22(3):189-97.
7. 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. Lancet (London, England). 2015;385(9987):2585-91.
8. Chew HC, Macdonald PS, Dhital KK. The donor heart and organ perfusion technology. Journal of thoracic disease. 2019;11(Suppl 6):S938-s45.
9. Chen Q, Emerson D, Megna D, Osho A, Roach A, Chan J, et al. Heart transplantation using donation after circulatory death in the United States. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2023;165(5):1849-60.e6.
10. 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. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2020;39(12):1463-75.
11. Messer S, Page A, Colah S, Axell R, Parizkova B, Tsui S, et al. Human heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors using normothermic regional perfusion and cold storage. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2018;37(7):865-9.
12. Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernandez-Sanchez J, Colah S, et al. Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2017;36(12):1311-8.
13. Chew HC, Iyer A, Connellan M, Scheuer S, Villanueva J, Gao L, et al. Outcomes of Donation After Circulatory Death Heart Transplantation in Australia. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(12):1447-59.
14. 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. Lancet (London, England). 2015;385(9987):2577-84.
15. Hautbergue T, Laverdure F, Van SD, Vallee A, Sanchis-Borja M, Decante B, et al. Metabolomic profiling of cardiac allografts after controlled circulatory death. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2023.
16. Antoine C, Savoye E, Gaudez F, Cheisson G, Badet L, Videcoq M, et al. Kidney Transplant From Uncontrolled Donation After Circulatory Death: Contribution of Normothermic Regional Perfusion. Transplantation. 2020;104(1):130-6.
17. Mohkam K, Nasralla D, Mergental H, Muller X, Butler A, Jassem W, et al. In situ normothermic regional perfusion versus ex situ normothermic machine perfusion in liver transplantation from donation after circulatory death. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2022;28(11):1716-25.
18. Savier E, Lim C, Scatton O. Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death Donors With Normothermic Regional Perfusion Versus Donation After Brain Death Donors. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2022;28(3):508-9.
19. Messer S, Page A, Berman M, Tsui S, Large S. Prolonged Donation Withdrawal Ischaemic Time (DWIT) Does Not Impact on DCD Heart Transplant Outcomes. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2018;37(4):S14-S5.
20. De Wolf J, Fadel G, Olland A, Falcoz PE, Mordant P, Castier Y, et al. Controlled donation after circulatory death lung transplantation: Results of the French protocol including in situ abdominal normothermic regional perfusion and ex vivo lung perfusion. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2023.

Supports financiers : Appel d'Offre Recherche et Greffe 2020, Agence de la Biomédecine (La Plaine-Saint-Denis, France); TransMedics (Andover, USA); Hôpital Marie Lannelongue – Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph (Le Plessis Robinson, France).

Remerciements : aux proches des donneurs d'organe ; aux infirmier(e)s et médecins de coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus ; à l'ensemble des équipes d'anesthésie-réanimation et de bloc opératoire qui ont permis le bon déroulement des procédures de cette étude.

IV – Valorisation des travaux

Publications (en cours de rédaction):

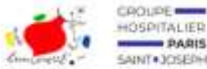




- French preliminary experience of cardiac procurement and *ex situ* rehabilitation after controlled-circulatory death: a feasibility study.
Journal cible : *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* (Official journal of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care (SFAR))
- Metabolomic profiling of human hearts during *ex situ* normothermic perfusion after controlled-circulatory death.
Journal cible : *Transplant International* (Official journal of the European Society for Organ Transplantation (ESOT))

Communications orales (en prévision):

- Société Francophone de Transplantation (SFT), Réunion scientifique annuelle, Brest, 2023
- International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Annual scientific meeting, Prague, 2024
- Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV), Nancy, 2024

V – Poster résumé des travaux

Ce document pourra être utilisé par l'Agence pour communiquer au travers de son site Internet. (Accord Dr Guihaire pour diffusion par l'Agence de la Biomédecine).

Protocole PFS20-004

Expérience Préliminaire du Prélèvement Cardiaque Maastricht 3 en France

Gaillard M.^{1*}, Akamkam A.¹, Dang Van S.^{2*}, Theis J.¹, Venhard J.-C.³, Cheisson G.⁴, Flecher E.^{5*}, Vincentelli A.^{6*}, Armand A.⁷, Guihaire J.^{8*}

1) Service de chirurgie cardiaque et vasculaire, Hôpital Marie Lannelongue, Université Paris Saclay; 2) Service de cardiologie, CHU Angers; 3) CHPOT, CHU Tours; 4) CHPOT CHU Bicêtre; 5) Service de cardiologie et vasculaire, CHU Rennes; 6) Service de chirurgie cardiaque, CHRU Lille; 7) CHPOT, CHU Angers; 8) Groupe de travail M3 cœur, SFCTCV

