



**HAL**  
open science

# Pronostic à long terme et facteurs prédictifs de mortalité dans la dysfonction primaire du greffon cardiaque sévère ayant nécessité une assistance mécanique par ECMO

Hélène Prunet

## ► To cite this version:

Hélène Prunet. Pronostic à long terme et facteurs prédictifs de mortalité dans la dysfonction primaire du greffon cardiaque sévère ayant nécessité une assistance mécanique par ECMO. *Cardiologie et système cardiovasculaire*. 2020. dumas-03396732

**HAL Id: dumas-03396732**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03396732>**

Submitted on 22 Oct 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES  
Année 2020  
2020ANTI0588

FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD

**Pronostic à long terme et facteurs prédictifs de mortalité  
dans la dysfonction primaire du greffon cardiaque sévère  
ayant nécessité une assistance mécanique par ECMO**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
Des Antilles et de la Guyane  
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 10 novembre 2020

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Par

**PRUNET Hélène**

Examineurs de la thèse :

Président : Mr le Professeur Rémi NEVIÈRE

Membres du jury : Mr le Professeur François ROQUES  
Mr le Maître des conférences universitaires Jocelyn INAMO  
Mme le Docteur Astrid MONFORT  
Mr le Docteur Matteo POZZI

Directeur de thèse : Mr le Docteur Guillaume BAUDRY



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY  
 Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO  
 Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
<b>Pascal BLANCHET</b> _____	<b>Chirurgie Urologique</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
<b>André-Pierre UZEL</b> _____	<b>Chirurgie Orthopédique et Traumatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
<b>Pierre COUPPIE</b> _____	<b>Dermatologie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
<b>Thierry DAVID</b> _____	<b>Ophthalmologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
<b>Suzy DUFLO</b> _____	<b>ORL – Chirurgie Cervico-Faciale</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
<b>Eustase JANKY</b> _____	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
<b>François ROQUES</b> _____	<b>Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean ROUDIE</b> _____	<b>Chirurgie Digestive</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
<b>Jean-Louis ROUVILLAIN</b> _____	<b>Chirurgie Orthopédique</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
<b>André CABIE</b> _____	<b>Maladies Infectieuses</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
<b>Philippe CABRE</b> _____	<b>Neurologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)	
<b>Raymond CESAIRE</b> _____	<b>Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
<b>Maryvonne DUEYMES-BODENES</b> _____	<b>Immunologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
<b>Annie LANNUZEL</b> _____	<b>Neurologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
<b>Louis JEHEL</b> _____	<b>Psychiatrie Adulte</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
<b>Mathieu NACHER</b> _____	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
<b>Magalie DEMAR - PIERRE</b> _____	<b>Parasitologie et Infectiologue</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
<b>Vincent MOLINIE</b> _____	<b>Anatomie Cytologie Pathologique</b> CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
<b>Philippe KADHEL</b> _____	<b>Gynécologie-Obstétrique</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
<b>Michel DEBANDT</b> _____	<b>Rhumatologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
<b>Karim FARID</b> _____	<b>Médecine Nucléaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
<b>Mehdi MEJDOUBI</b> _____	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
<b>Rémi NEVIERE</b> _____	<b>Physiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christian SAINTE-ROSE</b> _____	<b>Radiodiagnostic et imagerie Médicale</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Sébastien BREUREC</b> _____	<b>Bactériologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)	
<b>Félix DJOSSOU</b> _____	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
<b>Nicolas VENISSAC</b> _____	<b>Chirurgie thoracique et cardiovasculaire</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Moustapha DRAMÉ</b> _____	<b>Épidémiologie, Économie de la Santé</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Christophe DELIGNY</b> _____	<b>Médecine Interne</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
<b>Narcisse ELENGA</b> _____	<b>Pédiatrie</b> CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
<b>Nadège CORDEL</b> _____	<b>Dermatologie &amp; Vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Harold MERLE</b> _____	<b>Ophthalmologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
<b>Pierre-Marie ROGER</b> _____	<b>Maladies infectieuses et tropicales</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Maturin TABUE TEGUO</b> _____	<b>Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>CORDEL-WATTIER Nadège</b> _____	<b>Dermato-vénérologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Professeur de Médecine Générale	
<b>Jeannie HELENE-PELAGE</b> _____	<b>Médecine Générale</b> CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
<b>Franciane GANE-TROPLENT</b> _____	<b>Médecine générale</b> Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
<b>Jocelyn INAMO</b> _____	<b>Cardiologie</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
<b>Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE</b> _____	<b>Endocrinologie</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
<b>Marie-Laure LALANNE-MISTRIH</b> _____	<b>Nutrition</b> CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
<b>Moana GELU-SIMEON</b> _____	<b>Gastroentérologie hépatologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Véronique BACCINI</b> _____	<b>Hématologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Laurent BRUREAU</b> _____	<b>Urologie</b> CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
<b>Clarisse JOACHIM-CONTARET</b> _____	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b> CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Maître de Conférence des Université de Médecine Générale	
<b>Philippe CARRERE</b> _____	<b>Médecine générale</b>

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale	
<b>Franck MASSE</b> _____	<b>Médecine générale</b>
<b>KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé</b> _____	<b>Médecine générale</b>

## Remerciements

### Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Rémi NEVIERE, je vous remercie d'avoir eu la gentillesse d'accepter d'être le président de mon jury et de votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur Guillaume BAUDRY, directeur de thèse, Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail de thèse, pour ta disponibilité, ta réactivité et ton énergie en toute circonstance mais aussi pour ta patience et le soutien apporté tout au long de ce travail.

A Monsieur le Professeur François ROQUES, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

A Monsieur le Docteur Matteo POZZI, sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Je vous remercie de m'avoir orientée sur ce sujet, d'avoir participé au recueil de données et d'avoir répondu présent durant les différentes étapes de ce travail.

A Monsieur le Docteur Jocelyn INAMO, je vous remercie de votre soutien tout au long de l'internat, de votre indulgence face aux doutes que j'ai pu avoir et de votre aptitude à toujours trouver des solutions lorsque nous sommes dans le besoin.

A Madame le Docteur Astrid MONFORT, je te remercie pour ta gentillesse, ta bienveillance et ton dévouement. C'est un réel plaisir que j'ai de pouvoir bientôt travailler à tes côtés.

### Aux équipes médicales et paramédicales,

A Madame le Docteur Andréa RAMI, pour ta volonté d'enseigner. Je te remercie pour les connaissances que j'ai pu acquérir à tes côtés et pour ta disponibilité.

A Monsieur le Professeur Éric BONNEFOY, envers qui j'ai un profond respect. Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes des soins intensifs du CHU de Lyon me permettant ainsi de trouver ma place en cardiologie en toute sérénité.

A Monsieur le Professeur Michel CARLES, qui a su être à l'écoute et compréhensif dans les moments difficiles et m'a permis d'arriver au stade où j'en suis à l'heure actuelle.

A Monsieur le Professeur Xavier ARMOIRY statisticien, je vous remercie pour votre aide pour la réalisation des statistiques et votre disponibilité.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des services de cardiologie du CHU de Pointe à Pitre, du CHU de Basse Terre, du CHU de Martinique et l'équipe de cardio pédiatrie pour tout le savoir que vous m'avez enseignée et la bonne humeur apportée rendant agréables ces journées passées à l'hôpital.

A l'équipe paramédicale du service de rythmologie du CHU de Lyon Louis Pradel, je vous remercie pour votre accueil si chaleureux. Une telle ambiance dans votre service m'a donnée un réel plaisir de venir travailler chaque jour.

# Sommaire

<b>Liste des figures</b> .....	<b>11</b>
<b>Liste des tableaux</b> .....	<b>12</b>
<b>Liste des annexes</b> .....	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations</b> .....	<b>14</b>
<b>Résumé</b> .....	<b>15</b>
<b>I. Généralités</b> .....	<b>17</b>
<b>1. La transplantation cardiaque</b> .....	<b>17</b>
a) Place dans l'insuffisance cardiaque terminale.....	17
b) La greffe cardiaque .....	19
c) Le système de répartition des greffons .....	21
<b>2. Définition de la dysfonction primaire de greffon cardiaque</b> .....	<b>22</b>
<b>3. Épidémiologie de la dysfonction primaire du greffon cardiaque</b> .....	<b>25</b>
a) Les lésions d'ischémie-reperfusion.....	27
b) Le syndrome de réponse inflammatoire systémique .....	30
<b>5. Facteurs prédictifs de dysfonction primaire du greffon cardiaque</b> .....	<b>30</b>
<b>6. Place de l'ECMO dans la dysfonction primaire du greffon cardiaque</b> .....	<b>33</b>
<b>II. Travail de thèse - article scientifique</b> .....	<b>36</b>
<b>1. Introduction</b> .....	<b>36</b>
<b>2. Matériel et méthodes</b> .....	<b>38</b>
a) Design et population de l'étude .....	38
b) Recueil des données .....	39
c) Analyses statistiques.....	40
d) Technique chirurgicale.....	41
<b>3. Résultats</b> .....	<b>41</b>
a) Analyse de la mortalité .....	41
b) Caractéristiques du receveur .....	43
c) Caractéristiques du donneur .....	45
d) Caractéristiques per et post-opératoires.....	46
e) Analyse descriptive de la morbidité à long terme .....	49
f) Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité .....	50
g) Analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité.....	52
<b>4. Discussion</b> .....	<b>53</b>
<b>III. Conclusion</b> .....	<b>56</b>
<b>Bibliographie</b> .....	<b>57</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>63</b>
<b>Serment d'Hippocrate</b> .....	<b>69</b>

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Taux de survie du receveur après greffe cardiaque (1993-2016) d'après l'agence de biomédecine .....	20
<b>Figure 2</b> : Courbes de survie par la méthode de Kaplan Meier selon les périodes entre 1982 et 2017 .....	25
<b>Figure 3</b> : Courbes de survie à 1 an post transplantation par la méthode de Kaplan Meier selon les grades de sévérité de la dysfonction primaire du greffon .....	26
<b>Figure 4</b> : Phénomène d'ischémie-reperfusion lors de la transplantation cardiaque.....	29
<b>Figure 5</b> : Courbes de survie par la méthode de Kaplan Meier de l'ECMO dans la défaillance primaire du greffon sévère .....	34
<b>Figure 6</b> : Flow chart .....	42
<b>Figure 7</b> : Courbe du taux de survie à long terme en fonction du temps (jours) selon la méthode de Kaplan Meier .....	42
<b>Figure 8</b> : Analyse de la survie à 3 mois post-opératoire parmi les caractéristiques du receveur selon la présence ou l'absence de diabète et d'obésité.....	51
<b>Figure 9</b> : Analyse de la survie à 3 mois post-opératoire selon le délai de mise en place de l'ECMO.....	51

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Comparaison des définitions, facteurs de risques et prévalences dans la dysfonction primaire du greffon.....	23
<b>Tableau 2</b> : Définition des grades de sévérité de la dysfonction primaire du greffon d'après la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014.....	24
<b>Tableau 3</b> : Facteurs prédictifs de dysfonction primaire du greffon cardiaque d'après la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014.....	31
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques pré-opératoires du receveur .....	44
<b>Tableau 5</b> : Caractéristiques pré-opératoires biologiques et hémodynamiques du receveur.....	45
<b>Tableau 6</b> : Caractéristiques préopératoires du donneur .....	46
<b>Tableau 7</b> : Caractéristiques per et post-opératoires.....	48
<b>Tableau 8</b> : Statut lors du dernier suivi (à 10 ans).....	49
<b>Tableau 9</b> : Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité post-opératoire .....	50
<b>Tableau 10</b> : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité post-opératoire .....	52