Objectifs de l'étude

Le prélèvement cardiaque à partir de donneurs décadés d'arrêt circulatoire contrôlé (Maastricht 3) pourrait augmenter le pool de greffes cardiaques pour la transplantation. Il est actuellement pas autorisé en France. Un protocole national de prélèvement multi-organes a été établi par l'Agence de la Biomédecine pour permettre le prélèvement et la transplantation des reins, du foie, des pannes, et plus récemment du pancréas à partir de donneurs Maastricht 3. Les objectifs de cette étude sont les suivants:

- 1) Valider une méthode de prélèvement cardiaque sur donneur Maastricht 3 en France respectant le protocole national de prélèvement multi-organes vigoureux
- 2) Mesurer la viabilité des greffes cardiaques prélevées sur donneur Maastricht 3 en France

Méthodologie de l'étude

Étude prospective multicentrique avec prélèvement cardiaque à des fins cliniques (non éligible pour une transplantation) autorisée par l'Agence de la Biomédecine en mai 2020 (PFS20-004) incluant 4 patients de 18 à 50 ans éligibles à un prélèvement d'organes Maastricht 3 à des fins thérapeutiques. Les cœurs étaient prélevés selon le protocole de prélèvement direct après isolation de la circulation régionale normothermique (CRN) par voie Némosil pour assurer la perfusion froide des organes abstraites. Les cœurs étaient ensuite prélevés et évalués sur machine de perfusion *ex situ* normothermique sur le dispositif Organ Care System (OCS, TransMedics) pendant 4 heures (Fig. 1). La viabilité du greffon cardiaque était appréciée par l'indicateur myocardique du lactate mesuré par la diffusionnelle endothélium-toxique et la direction qualitative du lactate artériel au cours des 4 heures de perfusion.

Résultats de l'étude

Dix centres de prélèvement multi-organes ont accepté de participer au PFS20-004 après présentation de l'étude et validation locale des modalités de mise en place du protocole (Fig. 1). Entre mai 2020 et mars 2021, 11 propositions de prélèvement cardiaque Maastricht 3 ont été reçues, dont 5 ont été réalisées. Les protocoles locaux de prélèvement cardiaque étaient la revascularisation des pannes au moment de la répartition (27%), un obstacle métrico-élastique (25%) ou une opposition des proches (33%). L'âge médian des donneurs prélevés était de 40 ans (23-42) (80% d'hommes) avec une durée médiane de séjour en réanimation de 28 jours (7-95). L'arrêt des thérapeutiques était rétro-actif au bloc opératoire dans 4 cas sur 5. La durée médiane d'ischémie chaude fonctionnelle pour le cœur était de 23 minutes (18-42). Le débit moyen de la CRN après l'ajustement du cœur était de 3,60 L/min. La CRN a été initiée principalement sans 40 minutes, soit 25 minutes après le prélèvement cardiaque en raison d'une hémorragie intra-thoracique non contrôlée pendant le prélèvement pulmonaire. Les 5 cœurs ont été réanimés *ex situ* avec succès puis perfusés efficacement jusqu'au terme des 4 heures. Une extraction myocardique du lactate s'est observée après 20 à 45 minutes de perfusion *ex situ* et persistait jusqu'à 4 heures dans tous les cas (Fig. 2). Le lactate artériel moyen initial était de 5,403 mmol/L, vs 3,0058 mmol/L après 4 heures de perfusion *ex situ* (p<0,001).




Figure 1. Répartition des centres de prélèvement d'organes et de bases éligibles au protocole PFS20-004




Figure 2. Normothermie *ex situ* d'un cœur sur un module de perfusion normothermique de sang (OCS, TransMedics)

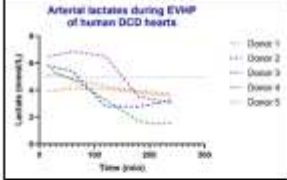


Figure 3. Cinétique du lactate artériel au cours des 4 heures de perfusion cardiaque *ex situ*. Dans les 5 cas une décroissance progressive du lactate artériel est constatée avec un lactate final inférieur à 5 mmol/L, soit 40% en moyenne par rapport à l'état initial.

Conclusions et perspectives

Le PFS20-004 a été mené à terme avec l'inclusion des 5 cas. Nous ne rapportons aucun échec de mise en place de la CRN ni d'arrêt de prélèvement cardiaque direct dans le respect du protocole national de prélèvement multi-organes Maastricht 3. Le débit de la CRN était stable en moyenne à 3 L/min au moment de l'ajustement du cœur. Les 5 cœurs ont été réanimés avec succès sur machine avec une cinétique favorable du lactate dans le perfusé au terme des 4 heures de perfusion *ex situ*. Tous ces cœurs étaient transplantés après la crise de viabilité myocardique. Cette étude de faisabilité est un pré-requis pour l'Agence de la Biomédecine avant l'ouverture française de la transplantation cardiaque Maastricht 3.

Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des donneurs Maastricht 3 proposés pour prélèvement multi-organe dans le cadre du PFS20-004.

	Donneur 1	Donneur 2	Donneur 3	Donneur 4	Donneur 5
Age	37	40	52	23	46
Genre	Femme	Homme	Femme	Homme	Homme
Poids (kg)	69	83	68	67	71
Taille (m)	1.63	1.85	1.65	1.77	1.68
IMC (kg/m ²)	25.9	24.2	24.9	21.3	25.1
Tabagisme	-	20 PA	-	5 PA	18 PA
HTA	-	-	-	-	-
Dyslipidémie	-	-	-	-	-
Diabète	-	-	-	-	-
Evènement causal	AVC	AVC	TCG	Anoxie	HSD
ACR récent (low flow, min)	-	-	-	20	-
FEVG (%)	60	60	65	65	55
Catécholamines vasopressives*	-	-	-	-	-
Catécholamines inotropes*	-	-	-	-	-
Durée de séjour en réanimation (jours)	30	7	13	15	10

ACR, arrêt cardio-respiratoire ; AVC, accident vasculaire cérébral ; FEVG, fraction d'éjection ventriculaire gauche ; HTA, hypertension artérielle ; HSD, hématome sous dural ; IMC, indice de masse corporelle ; PA, paquet-années ; TCG, traumatisme crânien grave. *avant l'arrêt des thérapeutiques actives.

Tableau 2. Caractéristiques des prélèvements d'organe Maastricht 3 pour lesquels le cœur a été prélevé à des fins scientifiques dans le cadre du PFS20-004.

	Donneur 1	Donneur 2	Donneur 3	Donneur 4	Donneur 5
Date du PMO	13/01/21	25/11/21	24/01/22	14/03/22	21/03/23
Arrêt des thérapeutiques actives					
Lieu	Bloc op.	Réanimation	Bloc op.	Bloc op.	Bloc op.
Phase agonique (min)	14	15	15	13	18
Période de No touch (min)	5	5	5	5	5
Délai entre arrêt ventilation et sternotomie (min)	19	38	20	18	23
Délai entre asystolie et flush cardioplégie (min)	18	36	15	16	1
Ischémie cardiaque chaude fonctionnelle (min)	29	42	19	21	19
Ischémie cardiaque froide (min)	32	28	33	31	29
CRN Fémoro-Fémorale					
Canulation percutanée	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Débit initial (L/min)	3.08	3.51	2.72	3.48	3.3
Débit juste après explantation cardiaque (L/min)	2.91	3.57	2.71	3.61	3.2
Débit avant arrêt (L/min)	3.04	3.30	2.78	3.1	2.4
Expansion volémique (ml)	3500	4500	3500	5500	16500
Transfusion CGR (n)	5	7	2	1	2
Durée totale (min)	133	178	65	141	45
Complication(s)	aucune	aucune	aucune	aucune	Hémorragie intra-thoracique**
Organes prélevés/transplantés					
Poumons	Oui/oui	Oui/non*	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui
Foie	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui	Non attribué
Reins	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui	Oui/oui	Oui/non***

CRN, circulation régionale normothermique ; CGR, concentré de globules rouges ; PMO, prélèvement multi-organe.

* poumons non transplantés pour hématoze défavorable après 4 heures de perfusion *ex situ*

** défaut de clampage vasculaire intra-thoracique et plaie de l'aorte thoracique descendante conduisant à un remplissage massif mais inefficace aboutissant à l'arrêt prématuré de la CRN

*** reins non transplantés car arrêt prématuré de la CRN (décision PNRG)

Annexes

Annexe 1. Paramètres de perfusion cardiaque isolée sur machine *ex vivo* (recommandations de la société TransMedics, Andover, USA)

Paramètres de perfusion cardiaque *ex vivo*

- Débit coronaire : **650 à 850 mL/min**
- Pression aortique : **75 à 85 mmHg**
- Fréquence cardiaque : **80/min**
- Température de perfusion : **34°C**
- PaO₂: **>150 mmHg**
- Hématocrite : **≥20%**
- Glycémie : **1 à 1,5 g/L**
- Calcémie : **>2 mmol/L**

Annexe 2. Annexe financière – Budget de l'étude

Etat récapitulatif des dépenses :

Code convention (comme indiqué dans la convention) : 20GREFFE012

Titre du Projet :
Evaluation de la viabilité des greffons cardiaques prélevés sur donneur décédé après arrêt circulatoire contrôlé (Maastricht 3)

Période justifiée : mai 2020 à juin 2023

Nom de l'établissement partenaire : Fondation Hôpital Saint Joseph - Hôpital Marie Lannelongue