## Liste des annexes

<b>Annexe 1</b> : Caractéristiques du receveur .....	63
<b>Annexe 2</b> : Caractéristiques pré-opératoires du receveur .....	64
<b>Annexe 3</b> : Données paracliniques pré-opératoires du receveur .....	65
<b>Annexe 4</b> : Caractéristiques du donneur .....	66
<b>Annexe 5</b> : Caractéristiques per-opératoires .....	67
<b>Annexe 6</b> : Données post-opératoires.....	68

## Liste des abréviations

DPG	Dysfonction Primaire du Greffon
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation (EU)
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation (EU)
CEC	Circulation Extra Corporelle
NYHA	New York Heart Association (EU)
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
BNP	Brain Natriuretic Peptid (EU)
NT pro BNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid (EU)
AUC	Area Under Curve (EU)
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
SU1	Super Urgence de type 1
SU2	Super Urgence de type 2
SU3	Super Urgence de type 3
ICAR	Index de risque cardiaque
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (EU)
FDR	Facteur de risque
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
PAS	Pression artérielle systolique
VAD	Ventricular Assist Device (EU)
POD	Pression de l'oreillette droite
DT2	Diabète de type 2
ATP	Adénosine tri phosphate
ATCD	Antécédents
HTA	Hypertension artérielle
UW	Unité Wood
RVAD	Right Ventricular Assist Device (EU)
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
EFS	Établissement français du sang
USIC	Unité de Soins Intensifs de Cardiologie
LVAD	Left Ventricular Assist Device (EU)
BiVAD	Bi Ventricular Assist Device (EU)
TAH	Total Artificial Heart (EU)
IMC	Indice de masse corporelle
SD	Standard Deviation (EU)
MI	Membres inférieurs
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic (EU)
KT	Cathétérisme
AVP	Accident de voie publique
AC	Anticorps
HLA	Human leucocyte antigen (EU)
DSA	Donor specific antibody (EU)
DTDVG	Diamètre télé diastolique du ventricule gauche
TRIVG	Temps de relaxation iso volumique du ventricule gauche
OR	Odd ratio
IC	Intervalle de confiance

## Résumé

### Contexte

La dysfonction primaire du greffon (DPG) est la principale complication et la première cause de mortalité précoce post-opératoire après une transplantation cardiaque. Nous avons étudié son pronostic à long terme ainsi que les facteurs prédictifs de mortalité basés sur la définition de la conférence de consensus de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) de 2014.

### Matériels et méthode

Il s'agissait d'une cohorte rétrospective, unicentrique sur le CHU de Lyon Louis Pradel. Les patients ayant présenté une DPG sévère entre mars 2007 à décembre 2018 justifiant la mise sous ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) dans les 24 h après la transplantation cardiaque ont été inclus. Les patients étaient exclus lorsqu'il existait une défaillance en lien avec un rejet hyper aigu, une tamponnade, une hémorragie massive ou un problème technique lors de la chirurgie ou lorsque la défaillance avait lieu plus de 24 h après la transplantation. Le critère de jugement principal était la mortalité à long terme. Le critère de jugement secondaire était l'analyse des facteurs prédictifs de mortalité post-opératoire à 3 mois.

### Résultats

Sur un total de 397 transplantations cardiaques, 60 patients (15%) ont présenté les critères diagnostiques de DPG sévère selon le consensus de l'ISHLT de 2014. Chez 77% des patients, la pose de l'ECMO était immédiate au bloc opératoire avec 38% d'ECMO centrales et 62% d'ECMO périphériques. Le taux de sevrage a été de 65% après une durée moyenne sous ECMO de 7 jours. Le taux de décès à la phase post-opératoire précoce était de 47%, après une durée de séjour de 56 jours en moyenne. Le taux de décès à long terme lors du dernier suivi était de 53,33% après une durée de suivi de 3,6 ans en moyenne. Parmi les caractéristiques du receveur, les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'obésité ( $OR\ 5,8, p<0,001$ ) et le diabète ( $OR\ 3,4, p=0,004$ ). Il n'a pas été retrouvé de facteur prédictif statistiquement significatif parmi les caractéristiques du donneur. Et parmi les caractéristiques per et post-opératoires, il s'agissait du temps de Circulation Extra Corporelle (CEC) ( $OR\ 1,004, p=0,034$ ) ainsi que le taux de transfusion sanguine péri opératoire ( $OR\ 1,042, p=0,02$ ). Dans l'analyse multivariée, le diabète chez le receveur, la nécessité d'une ECMO pré-opératoire et le temps de CEC étaient associés de manière indépendante à la mortalité post-opératoire à 3 mois.

### Conclusion

La défaillance primaire de greffon reste une complication fréquente et sévère avec une mortalité autour de 50% en post-opératoire. Cependant le pronostic à long terme semble être peu modifié par la survenue de cette complication.

Mots clés : transplantation cardiaque – dysfonction primaire de greffon – ECMO – mortalité – long terme – facteurs prédictifs

## **Abstract**

### **Background**

Primary Graft Dysfunction (PGD) is the main complication and the first cause of early post-operative death after heart transplantation. We studied its long-term prognosis as well as the factors predictive of mortality based on the definition of the 2014 International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) consensus conference.

### **Material and method**

It was a retrospective cohort, unicentric on the CHU of Lyon Louis Pradel. Patients who presented a severe DPG between March 2007 and December 2018 justifying ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) treatment within 24 hours after heart transplant were included. Patients were excluded when there was a failure related to hyperacute rejection, tamponade, massive hemorrhage or a technical problem during surgery or when the failure occurred more than 24 hours after transplantation. The primary endpoint was long-term mortality. The secondary endpoint was the analysis of predictive factors of mortality at 3 months.

### **Results**

Out of a total of 397 heart transplants, 60 patients (15%) met the diagnostic criteria for severe PGD according to the ISHLT 2014 consensus. Out of 77% of the patients, ECMO was performed immediately in the operating room with 38% central ECMO and 62% peripheral ECMO. The withdrawal rate was 65% after an average ECMO duration of 7 days. The early post-operative death rate was 47% after an average length of stay of 56 days. The long-term death rate at the last follow-up was 53.33% after an average follow-up period of 3,6 years. Among recipient characteristics, the factors predictive of mortality were obesity (*OR* 5,8, *p*<0.001) and diabetes (*OR* 3,4, *p*=0.004). No statistically significant predictive factor was found among donor characteristics. Among the per and post-operative characteristics, these were the extra body circulation time (*OR* 1,004, *p*=0.034) and the rate of peri-operative blood transfusion (*OR* 1,042, *p*=0.02). In the multivariate analysis, diabetes in the recipient, need for pre-operative ECMO and extra body circulation time were independently associated with post-operative mortality at 3 months.

### **Conclusion**

Primary graft failure remains a frequent and severe complication with post-operative mortality around 50%. However, the long-term prognosis seems to be little modified by the occurrence of this complication.

Key words: heart transplantation - primary graft dysfunction - ECMO - mortality - long-term - predictive factors

# I. Généralités

## 1. La transplantation cardiaque

### a) Place dans l'insuffisance cardiaque terminale

La prévalence de l'insuffisance cardiaque varie de 1 à 2 % dans la population adulte dans les pays développés, avec un taux supérieur à 10 % parmi la population de plus de 70 ans [1][2]. Concernant l'insuffisance cardiaque chronique dans la population française adulte, la prévalence est de 2.3 % soit 1 130 000 personnes. Elle augmente avec l'âge, atteignant 15 % des personnes de 85 ans et plus [3]. On recense chaque année en France près de 70 000 décès liés à l'insuffisance cardiaque, et plus de 150 000 hospitalisations [4]. Des chiffres qui montrent l'ampleur du phénomène. De plus, le vieillissement de la population et l'explosion des facteurs de risque cardiovasculaires laissent à penser que l'impact de l'insuffisance cardiaque sera plus important à l'avenir.

La classification fonctionnelle NYHA (New York Heart Association) est utilisée pour décrire la sévérité de ses symptômes ainsi que son intolérance à l'effort. Il existe une relation nette entre la sévérité des symptômes et la survie [5].

Une méta-analyse étudiant la mortalité annuelle dans l'insuffisance cardiaque a démontré une mortalité de 12-15% en classe NYHA I ou II, atteignant jusqu'à 60% en classe III ou IV [6]. D'autre part, l'étude ESC-HF pilot (étude observationnelle multicentrique conduite dans 136 services de cardiologie de 12 pays européens) a montré que la mortalité à un an était de 17.4 % parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque aiguë et de 7.2 % pour ceux qui présentaient une insuffisance cardiaque chronique stable [7].

L'amélioration de sa prise en charge en termes de thérapeutique médicale, interventionnelle et chirurgicale a permis d'améliorer sa morbi-mortalité mais l'insuffisance cardiaque reste une pathologie potentiellement sévère avec un potentiel évolutif important.

On parle alors d'insuffisance cardiaque avancée, lorsque les critères suivants sont présents malgré un traitement optimal [8]:

- Persistance de symptômes sévères (NYHA III ou IV),
- Dysfonction cardiaque sévère définie par une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) < 30%, une dysfonction du ventricule droit isolée, une valvulopathie sévère inopérable, une anomalie congénitale, la persistance de taux élevés de BNP (Brain Natriuretic Peptid) ou NT pro BNP (N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptid) associée à une dysfonction diastolique sévère ou à une anomalie structurelle du ventricule gauche,
- Épisodes de congestions pulmonaires ou systémiques nécessitant des diurétiques intraveineux (ou une combinaison de diurétiques), ou épisodes de bas débit cardiaque nécessitant des inotropes ou arythmie maligne causant plus d'une visite imprévue ou une hospitalisation dans les 12 derniers mois
- Sévère altération de la capacité d'effort avec une incapacité au test de marche de 6 min (ou < 300 m), ou une consommation maximale d'oxygène (VO<sub>2</sub>max) < 12-14ml/kg/min d'origine cardiaque.

Celle-ci représente entre 1 et 10% des patients insuffisants cardiaques [9].

La prise en charge de ces patients passe par la stratification répétée dans le temps des risques d'évènements à court terme afin de déterminer le pronostic individuel du patient sous traitement médical. Plusieurs scores pronostics se sont basés sur les marqueurs de risques prédictifs de mortalité et de morbidité. Ils ont été utilisés pour guider les décisions thérapeutiques, en particulier pour la décision de transition vers des thérapies avancées. Ils sont ainsi devenus une aide pour la sélection des patients en vue d'une transplantation cardiaque. Nous pouvons citer comme exemples le HFSS (Heart Failure Survival Score) et le SHFM (Seattle Heart Failure Model) pour lesquels de bonnes valeurs prédictives ont été retrouvées, soit respectivement des aires sous la courbe (AUC) de 0,70 et 0,74 [8][10][11][12].

La transplantation cardiaque fait partie des options thérapeutiques à long terme de dernière ligne pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque terminale [8][11][13].

Elle se discute au cas par cas chez les patients de moins de 65 ans résistant à un traitement médical optimal [13].

## b) La greffe cardiaque

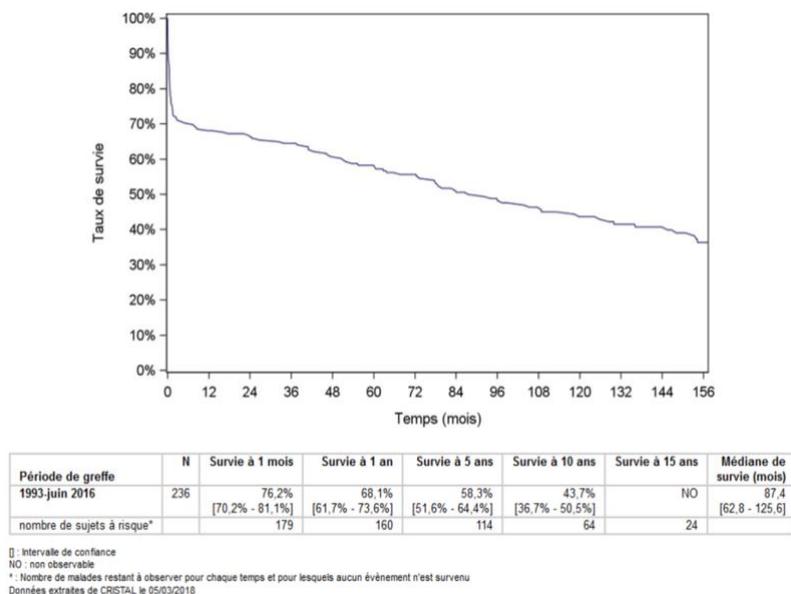
Le nombre de transplantations cardiaques est en augmentation au niveau mondial avec environ 4800 greffes déclarées chaque année dans le registre de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) sur un total de 135 400 greffes cardiaques réalisées depuis le début de la transplantation cardiaque dans les 472 centres transplantateurs des principaux pays occidentaux [14].

En France, le nombre de greffes cardiaques réalisées en 2016 est en très légère augmentation par rapport à 2015 (477 contre 471 greffes). Les cardiopathies les plus fréquentes conduisant à la greffe sont les cardiomyopathies dilatées (48%) et les cardiopathies ischémiques (29%) [15].

Le nombre total de candidats pour un greffon dans l'année est de 2,1, soit 48% des candidats en attente sont greffés dans l'année [16]. Entre 2010 et 2015, 68% des patients inscrits ont été greffés dans la première année sur liste et 13% sont décédés ou sortis de liste pour aggravation [15].

La transplantation cardiaque permet d'améliorer l'espérance et la qualité de vie mais reste un traitement rare, en raison de la pénurie d'organes et de ses contre-indications [17]. La survie moyenne après transplantation cardiaque est estimée à 75,4 % à un an et à 66,8% à 5 ans d'après le dernier bilan réalisé par l'agence de biomédecine, **figure 1** [18].

Figure C9. Courbe de survie du receveur après retransplantation cardiaque (1993-juin 2016)



### Figure 1 : Taux de survie du receveur après greffe cardiaque (1993-2016) d'après l'agence de biomédecine [18]

Elle est significativement plus basse pour les receveurs ayant reçu un greffon issu d'un donneur de plus de 60 ans (survie à 1 an de 69% versus 76%) [15].

La grande majorité des décès survient précocement durant la phase post-opératoire dans les trente premiers jours et est dominée par la dysfonction primaire du greffon (DPG)[19][20].

Celle-ci est la traduction clinique des lésions d'ischémie-reperfusion. Elle est responsable de près de 27% des décès en période post-opératoire précoce pouvant aller jusqu'à 42,6% selon les séries [21].

Les autres causes de mortalité précoce les plus fréquemment retrouvées sont représentées par les anoxies cérébrales, les hémorragies cérébrales, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques, les rejets aigus, les complications hémorragiques, les complications infectieuses et les défaillances multi viscérales [21].

### c) Le système de répartition des greffons

Il existe en France, un système d'allocation des greffons cardiaques. A l'origine, ce système reposait essentiellement sur une priorité locale et inter-régionale. Les receveurs inscrits sur liste d'attente étaient par ailleurs sélectionnés selon leur compatibilité, l'ancienneté d'inscription ainsi que leur gravité [22].

En 2004, la notion de « super urgence » a été ajoutée au critère géographique afin d'établir une liste prioritaire dans le but d'homogénéiser l'accès à la greffe dans les différents centres transplantateurs, tout en limitant les durées d'ischémie. Les patients dont le pronostic vital était engagé devenaient alors prioritaires et ils étaient inscrits en tant que « super urgence 1 », SU1 « super urgence 2 », SU2 ou « super urgence 3 », SU3 [22].

**La SU1** concernait les patients en attente de transplantation cardiaque non sevrables des inotropes et/ou sous assistance circulatoire de courte durée (le plus souvent de type ECMO) et dont l'état hémodynamique se détériorait. Ils étaient inscrits sur la liste de SU1 pour une durée de 48 h, renouvelable une fois.

**La SU2** concernait les patients sous assistance circulatoire mécanique de longue durée ou cœur artificiel total qui présentaient une complication. L'inscription était valable pendant 8 jours et renouvelable.

**La SU3** concernait les patients sous assistance circulatoire bi ventriculaire pneumatique ou cœur artificiel total implantés depuis 3 mois ou plus, sans complication ni défaillance d'organe.

Avec ce dispositif, les probabilités de survie après la greffe n'étaient pas prises en compte et les patients ayant une courte espérance de vie étaient quand même greffés.

De nouvelles règles ont donc été mises en place par l'Agence de Biomédecine à partir de 2018 avec l'attribution d'un score à chaque candidat sur liste d'attente permettant d'établir un rang selon le nombre de points obtenu entre 0 et 1000.

Pour obtenir ce score, la première étape est de calculer le score ICAR (index de risque cardiaque) en fonction du risque de décès du patient sur liste d'attente.

Sa valeur est comprise en 0 et 40 et prend en compte 4 paramètres : la présence d'une assistance mécanique de courte durée, le taux de BNP, le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par la méthode de MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et le taux de bilirubine totale.

La deuxième étape permet d'obtenir des points supplémentaires s'il existe une Composante Expert Adulte ou Pédiatrique. Celle-ci peut être accordée dans les situations cliniques associées à un sur-risque de décès. Une Composante Standard Pédiatrique peut également apporter des points supplémentaires pour les patients non urgents de moins de 18 ans. Ensuite le score est pondéré selon la compatibilité du groupe sanguin et tissulaire du receveur avec le donneur, leur différence d'âge, leur compatibilité morphologique et prend en compte la situation géographique afin de limiter les durées de trajet [22].

## 2. Définition de la dysfonction primaire de greffon cardiaque

La dysfonction primaire du greffon (DPG) est l'une des principales complications de la phase post-opératoire précoce après transplantation cardiaque [21]. Elle se manifeste par une défaillance myocardique sévère du greffon cardiaque.

Plusieurs définitions ont longtemps été utilisées par les différents centres transplantateurs, rendant difficile les comparaisons entre les publications sur la DPG. Historiquement, Russo et al. [19] l'ont définie comme une dysfonction myocardique menant à la mort ou à une nouvelle transplantation dans les 90 jours post-opératoires. Cette définition incluait donc uniquement les cas les plus sévères menant au décès, avec alors une faible prévalence retrouvée de l'ordre de 2,5% [19].

D'autres définitions étaient à l'opposé beaucoup plus larges, notamment celle utilisée par les équipes de Lima et al. [23], basée sur l'utilisation de fortes doses d'inotropes, retrouvant alors une prévalence plus élevée de l'ordre de 26% [23].

Le tableau 1 reprend les différentes définitions, les facteurs de risques et les prévalences retrouvés dans la littérature selon les équipes.

Publication	Définition	Facteurs de risques (FDR)	Prévalence
Marasco et al. [24] 2005	Dysfonction du ventricule droit (VD), du ventricule gauche (VG) ou bi ventriculaire manifestée par une hypotension avec pression artérielle systolique (PAS) < 90mmHg, index cardiaque < 2L/min/m <sup>2</sup> et pressions capillaires pulmonaires > 20mmHg malgré un support inotrope jusqu'à 5µg/min d'adrénaline dans les 24 h post transplantation	<u>Donneur</u> : âge <u>Procédure</u> : temps d'ischémie > 4 h	24%
Lima et al. [23] 2006	Besoin en post-opératoire immédiat de fortes doses d'inotropes (épinéphrine > 0,07µg/kg/min) et/ou d'un support par assistance circulatoire mécanique	<u>Receveur</u> : support par assistance circulatoire mécanique pré-opératoire <u>Procédure</u> : temps d'ischémie	26%
Russo et al. [19] 2010	Mort ou retransplantation dans les 90 jours post transplantation	<u>Receveur</u> : cardiopathie congénitale ou hypertrophique, assistance mécanique par ECMO ou VAD (Ventricular Assist Device) pré-opératoire ; <u>Donneur</u> : âge > 30ans ; <u>Procédure</u> : temps d'ischémie, discordance de sexe, test de compatibilité positif	2,5%
Segovia et al. [25] 2011	Dysfonction systolique sévère avec instabilité hémodynamique (hypotension et index cardiaque bas) nécessitant plus de 2 inotropes/vasopresseurs incluant l'épinéphrine et la norépinephrine, ou un support par assistance mécanique dans les < 24 h post transplantation	<u>Receveur</u> : pression de l'oreillette droite (POD) > 10mmHg, âge > 60ans, diabète de type 2 (DT2), inotrope dépendance ; <u>Donneur</u> : âge > 30 ans ; <u>Procédure</u> : temps d'ischémie > 240min	9%
D'Alessandro et al. [26] 2011	Nécessité d'un support par assistance circulatoire mécanique de type ECMO dans les 48 h post transplantation	<u>Receveur</u> : âge > 60ans, assistance mécanique pré-opératoire ; <u>Donneur</u> : inotrope score, cause traumatique de la mort, FEVG < 55% ; <u>Procédure</u> : temps d'ischémie	23%

**Tableau 1 : Comparaison des définitions, facteurs de risques et prévalences dans la dysfonction primaire du greffon**

C'est dans ce contexte que la DPG a fait l'objet d'une conférence de consensus en 2014 afin d'uniformiser sa définition et d'établir des protocoles de prise en charge [27].

La DPG est maintenant bien différenciée des défaillances secondaires dans lesquelles une cause est retrouvée tel qu'un rejet hyper aigu, une hypertension pulmonaire, ou une complication chirurgicale (hémorragie, tamponnade). Elle est séparée en deux groupes d'atteintes, celles atteignant le ventricule gauche (DPG-VG) et celles atteignant le ventricule droit (DPG-VD). La dysfonction de type gauche (DPG-VG), peut être univentriculaire ou biventriculaire et elle comprend trois groupes de gravités croissantes ([tableau 2](#)).

Il s'agit d'une dysfonction myocardique survenant dans les 24 h après la transplantation cardiaque et manifestée par une instabilité hémodynamique et un bas débit cardiaque comme définie dans le [tableau 2](#).