Nom du Responsable scientifique : Dr Julien GUIHAIRE

Bilan financier final

DEPENSES	MONTANT	RECETTES	MONTANT
Achats	238 581,12 €	Subventions	30 000,00 €
Petit matériel		Subvention Agence de la biomédecine	30 000,00 €
Concentrés de globules rouges (6/prélèvement)	8 397,00 €		
Pharmacie	4 260,00 €		
Dispositif médical (5 modules OCS Transmedics)	225 000,00 €	Subvention par la société TransMedics	225 000,00 €
Carboglace	924,12 €		
Prestations de services extérieurs	5 000,00 €		
Analyse métabolomique (CEA-Saclay)	5 000,00 €		
Autres (à préciser)			
Autres services extérieurs	4 100,00 €		
Frais de déplacements / missions	2 700,00 €		
Frais postaux - téléphone	200,00 €		
Frais de gestion	1 200,00 €		
Autres (à préciser)			
Personnel	104 915,00 €		
Frais de personnel médical*	104 915,00 €		
Frais de personnel non médical*			
Autres (à préciser)	- €		
TOTAL GENERAL	352 596,12 €	TOTAL GENERAL	255 000,00 €

* Salaires chargés

Annexe 3. Réponse de la Direction Juridique de l'Agence de la Biomédecine à la demande d'amendement au protocole PFS20-004.

Dossier suivi par :

Delphine LEMAIRE
Direction juridique
Tel. : 01 55 93 64 13
delphine.lemaire@biomedecine.fr

Nicolas CHATAURET
Direction générale médicale et scientifique
Pôle recherche / Union européenne
Tel. : 01 55 93 65 26
nicolas.chatauret@biomedecine.fr

RM : ADM05L-NCH

La Directrice générale

A

Hôpital Marie – Lannelongue
Direction de la Recherche et de l'Innovation
133 avenue de la Résistance
92350 Le Plessis Robinson

A l'attention de Monsieur Antoine AGATHON

Saint-Denis, le 12 mai 2022

Monsieur,

Vous avez adressé à l'Agence de la biomédecine le 23 mars dernier, une demande de modification des éléments figurant dans la déclaration du protocole enregistré par mes services sous le numéro PFS20-004 nécessitant le prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules sur une personne dont la mort a été dûment constatée, pour le projet de recherche intitulé :

« Evaluation de la viabilité des greffons cardiaques prélevés sur donneurs décédés après arrêt circulatoire contrôlé (DDAC Maastricht 3) »

La modification vise à étendre à 65 ans la limite supérieure d'âge pour l'inclusion des donneurs Maastricht 3 afin d'augmenter le nombre de donneurs éligibles au prélèvement de cœur à visée scientifique.

Je comprends les difficultés que vous rencontrez à trouver des donneurs éligibles pour votre protocole, cependant l'extension de la limite d'âge à 65 ans n'augmentera que de très peu le nombre de donneurs potentiels. En effet, pour cette tranche d'âge supplémentaire, un taux plus élevé de décès après arrêt cardiaque initial et un plus grand nombre de co-morbidités vasculaires ont été observés.

Par ailleurs, la cardio-pneumoplogie n'étant possible qu'après la pose des canules et la mise en route de la CRN, et le temps de pose des canules (= temps d'asystolie) augmentant avec l'âge (en lien avec le terrain vasculaire du donneur), la probabilité de pouvoir réaliser la cardio-pneumoplogie dans un délai inférieur à 30 minutes chez ces donneurs âgés est faible.

Selon le protocole national britannique de prélèvement cardiaque des donneurs Maastricht 3, l'âge maximum du donneur pour le prélèvement est de 50 ans. Ces recommandations serviront de base à l'argumentaire concernant le prélèvement de cœur sur DDAC M3 destiné à la Direction générale de la santé. Il est préférable, à ce stade très préliminaire de recherche clinique, de rester dans les critères d'inclusion reconnus pour ce type de prélèvement.

Dès lors, la balance entre le bénéfice apporté en terme de connaissances acquises avec les prélèvements scientifiques chez les donneurs âgés et le risque que le protocole ferait courir aux prélèvements thérapeutiques abdominaux n'est pas en faveur de cette modification.

Je vous recommande plutôt d'envisager d'étendre d'autres critères d'inclusion et de revoir certains critères d'exclusion secondaires afin d'augmenter le pool de donneurs. Vous pourriez aussi resserrer votre collaboration avec les centres les plus actifs sur le prélèvement des poumons de donneurs Maastricht 3 afin d'accélérer l'obtention des deux cœurs manquant à votre protocole.

Au bénéfice de ces observations, j'émet un avis défavorable à la demande de modification présentée.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

Pour la directrice générale et par délégation,



Anne DEBEAUMONT
Directrice juridique

Copie : Monsieur Julien GUIHAIRE – Coordonnateur du projet