1. DPG du Ventricule Gauche (DPG-VG)	DPG-VG légère : un des critères suivant doit être présent :	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FEVG <math>\leq</math> 40% à l'échographie, ou</li> <li>- Critères hémodynamiques avec POD &gt; 15 mmHg, PAPO &gt; 20 mmHg, IC &lt; 2,0 L/min/m<sup>2</sup> (pendant plus d'une heure), requérant une faible dose d'inotrope</li> </ul>
	DPG-VG modéré : un critère du I. et au moins un critère du II.	<ul style="list-style-type: none"> <li>I. Un critère parmi les suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEVG <math>\leq</math> 40%, ou</li> <li>- Critères hémodynamiques avec POD &gt; 15 mmHg, PAPO &gt; 20 mmHg, IC &lt; 2,0 L/min/m<sup>2</sup>, hypotension avec PAM &lt; 70 mmHg (pendant plus d'une heure),</li> </ul> </li> <li>II. Un critère parmi les suivants :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forte dose d'inotropes – Score Inotrope &gt; 10*, ou</li> <li>- CPIA (indépendamment des inotropes)</li> </ul> </li> </ul>
	DPG-VG sévère	Recours à une assistance mécanique ventriculaire gauche ou bi-ventriculaire incluant l'ECMO, LVAD, BiVAD ou un LVAD percutané. Est exclu le recours à une CPIA
2. DPG du Ventricule Droit (DPG-VD)	Le diagnostic requiert les critères 1 et 2 associés, ou le critère 3 seul	I. Critères hémodynamiques avec POD > 15 mmHg, PAPO < 15 mmHg, IC < 2,0 L/min/m <sup>2</sup>
		II. Gradient de Pression Transpulmonaire < 15 mmHg et/ou PAPS < 50 mmHg
		III. Recours à un RVAD

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; POD : Pression de l'Oreillette Droite ; PAPO : Pression Artérielle Pulmonaire d'Occlusion ; IC : Index Cardiaque ; PAM : Pression Artérielle Moyenne ; ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation ; LVAD : Left Ventricular Assist Device ; BiVAD : Biventricular Assist Device ; CPIA : Contre-Pulsion Intra-Aortique ; RVAD : Right Ventricular Assist Device ; PAPS : Pression Artérielle Pulmonaire Systolique

\*Score inotrope : Dopamine (x1) + Dobutamine (x1) + Amrinone (x1) + Milrinone (x15) + Adrénaline (x100) + Noradrénaline (x100), avec chaque drogue en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

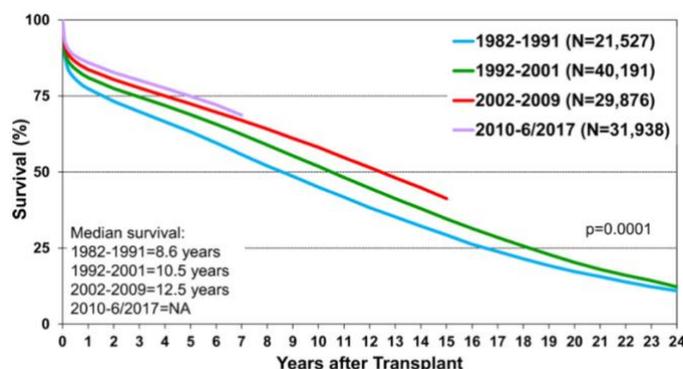
**Tableau 2 : Définition des grades de sévérité de la dysfonction primaire du greffon d'après la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014 [27]**

### 3. Épidémiologie de la dysfonction primaire du greffon cardiaque

Il existe une grande variation d'incidence selon les études (entre 2,8 et 23% en fonction des séries) devant l'absence de définition universelle avant la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014 [21][25].

Nous notons tout de même une croissance de son incidence depuis ces dernières années. Cette tendance peut être expliquée par l'évolution des profils des donneurs et des receveurs qui présentent plus de facteurs de risques de DPG [21][25][28]. En effet, plusieurs revues ayant comparé leurs caractéristiques, ont montré que les receveurs étaient avec le temps plus âgés, plus souvent diabétiques et plus fréquemment sous assistance circulatoire mécanique en pré-opératoire [25][29]. De plus, les centres transplantateurs font face à une pénurie d'organes entraînant alors l'utilisation de greffons de donneurs plus âgés avec des temps d'ischémie qui s'allongent [26][29][30].

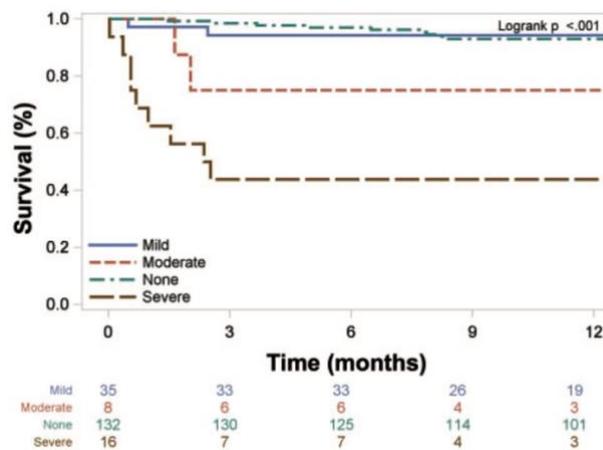
Elle a vu son pronostic s'améliorer comme le montre la **figure 2**, grâce aux progrès dans sa prise en charge, celle-ci étant plus précoce et plus agressive avec l'utilisation croissante des assistances circulatoires mécaniques transitoires de type ECMO [29]. Les plus récentes études retrouvent actuellement des taux de mortalité estimés entre 20 et 50% alors qu'ils avoisinaient entre 50 et 70% il y a 10 ans [21][28][31][32][33][34].



**Figure 2 : Courbes de survie par la méthode de Kaplan Meier selon les périodes entre 1982 et 2017 [28]**

Malgré tout, elle reste la première cause de mortalité post-opératoire précoce après une transplantation cardiaque[21][28][35].

Les taux de survie diffèrent par ailleurs, selon le grade de sévérité de la DPG. Les études pronostiques semblent montrer qu'il existe peu de différences en termes de mortalité si la DPG est de faible sévérité avec un pronostic à long terme similaire à ceux n'ayant pas de DPG. L'étude menée par les équipes de J. Squiers et al. [35] avait retrouvé une survie à un an de 93% chez les patients ayant eu une DPG modérée versus 44% chez les patients avec une DPG sévère. Et la DPG de faible sévérité quant à elle, avait le même pronostic que les patients n'ayant pas présenté de DPG. Ces données sont représentées sur la [figure 3](#) [35]. Des résultats similaires ont également été retrouvés par les équipes de M. Sabatino et al. [36].



**Figure 3 : Courbes de survie à 1 an post transplantation par la méthode de Kaplan Meier selon les grades de sévérité de la dysfonction primaire du greffon [35]**

## 4. Physiopathologie de la dysfonction primaire du greffon

La physiopathologie de la DPG est mal connue mais celle-ci semble secondaire aux phénomènes d'ischémie-reperfusion qui ont lieu lors des différentes étapes de la transplantation ainsi qu'à la réaction inflammatoire systémique présente chez le receveur[37][38].

### a) Les lésions d'ischémie-reperfusion

Tout d'abord, le cœur du donneur est sujet à une série de lésions cellulaires à différents niveaux.

- La mort cérébrale du donneur

En France, la totalité des greffons sont prélevés actuellement sur des donneurs en état de mort encéphalique. Elle est souvent le résultat d'une hémorragie intra cérébrale ou d'une hypoxie, laquelle entraîne un œdème et une inflammation et cause ainsi une augmentation de la pression intra crânienne. La pression de perfusion cérébrale est généralement maintenue par des mécanismes homéostatiques amenant à une augmentation de la pression artérielle. Il s'ensuit alors une hernie cérébrale en raison d'une boîte crânienne inextensible qui provoque une ischémie du tronc cérébral, et conduit alors à une poussée de la réponse adrénérique. Celle-ci contribue à une hypertension pulmonaire et systémique favorisant l'augmentation de la post charge myocardique et ainsi une ischémie myocardique.

Il existe par ailleurs une perte de l'activité sympathique de la moelle épinière. Celle-ci favorise une vasodilatation et donc une baisse de la précharge affectant alors le flux sanguin coronarien et la perfusion myocardique. En réponse, il existe une libération de noradrénaline myocardique immédiatement après la mort cérébrale. Celle-ci provoque une surcharge calcique au niveau des mitochondries et du cytosol des cardiomyocytes afin d'augmenter la contractilité dans le but de contrecarrer cette vasodilatation.

La surcharge calcique favorise les phénomènes de nécrose, apoptose et d'autophagie cellulaire. Cette poussée initiale peut également provoquer un épuisement des catécholamines entraînant un cercle vicieux d'altération de l'oxygénation du myocarde avec une augmentation de la demande en oxygène du myocarde. Ils sont alors plus sensibles aux phénomènes d'ischémie-reperfusion [39][40][41].

- Ischémie froide et chaude

Ensuite, il existe un intervalle de temps pendant lequel le greffon est privé d'oxygène, entre le clampage de son artère et le déclampage de celle-ci après réalisation des anastomoses chez le receveur. En conséquence, il existe une destruction plus ou moins importante de ses cellules et une altération de ses fonctions, via une activation du métabolisme cellulaire anaérobie.

On distingue le temps d'ischémie froide durant lequel le greffon est refroidi à l'aide de solutions hypothermiques afin de le maintenir à 4° et le temps d'ischémie chaude lorsqu'il n'est plus perfusé par du sang oxygéné mais sans mise en hypothermie (température corporelle de 37°). Dans ce dernier cas, les conséquences sont plus graves et des lésions irréversibles peuvent apparaître au-delà de 30 min. L'ischémie chaude a lieu lors des phases de prélèvement du greffon et lors de la transplantation. L'ischémie froide intervient quant à elle, lors du transport du greffon durant lequel des solutions de préservation permettent de ralentir ce phénomène sans l'empêcher complètement.

Durant ce phénomène d'ischémie, il existe au niveau des cardiomyocytes une perte de la fonction mitochondriale et ainsi une baisse de la production d'ATP (Adénosine Tri Phosphate), du fait de l'hypoxie. Il est également à l'origine de dysfonctionnements au niveau des échangeurs ioniques ayant pour conséquence une accumulation intracellulaire de sodium ( $\text{Na}^+$ ) et de calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ), [figure 4](#) [42].

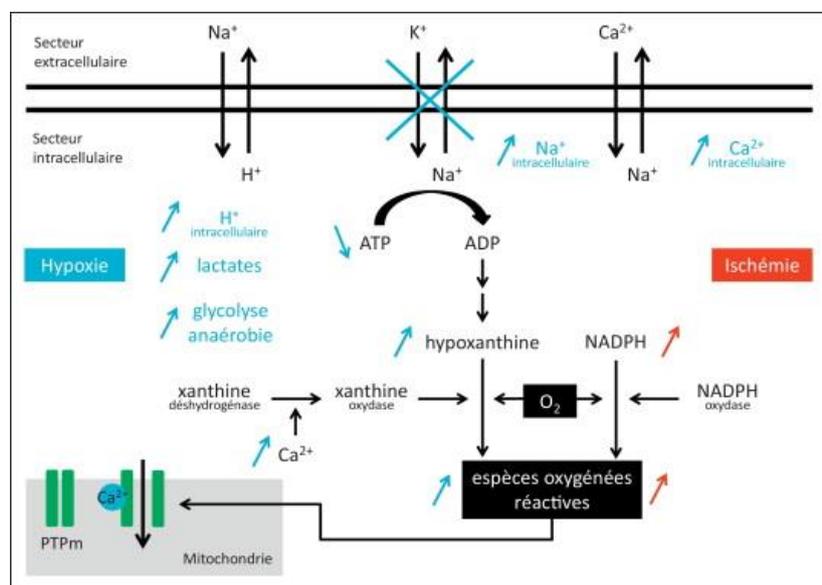
La surcharge calcique joue un rôle majeur dans les lésions liées à l'ischémie/reperfusion en créant de nombreux effets délétères pour la cellule [42] :

- Déclenchement de processus pro-inflammatoire par le biais de la synthèse de médiateurs lipidiques (prostaglandines),

- Expression de cytokines/chimiokines, de récepteurs et de molécules d'adhérence capables de favoriser le recrutement leucocytaire (pourvoyeurs de lésions à la reperfusion),
  - La perte de sa fonction endothéliale,
  - Activation de protéases entraînant une désorganisation du cytosquelette et *in fine* la mort par apoptose.
- Reperfusion

Enfin des lésions de reperfusion surviennent après déclampage de l'aorte chez le receveur, du fait d'un afflux brutal en oxygène.

Celui-ci va entraîner une explosion du stress oxydant générant ainsi un relargage de radicaux libres oxygénés qui vont contribuer à la cytotoxicité ([figure 4](#)). Ils vont aussi créer des perturbations au niveau de la perméabilité mitochondriale, qui seront responsables d'un œdème mitochondrial et d'un relargage de facteur pro apoptotique tel que le cytochrome C et ainsi favoriser la mort cellulaire des cardiomyocytes [27][43].



**Figure 4 : Phénomène d'ischémie-reperfusion lors de la transplantation cardiaque**

## b) Le syndrome de réponse inflammatoire systémique

D'autre part, il existe durant la période pré et per-opératoire, une réponse inflammatoire systémique entraînant un profil vasoplégique chez le receveur. Celui-ci met en jeu l'activation de multiples cytokines inflammatoires et est le plus souvent réfractaire aux supports vasopresseurs conventionnels.

Sa physiopathologie précise reste mal connue à l'heure actuelle. Les facteurs de risques retrouvés dans la littérature sont représentés par la présence d'un support par assistance circulatoire mécanique avant la transplantation, les antécédents de chirurgie cardiaque, les durées prolongées de circulation extra corporelle (CEC) ainsi que les besoins importants en transfusion sanguine péri opératoires [44].

## 5. Facteurs prédictifs de dysfonction primaire du greffon cardiaque

Du fait de l'absence de définition universelle avant la conférence de consensus par l'ISHLT de 2014, la variabilité des résultats entre les différentes publications doit être interprétée prudemment.

Les facteurs de risques associés à la survenue de DPG sont plurifactoriels et liés au receveur, au donneur ainsi qu'aux caractéristiques per et post-opératoires de la transplantation [27].

Les principaux facteurs prédictifs validés par la conférence de consensus ont été repris dans le [tableau 3](#).

FDR chez le receveur	FDR chez le donneur	FDR per et post-opératoires
Age [25]	Age [25]	Durée d'ischémie [19][44][45]
Diabète[36]	Cause de la mort (trauma) [25][26]	Discordance de sexe [36][46]
Surpoids et obésité [45]	Dysfonction myocardique [26]	Discordance de poids et taille [19][25][26]
ATCD de chirurgie cardiaque	Support inotrope [26]	
Type de cardiopathie (ischémique ou congénitale) [19]	Comorbidités : hypertension artérielle (HTA), diabète [47]	Besoins en transfusions sanguines [44]
Assistance mécanique circulatoire pré-opératoire[19][26][46][48]	Survenue d'un arrêt cardiaque	
Ventilation mécanique pré-opératoire[19][26][46][48]		
Inotropes pré-opératoire [19][26][46][48]		

**Tableau 3 : Facteurs prédictifs de dysfonction primaire du greffon cardiaque d'après la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014 [27]**

Concernant les données du donneur, l'âge apparait comme un facteur prédictif devant une plus grande susceptibilité à l'ischémie plus l'âge augmente [48][49].

Concernant les données per et post-opératoires, la discordance de taille est définie par une différence de taille lorsque celle du donneur est inférieure à celle du receveur de plus de 30% [19][25][26]. Ceci est d'autant plus vrai lorsqu'il existe une différence de poids du cœur entre donneur et receveur [28][46][50]. La discordance de sexe est définie lorsqu'il existe un donneur de sexe féminin pour un receveur de sexe masculin, devant les résultats retrouvés dans la littérature, l'associant à une plus forte mortalité [36].

Une durée d'ischémie > 3 h selon le registre de l'ISHLT [47] ou > 4 h selon Marasco et al [24] ont été retrouvées comme associées à une plus forte mortalité.

Avant la conférence de consensus de 2014, un modèle prédictif de survenue de DPG a été décrit et validé par plusieurs cohortes : le score RADIAL.

Ce score est basé sur les facteurs de risque indépendants retrouvés de DPG qui comprennent : pression de l'oreillette droite > 10 mmHG, âge du receveur > 60 ans, diabète chez le receveur, la dépendance aux inotropes pré-opératoire, âge du donneur > 30 ans, et une durée d'ischémie > 240 min. Un score > 3 prédit un haut risque de survenue de DPG [51].

Il existe peu d'études réalisées après la conférence de consensus, visant à évaluer les facteurs prédictifs de survenue de DPG.

Parmi celles-ci nous pouvons citer l'étude menée par les équipes de Sabatino et al. [36] qui ont retrouvé comme facteurs associés à la DPG : les donneurs et les patients receveurs de sexe féminin, les pathologies cardiaques congénitales, l'anémie pré-transplantation, des résistances pulmonaires supérieures à 3 Unité Wood (UW) chez le receveur, un temps d'ischémie froide supérieur à 240 minutes, et une discordance de poids de plus de 20% entre donneur et receveur. De même, dans une cohorte de patients américains, Squiers et al. [35] ont montré des résultats similaires.

D'après les équipes de F. Foroutan et al. [52] les facteurs prédictifs étaient représentés essentiellement par l'âge et le diabète du receveur, les cardiopathies congénitales, la présence pré-opératoire de ventilation mécanique, d'une assistance circulatoire mécanique de courte durée, l'âge du donneur et la discordance de sexe entre un donneur de sexe féminin et un receveur de sexe masculin.

Et plus récemment dans une étude publiée en 2019, les équipes de A. Singh et al. [53] ont évalué un nouveau score de risque de la DPG en se basant sur la nouvelle définition de l'ISHLT de 2014 : le score PREDICTA. Celui-ci comprend les variables suivantes, identifiées comme facteurs de risques : le diabète chez le receveur, l'âge du donneur, la présence d'un support par assistance circulatoire mécanique de courte durée durant la période pré-opératoire, la durée de CEC et la durée de la greffe. De nouvelles études sont nécessaires afin de pouvoir valider son applicabilité.

## 6. Place de l'ECMO dans la dysfonction primaire du greffon cardiaque

Anciennement, le traitement de la DPG consistait essentiellement en un support pharmacologique inotrope. Plusieurs agents ont été utilisés tels que les catécholamines, les inhibiteurs de phosphodiesterases ainsi que le levosimendan [54]. Une nouvelle transplantation en urgence a été aussi une des pistes étudiées mais est depuis abandonnée devant un risque opératoire trop important et la forte mortalité qui y était associée [55].

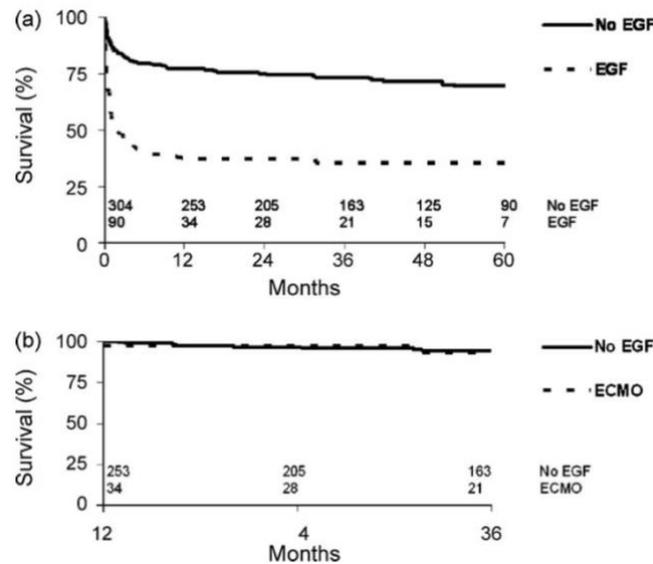
Une prise en charge médicamenteuse semble être utile dans les cas de DPG de sévérité légère ou modérée. Dans les cas de DPG sévères réfractaires à un traitement médicamenteux conventionnel maximal, l'ECMO veino-artérielle a été suggérée comme une option thérapeutique [24][27][29]. Cela a été motivé par les résultats satisfaisants retrouvés pour ce type d'assistance dans les chocs cardiogéniques en post cardiectomie [32].

L'ECMO veino-artérielle est une technique d'assistance circulatoire temporaire permettant un support hémodynamique et une perfusion tissulaire satisfaisante.

Plusieurs études ont révélé une amélioration des résultats avec l'utilisation de l'ECMO dans la DPG sévère alors qu'elle était avant, le plus souvent fatale [29][34]. D'Alessandro et al. [26] ont observé une récupération myocardique permettant le sevrage de l'ECMO chez 68% des patients avec un taux de survie post-opératoire de 50%. Il en est de même pour les équipes de Marasco et al.[45] qui retrouvaient 87% de patients sevrés de l'ECMO avec succès et 74,3% de survie à la sortie de l'hôpital.

La DPG sévère a connu alors une amélioration quant à sa prise en charge permettant une amélioration significative de sa mortalité précoce [29][34][56][57].

De plus, la mortalité tardive ne semble pas être modifiée chez ces patients pris en charge par une ECMO, avec une espérance de vie similaire aux patients transplantés sans défaillance primaire du greffon, [figure 5](#) [29][56].



**Figure 5 : Courbes de survie par la méthode de Kaplan Meier de l'ECMO dans la défaillance primaire du greffon sévère [29]**

*EGF: early graft failure, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation*

- a) *L'absence de DPG est corrélée à une meilleure survie à long terme : 78% à 1 an et 70% à 5 ans versus 37% à 1 an et 35% à 5 ans dans la DPG.*
- b) *Même survie à 1 an chez les patients ayant une DPG + ECMO que les patients sans DPG*

Sa mise en place plus précoce au bloc opératoire semble être associée à un meilleur pronostic selon Marasco et al.[24]. Celle-ci intervient le plus souvent devant des difficultés au sevrage de la CEC. Elle permet ainsi au myocarde de récupérer des multiples stress auxquels il a été exposé et de prévenir le développement d'une défaillance multi viscérale en évitant l'aggravation d'un choc cardiogénique qui n'est pas correctement corrigé[24].

Par ailleurs, les assistances mécaniques ventriculaires (VAD) implantées temporairement dans la DPG sévère ont également montré une amélioration du pronostic [27]. Cependant l'utilisation de l'ECMO semble apporter de meilleurs résultats en termes de mortalité, de succès de sevrage et de complications liées au dispositif. Les équipes de Takeda et al. [58], ont en effet observé une mortalité de 41% chez les patients sous assistance ventriculaire (VAD) versus 11% chez les patients assistés par ECMO.

Concernant les défaillances myocardiques atteignant uniquement le ventricule droit, l'ECMO a montré également son intérêt [26][59]. Les équipes de Taghavi et al. [59] ont ainsi montré des meilleurs taux de sevrage dans le groupe de patients sous ECMO par rapport au groupe de patients sous assistance mécanique ventriculaire droite (RVAD : Right Ventricular Assist Device).

Il existe deux types de cannulations : l'ECMO centrale ou périphérique. La plupart des séries, n'ont pas montré de différence sur le pronostic à court ou long terme [29][45]. En termes de morbidité, l'ECMO périphérique présente plus de complications vasculaires. Elle a par contre l'avantage de pouvoir être extraite au lit du malade et évite une reprise au bloc opératoire et les risques infectieux et hémorragiques qui en découlent.

Depuis la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014, il a été observé une baisse de la mortalité dans la DPG sévère [28]. Cela s'explique probablement par une meilleure identification de la DPG et une utilisation de plus en plus large et précoce de l'ECMO [29][56][57].

L'ECMO semble donc être le support hémodynamique de choix dans la défaillance primaire du greffon sévère en permettant une récupération myocardique et ainsi son sevrage dans 60 à 70% des cas [24][34].

## II. Travail de thèse - article scientifique

### 1. Introduction

La transplantation cardiaque est le traitement de choix de l'insuffisance cardiaque terminale symptomatique sous traitement médical optimal [8][13]. Malgré l'amélioration de la mortalité post-opératoire durant ces dernières années, la dysfonction primaire du greffon (DPG) reste la principale cause de mortalité péri-opératoire dans les trente premiers jours [19][20][28][48]. Les dernières revues l'estiment encore entre 20 et 50% selon les séries chez les patients avec DPG sévère [35][36][53]. Elle a vu son pronostic s'améliorer, du fait probablement d'une prise en charge plus agressive et plus précoce. En effet, l'ECMO apparaît maintenant comme le traitement de choix dans le cas d'une DPG sévère réfractaire au traitement médical conventionnel (inotropes, vasodilatateurs et NO) [56]. Nous semblons par contre faire face à une croissance de l'incidence de la DPG. Celle-ci peut être expliquée par l'utilisation d'une nouvelle définition ainsi que par les changements démographiques observés ces dernières années. En effet, on note une utilisation croissante de donneurs « marginaux », correspondant à des donneurs plus âgés ayant plus de comorbidités, avec un phénomène identique chez les receveurs, en plus d'une prolongation des durées d'ischémie [46]. En effet, dans le contexte actuel de pénurie d'organes, il existe une discordance entre l'offre de greffons et les longues listes d'attentes entraînant une forte mortalité sur liste d'attente [18].

La physiopathologie de la DPG est mal connue mais semble être favorisée par les phénomènes d'ischémie-reperfusion lors de la transplantation ainsi que l'environnement pro inflammatoire présent chez le receveur au moment de la transplantation [27][42][43][44].

Du fait d'un manque de standardisation dans les critères diagnostics et de prise en charge de la DPG, il existait une variabilité entraînant des difficultés quant à l'analyse de son incidence, de sa mortalité, de l'évaluation de sa prise en charge et de ses facteurs de risques. La conférence de consensus de l'ISHLT réalisée en 2014 a permis d'uniformiser sa définition, sa classification ainsi que sa prise en charge.

Elle a différencié la DPG primaire de la DPG secondaire, laquelle est liée à un rejet hyper aigu, une hypertension pulmonaire ou une complication chirurgicale. La distinction a été faite entre les atteintes du ventricule gauche et les atteintes isolées du ventricule droit. Les défaillances du ventricule gauche ont été classées en trois groupes de sévérités croissantes, selon le niveau d'atteinte myocardique et les besoins requis en support inotrope ou assistance circulatoire mécanique. La défaillance devait survenir dans les 24h après la transplantation cardiaque [27].

Des facteurs plurifactoriels ont été identifiés dans la littérature comme associés à la DPG. Ils sont reliés aux caractéristiques du receveur, du donneur et aux circonstances per et post-opératoires de la transplantation cardiaque [19][25][26][27][28].

Malgré une grande variabilité selon les définitions et périodes d'études entre les différentes publications, les principaux facteurs retrouvés dans la littérature, incluent chez le receveur, l'âge, le diabète, les antécédents de sternotomie et la présence d'un support par assistance circulatoire mécanique pré-opératoire. Chez le donneur, c'est essentiellement l'âge. Quelques études évoquent également la cause traumatique de la mort. Et les données sont variables concernant le score inotrope et la survenue d'un arrêt cardiaque. Concernant les facteurs prédictifs durant la greffe, ils sont représentés par la durée d'ischémie, la durée de transplantation, la discordance de sexe entre un donneur de sexe féminin et un receveur de sexe masculin et les discordances de taille entre donneur et receveur[28][50][57].

Il existe plusieurs scores basés sur ces différents facteurs prédictifs qui permettent d'aider à l'identification des patients les plus à risque de développer une DPG. Ils permettent une stratification des patients afin de développer des stratégies préventives et des stratégies thérapeutiques potentiellement plus agressives et précoces chez les patients à risque de morbi-mortalité plus élevée. Parmi eux, existe le score RADIAL, développé par Segovia et al.[25] et qui a été validé par plusieurs cohortes avant la conférence de consensus avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,547 [25][51]. Un deuxième score plus récent semble avoir une bonne valeur prédictive avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,704 afin d'aider à identifier les patients à risque de DPG mais doit être validé par d'autres études à venir : le score PREDICTA [53].

Depuis cette nouvelle définition, il existe peu d'études centrées sur la DPG sévère qui semble être la pourvoyeuse d'une plus grande mortalité ainsi que sur l'étude de ses facteurs prédictifs de mortalité. De plus, il n'existe aucune étude à l'heure actuelle évaluant le pronostic à long terme dans la DPG sévère depuis l'uniformisation de sa définition. Par ailleurs, les populations des études les plus récentes ne sont pas extrapolables à notre population française (âge plus jeune des donneurs dans les études américaines, prévalence de l'ECMO pré-opératoire plus faible, variabilité dans la distribution des comorbidités selon les régions).

C'est dans ce contexte que notre étude a été menée afin d'évaluer le pronostic à long terme et de phénotyper la population de patients ayant présenté une DPG sévère justifiant une assistance circulatoire temporaire (ECMO). Le critère de jugement principal était donc la mortalité à long terme. Le critère de jugement secondaire était l'étude des facteurs prédictifs de mortalité.

## 2. Matériel et méthodes

### a) Design et population de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique réalisée au sein du CHU de Lyon Louis Pradel. Nous avons obtenu un avis favorable auprès du comité d'éthique et informé les patients concernant le traitement de leurs données.

Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque et ayant présenté une dysfonction primaire du greffon sévère selon la définition de l'ISHLT [27], entre mars 2007 et décembre 2018 ont été inclus. Il s'agissait des défaillances myocardiques nécessitant la mise en place d'une assistance mécanique par ECMO, survenant dans les 24 h post transplantation. L'ECMO pouvait soit être implantée précocement au bloc opératoire sur une impossibilité de sevrage de la CEC malgré un support inotrope maximal, soit dans les 24 h devant la survenue d'un choc cardiogénique réfractaire aux thérapeutiques habituelles. Celui-ci était défini par une hypotension ( $PAS < 90 \text{ mmHg}$ ) persistante malgré un remplissage adéquat avec la présence de signes d'hypo perfusion[13].

Dans certains cas, l'ECMO pouvait être implantée durant la période pré-opératoire devant la survenue d'un choc cardiogénique avec alors un accès priorisé à la greffe.

Nous avons exclu les défaillances cardiaques en lien avec un rejet hyper aigu, une tamponnade, une hémorragie massive ou un problème technique lors de la chirurgie. Les défaillances myocardiques nécessitant la pose d'une ECMO après 24 h de la transplantation, ont aussi été exclues.

## b) Recueil des données

Les données ont été recueillies de façon rétrospective. Chez le receveur, elles comprenaient les données démographiques, cliniques, les comorbidités, le profil pré-opératoire (hospitalisationUSIC/réanimation, sa dépendance aux inotropes, présence d'une assistance mécanique transitoire ou ventilation mécanique pré-opératoire). Elles comprenaient également des données paracliniques : biologiques, échocardiographiques et les résultats du dernier cathétérisme cardiaque droit.

Nous avons pu obtenir les informations relatives à l'inscription sur liste d'attente (date d'inscription, type de super urgence, type de composante expert) et le suivi post greffe.

Nous avons recueilli les caractéristiques de l'intervention chirurgicale ainsi que les complications post-opératoires. La discordance de sexe était définie dans notre étude par la transplantation cardiaque d'un receveur de sexe masculin par un donneur de sexe féminin. Cette définition était basée sur les études antérieures réalisées par A. Singh et al.[50] et K. Khush et al.[57], l'ayant associée à une plus forte mortalité. Les complications infectieuses acquises sous ECMO comprenaient celles survenant après 24 h de la pose de l'ECMO et jusqu'à 48 h après son ablation [60].

Les données concernant les transfusions sanguines réalisées durant la phase post-opératoire précoce ont pu être obtenues par l'intermédiaire de l'Établissement Français du Sang (EFS).

La base de données informatisée de l'agence de biomédecine (CRISTAL) a permis de recueillir les données sur le donneur. Elles comprenaient les données démographiques, les comorbidités, les circonstances de la mort ainsi que la fonction myocardique avant prélèvement de l'organe.

Le score inotrope était calculé grâce à la formule suivante après conversion de chaque valeur en  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  : “Dopamine (dose  $\times$  1) + Dobutamine (dose  $\times$  1) + Epinéphrine (dose  $\times$ 100) + Norepinéphrine (dose  $\times$  100).

### c) Analyses statistiques

Nous avons analysé la mortalité post-opératoire précoce (sous ECMO et à la sortie de l'hôpital) ainsi que lors du dernier suivi. Une courbe de survie a été réalisée en faisant appel à la méthode de Kaplan Meier.

Les variables catégorielles ont été comparées par un test du  $X^2$  ou un test de Fischer selon la taille des effectifs. Les variables numériques continues ont été comparées par un test  $t$  de Student lorsque les variables étaient de distribution normale et par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney lorsque la distribution ne l'était pas.

Les résultats obtenus ont été exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives et en moyenne +/- écart type pour les variables numériques continues. Une valeur de  $p < 0,05$  a été retenue comme statistiquement significative.

Des analyses univariées et multivariées ont été effectuées pour rechercher les facteurs prédictifs de mortalité en comparant les patients vivants versus les patients décédés durant la période post-opératoire. L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide d'une régression de Cox. La mortalité post-opératoire était définie par la mortalité à 3 mois post-opératoire. Elles ont permis de calculer des odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%. Les variables incluses dans l'analyse ont été définies selon les résultats retrouvés en comparant les caractéristiques de notre population et selon les facteurs prédictifs de mortalité retrouvés dans la littérature [36][48][50][57].

Nous avons également réalisé une analyse descriptive des données cliniques et échographiques lors du dernier suivi afin d'étudier la qualité de vie à long terme.

#### d) Technique chirurgicale

La même solution de préservation était utilisée pour tous les sujets de l'étude. Après que le diagnostic de DPG soit fait, la mise en place de l'ECMO pouvait avoir lieu au bloc opératoire ou dans les services de réanimation dans les 24 h qui ont suivi le bloc opératoire. La décision de la pose d'une ECMO périphérique ou centrale était laissée au chirurgien cardiaque.

### 3. Résultats

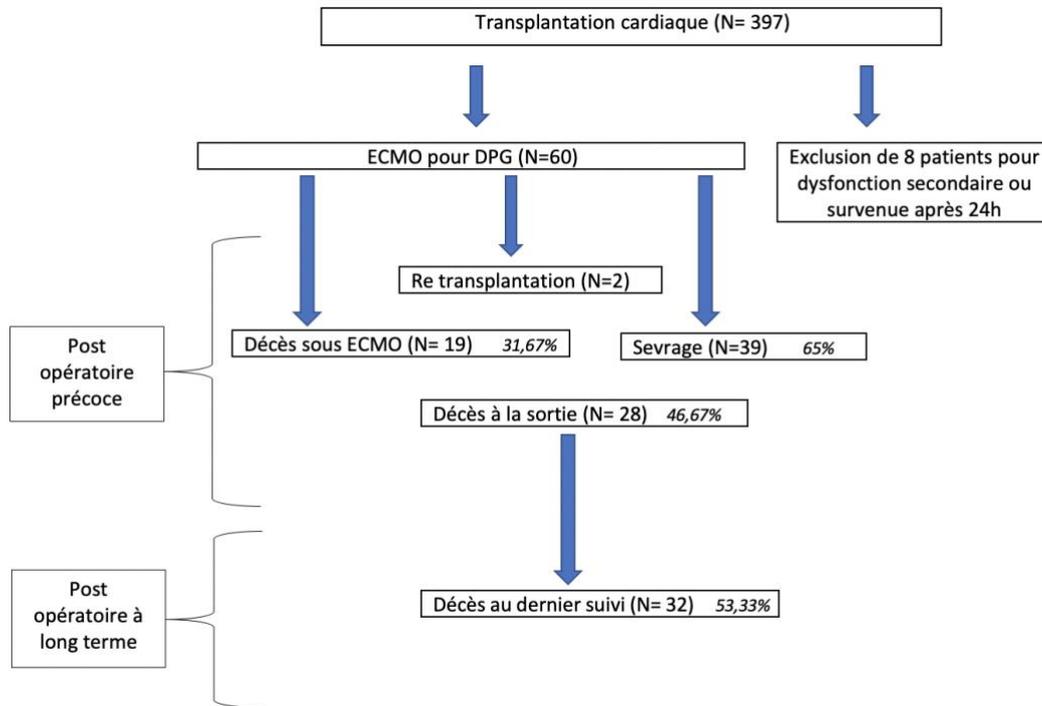
#### a) Analyse de la mortalité

Sur un total de 397 transplantations cardiaques réalisées au sein du CHU Louis Pradel de Lyon, nous avons inclus 60 patients (15%) ayant présenté une dysfonction primaire du greffon sévère durant la période de mars 2007 à décembre 2018. Nous avons exclu 8 patients du fait d'une défaillance myocardique survenant à plus de 24 h de la transplantation ou devant la présence d'une cause secondaire à la dysfonction tel qu'un rejet hyper aigu, une complication chirurgicale ou une hypertension artérielle pulmonaire.

Les patients avaient une durée de séjour de 56 jours en moyenne avec un taux de décès à la phase post-opératoire précoce de l'ordre de 46,67%. Le taux de décès à long terme lors du dernier suivi était quant à lui de 53,33% avec en moyenne une durée de suivi de 3,6 ans.

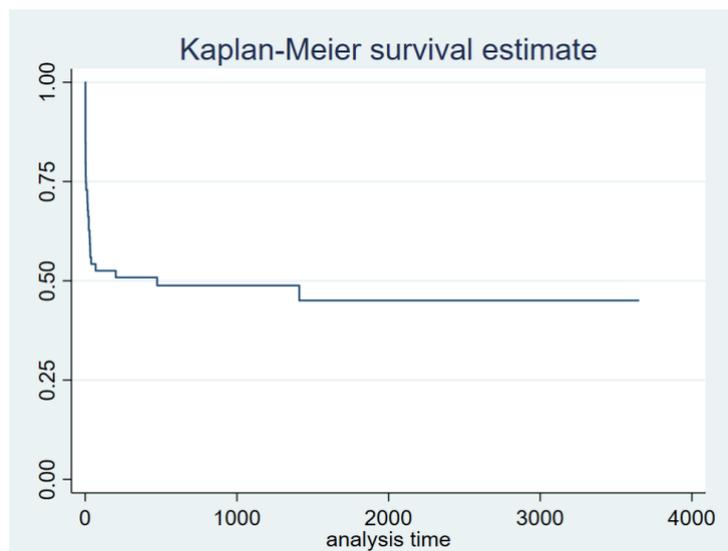
#### (Figure 6)

Les principales causes de décès retrouvées sous ECMO à la phase précoce post-opératoire, étaient représentées par la défaillance primaire du greffon (44,44%), par la défaillance multi viscérale (38,88%) et par le choc hémorragique (16,66%).



**Figure 6 : Flow chart**

Une courbe de survie a été réalisée afin d'évaluer le pronostic à long terme par la méthode de Kaplan Meier, retrouvée en [figure 7](#).



**Figure 7 : Courbe du taux de survie à long terme en fonction du temps (jours) selon la méthode de Kaplan Meier**

## b) Caractéristiques du receveur

Les comorbidités, les données démographiques et cliniques préopératoires du receveur ont été reportées dans les annexes 1 et 2.

La moyenne d'âge à la greffe était de 47,5 ans avec une prédominance masculine (73% d'hommes pour 27% de femmes). Les cardiomyopathies étaient essentiellement ischémiques (41,67%) et dilatées idiopathiques (31,67%). Dans notre série, les patients avaient déjà un antécédent de chirurgie cardiaque pour 42% d'entre eux dont 24% de poses de LVAD et 24% de pontages aorto-coronariens.

Une majorité de patients a été greffée dans le cadre d'une super urgence de type 1 (52%) et 60% des patients étaient hospitalisés en unité de soins intensifs de cardiologie (USIC) ou en réanimation. Au moment de la transplantation, ils étaient 32% à être porteurs d'une assistance mécanique de courte durée par ballon de contre pulsion (17%) ou ECMO (15%) et 15% d'une assistance mécanique de longue durée par assistance mono ventriculaire gauche (LVAD : Left Ventricular Assist Device), assistance bi ventriculaire (BiVAD : Bi Ventricular Assist Device) ou cœur artificiel total (TAH : Total Artificial Heart).

Concernant les caractéristiques du receveur résumées dans le tableau 4, les analyses ont permis de mettre en évidence que l'obésité (28 vs 3%  $p=0,009$ ), définie par un Indice de Masse Corporelle (IMC)  $> 30\text{kg}/\text{m}^2$ , l'antécédent de chirurgie cardiaque (62,96 vs 25  $p=0,003$ ) et le type de cardiopathie ischémique (53,57 vs 31,25  $p=0,01$ ) étaient plus fréquents chez les patients décédés.

Par ailleurs, nous avons constaté que la présence d'une composante experte était plus fréquente dans le groupe de patients survivants (17,86%) alors qu'elle était absente dans le groupe de patients décédés, sans toutefois avoir observé de différence significative.

Variables	TOTAL (N= 60)	Vivants (N= 32)	Décédés (N= 28)	Valeur- p
Age (année), moyenne +/- SD	47,5+/-14,3	46,43 +/-16,2	48,75 +/- 12,05	0,53 <sup>A</sup>
Tabagisme (%)	34 (57,62)	17 (53,13)	17 (62,97)	0,62 <sup>B</sup>
HTA (%)	14 (23,33)	7 (21,88)	7 (25,93)	0,71 <sup>B</sup>
DT2 (%)	11 (18,33)	3 (9,38)	8 (25,81)	0,09 <sup>C</sup>
Obésité (%)	9 (15,00)	1 (3,13)	8 (28,57)	0,009 <sup>C</sup>
Artériopathie des MI (%)	2 (3,33)	0 (0)	2 (7,41)	0,22 <sup>C</sup>
ATCD chirurgie cardiaque (%)	25 (41,67)	8 (25)	17 (62,96)	0,003 <sup>B</sup>
Type de cardiopathie (%)				0,01 <sup>C</sup>
<i>Ischémique</i>	25 (41,67)	10 (31,25)	15 (53,57)	
<i>Dilatée idiopathique</i>	19 (31,67)	14 (43,75)	5 (17,86)	
<i>Hypertrophique</i>	6 (10)	5 (15,63)	1 (3,57)	
<i>Valvulaire</i>	3 (5)	0 (0)	3 (10,71)	
<i>Congénitale</i>	1 (1,67)	1 (3,13)	0 (0)	
Type de SU (%)				
SU1	31 (51,67)	15 (46,88)	16 (57,14)	0,42 <sup>B</sup>
SU2	8 (13,33)	3 (9,38)	5 (17,86)	0,45 <sup>C</sup>
SU3	1 (1,67)	1 (3,13)	0 (0)	1 <sup>C</sup>
Composante expert (%)	5 (8,33)	<b>5 (17,86)</b>	0 (0)	0,09 <sup>C</sup>
Statut clinique (%)				
<i>Inotropes</i>	25 (41,67)	11 (34,38)	14 (50)	0,22 <sup>B</sup>
<i>Ventilation mécanique</i>	8 (13,33)	4 (12,50)	4 (14,29)	1 <sup>C</sup>
<i>Ballon de contre pulsion</i>	10 (16,67)	4 (12,50)	6 (21,43)	0,49 <sup>C</sup>
<i>ECMO</i>	9 (15,00)	3 (9,38)	6 (21,43)	0,28 <sup>C</sup>
<i>Assistance longue durée</i>	9 (15,00)	4 (12,50)	5 (17,86)	0,72 <sup>C</sup>

**Tableau 4 : Caractéristiques pré-opératoires du receveur**

*p*-value obtenue avec le two sample T test<sup>A</sup>, le test du  $\chi^2$ <sup>B</sup>, le test de Fischer's exact<sup>C</sup> ou le test de Wilcoxon rank-sum (Mann Withney)<sup>D</sup>

SD: standard deviation, HTA: hypertension, DT2: diabète de type 2, MI: membres inférieurs, ATCD: antécédents, SU: super urgence, ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

Obésité définie par un IMC > 30kg/m<sup>2</sup>

Les résultats des examens complémentaires pré-opératoires biologiques, échographiques ainsi que les derniers résultats du cathétérisme droit sont exposés dans [l'annexe 3](#).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative en termes de mortalité parmi les caractéristiques biologiques et hémodynamiques du receveur ([tableau 5](#)).

Variables	TOTAL (N= 60)	Vivants (N= 32)	Décédés (N= 28)	Valeur- p
<b>Biologiques (moyenne+/- SD)</b>				
<i>Créatinine (micromole /L)</i>	143,67+/-136,53	123,81 +/- 67,20	166,35 +/-185,87	0,47 <sup>D</sup>
<i>Bilirubine (micromole/L)</i>	26,78+/- 38, 23	25,45 +/- 45,32	28,25 +/- 29,19	0,32 <sup>D</sup>
<i>Lactate (millimole/L)</i>	2,21 +/- 2,25	1,62 +/- 0,71	2,79 +/- 3,03	0,31 <sup>D</sup>
<i>Fer (microgramme/dL)</i>	10,49 +/-5,59	10,27 +/- 6,28	10,49 +/- 5,58	0,83 <sup>A</sup>
<i>Ferritine (microgramme/L)</i>	608,3 +/- 959,59	467,81 +/-811,47	608,3 +/- 959,59	0,67 <sup>D</sup>
<b>Echographiques (moyenne +/- SD)</b>				
<i>Diamètre télé diastolique (mm)</i>	61,66 +/- 13,06	61,35 +/- 13,69	62,04 +/- 12,52	0,85 <sup>A</sup>
<i>FEVG (%)</i>	25,95 +/- 12,44	26,14 +/- 14,93	25,76 +/- 9,93	0,9 <sup>A</sup>
<i>TAPSE (mm)</i>	14,97 +/- 4,57	15,42 +/- 4,81	14,33 +/- 4,2	0,44 <sup>A</sup>
<b>KT droit</b>				
<i>Index cardiaque en L/min/m<sup>2</sup></i>	2,03 +/- 0,56	1,95 +/- 0,64	2,13 +/- 0,38	0,30 <sup>A</sup>
<i>RVP en UW</i>	2,59 +/- 1,33	2, 55 +/- 1,31	2,61 +/- 1,38	0,89 <sup>D</sup>

**Tableau 5 : Caractéristiques pré-opératoires biologiques et hémodynamiques du receveur**

*p*-value obtenue avec le two sample T test<sup>A</sup>, le test du  $\chi^2$ <sup>B</sup>, le test de Fischer's exact<sup>C</sup> ou le test de Wilcoxon rank-sum (Mann Withney)<sup>D</sup>

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, TAPSE : tricuspid annular plane systolic excursion, KT : cathétérisme, RVP : résistances vasculaires pulmonaires, UW : unité wood

### c) Caractéristiques du donneur

Concernant les caractéristiques des donneurs, la moyenne d'âge était de 42 ans. La principale cause de décès était traumatique (32%), ils étaient 38% à avoir présenté un arrêt cardiaque et l'inotrope score avant la greffe était en moyenne de 44,4 ([annexe 4](#)).

L'âge du donneur était significativement plus élevé dans le groupe de patients décédés (45,1 vs 38,8 ans  $p=0,05$ ), [tableau 6](#).

Dans le groupe de patients décédés, il existait une majorité de donneurs décédés de cause traumatique ou par AVP (46,43 vs 18,75%), sans toutefois avoir objectivé de différence significative.

Variables	TOTAL (N= 60)	Vivants (N= 32)	Décédés (N= 28)	Valeur- p
Age (moyenne +/- SD)	41,75 +/- 12,72	38,78+/-12,16	45,14 +/- 12,68	0,05 <sup>A</sup>
Tabagisme (%)	37 (61,67)	23 (71,88)	14 (50)	0,08 <sup>B</sup>
Arrêt cardiaque (%)	23 (38,33)	13 (40,63)	10 (35,71)	0,6 <sup>B</sup>
Inotrope score (moyenne +/- SD)	44,44 +/- 39,00	53,22 +/- 42,35	36,26 +/- 34,33	0,10 <sup>D</sup>
Troponine (moyenne +/- SD),ng/L	189,33 +/- 459,98	131,09 +/-216,17	255,89 +/- 632,52	0,58 <sup>D</sup>
Cause de décès (%)				0,14 <sup>C</sup>
<i>Hémorragie cérébrale</i>	17 (28,33)	11 (34,38)	6 (21,43)	
<i>Trauma/AVP</i>	19 (31,67)	6 (18,75)	<b>13 (46,43)</b>	
<i>Hypoxie</i>	11 (18,33)	6 ( 18,75)	5 (17,86)	
<i>Pendaison</i>	4 ( 6,67)	4 ( 12?)	2 (7,14)	
<i>Autolyse par arme à feu</i>	4 (6,67)	4 (12,50)	0 (0)	

**Tableau 6 : Caractéristiques préopératoires du donneur**

*p*-value obtenue avec le two sample T test<sup>A</sup>, le test du  $\chi^2$ <sup>B</sup>, le test de Fischer's exact<sup>C</sup> ou le test de Wilcoxon rank-sum (Mann Withney)<sup>D</sup>

SD : standard deviation, AVP : accident de voie publique

#### d) Caractéristiques per et post-opératoires

Les données per et post-opératoires sont reprises dans le [tableau 7](#) ainsi que dans [les annexes 5 et 6](#).

La durée moyenne de CEC était de 163 minutes et la durée moyenne d'ischémie totale de 270 minutes. Celles-ci étaient plus longues dans le groupe de patients décédés avec toutefois une absence de différence significative entre les groupes.

L'implantation de l'ECMO a eu lieu précocement au bloc opératoire dans 68% des cas sur un échec de sevrage de la CEC et dans 17% des cas elle a eu lieu de façon différée dans la période post-opératoire < 24h, devant une instabilité hémodynamique. Chez 9 patients, la gravité clinique avait motivé sa mise en place durant la période pré-opératoire.

Elle était centrale dans 38% des cas et périphérique dans 62% des cas.

Le diagnostic de DPG était posé sur une défaillance bi ventriculaire dans 52,5% des cas, sur une défaillance isolée du ventricule droit dans 40% et beaucoup plus rarement pour une défaillance isolée du ventricule gauche (6,7%). La durée sous ECMO était en moyenne de 7,18 jours. Une récupération myocardique était obtenue avec sevrage de l'ECMO dans 65% des cas.

Les principales complications post-opératoires étaient représentées par l'insuffisance rénale nécessitant des séances de dialyse (71,18%), les complications infectieuses sous ECMO (45%) et les reprises chirurgicales pour saignement (45%).

Parmi les caractéristiques post-opératoires, il existait un nombre plus important de culots globulaires transfusés durant la période post-opératoire précoce (*14,14 vs 7,7 p=0,02*) et les reprises chirurgicales pour saignement étaient plus fréquentes (*59,26 vs 34,38 p=0,05*) dans le groupe de patients décédés.

D'autre part, il a été constaté que la survenue de complications neurologiques était plus importante chez les survivants (*53,13 vs 11,11 p=0,001*).

Variables	TOTAL (N= 60)	Vivants ( N= 32)	Décédés ( N = 28)	Valeur -p
<b>Per-opératoires</b>				
AC anti HLA chez le receveur (%)	10 (16,67)	6 (18,75)	4 (14,29)	0,73 <sup>C</sup>
Taux immunisation > 1000 (%)	2 (3,77)	2 (6,90)	0 (0)	0,49 <sup>C</sup>
Retransplantation (%)	7 (11,67)	3 (9,38)	4 (14,29)	0,69 <sup>C</sup>
Greffe combinée (%)	5 (8,33)	3 (9,38)	2 (7,14)	1 <sup>C</sup>
Discordance de sexe (%)	13 (21,66)	9 (28,12)	4 (14,28)	0,19 <sup>B</sup>
Temps d'ischémie total (moyenne +/- SD), min	270,1 +/- 54,62	262,87 +/- 46,07	278,35 +/- 62,83	0,27 <sup>A</sup>
Temps de CEC (moyenne +/- SD), min	162,98 +/- 80,52	148,84 +/- 43,98	179,14 +/- 106, 95	0,35 <sup>D</sup>
<b>Post-opératoires</b>				
Type d'ECMO (%)				0,31 <sup>B</sup>
Centrale	22 (37,93)	14 (43,75)	8 (30,77)	
Périphérique	36 (62,07)	18 (56,25)	18 (69,23)	
Type de défaillance (%)				0,30 <sup>B</sup>
Mono VG	4 (6,78)	3 (9,38)	1 (3,70)	
Mono VD	24 (40,6)	15 (46,88)	9 (33,33)	
Biventriculaire	31 (52,54)	14 (43,75)	17 (62,96)	
Délai pose ECMO (%)				0,17 <sup>B</sup>
Pré-opératoire	9 (15,25)	3 (9,37)	6 (22,22)	
Per-opératoire	40 (67,79)	25 (78,12)	15 (55,55)	
Post-opératoire	10 (16,9)	4 (12,5)	6 (22,22)	
Durée d'ECMO (moyenne +/- SD), jours	7,18 +/- 6,00	6,12 +/- 2,23	8,39 +/- 8,38	0,60 <sup>D</sup>
Durée de ventilation mécanique (moyenne +/- SD), jours	15,5 +/- 27,09	19,2 +/- 39,34	12,3 +/- 11,2	0,8 <sup>D</sup>
Ischémie MI (%)	5 (8,47)	2 (6,25)	3 (11,11)	0,65 <sup>C</sup>
Complications Neurologiques (%)	20 (33,90)	17 (53,13)	3 (11,11)	0,001 <sup>B</sup>
Dialyse (%)	42 (71,19)	22 (68,75)	20 (74,07)	0,65 <sup>B</sup>
Complications infectieuses (%)	27 (45,76)	17 (53,13)	10 (37,04)	0,21 <sup>B</sup>
DSA post greffe (%)	5 (8,33)	5 (15,63)	0 (0)	0 <sup>C</sup>
Reprise pour saignement (%)	27 (45,76)	11 (34,38)	16 (59,26)	0,05 <sup>B</sup>
Nombre de culots globulaires transfusés (moyenne +/- SD)	10,7 +/- 9,5	7,7 +/- 7,2	14,14 +/- 10,8	0,02 <sup>D</sup>

**Tableau 7 : Caractéristiques per et post-opératoires**

*p*-value obtenue avec le two sample T test<sup>A</sup>, le test du  $\chi^2$ <sup>B</sup>, le test de Fischer's exact<sup>C</sup> ou le test de Wilcoxon rank-sum (Mann Withney)<sup>D</sup>

AC : anticorps, HLA : human leucocyte antigen, SD: standard deviation, CEC: circulation extra corporelle, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, MI: membre inférieur, DSA: donor specific antibody

### e) Analyse descriptive de la morbidité à long terme

L'étude de morbidité à long terme chez les survivants était basée sur les données récupérées lors de la dernière consultation de suivi. Les patients étaient pour la plupart asymptomatique avec 75% des patients ayant un score NYHA I. Les données échographiques étaient normales avec une FEVG moyenne de 62%, un diamètre télé diastolique du ventricule gauche (DTDVG) moyen de 44mm et un TRIVG moyen de 82ms ([tableau 8](#)).

<b>Variables</b>	<b>Total (N=60)</b>
<b>Clinique (%)</b>	
<i>NYHA I</i>	<b>24 (75)</b>
<i>NYHA II</i>	2 (8,89)
<i>NYHA III</i>	0 (0)
<i>NYHA IV</i>	0 (0)
<b>Décès (%)</b>	<b>32 (53,33)</b>
<b>Echographie (moyenne +/- SD)</b>	
<i>DTDVG, mm</i>	44,23 +/- 5,96
<i>FEVG, %</i>	62,11 +/- 5,46
<i>TRIVG, ms</i>	82 +/- 14,33

**Tableau 8 : Statut lors du dernier suivi**

*NYHA* : new york heart association, *SD* : standard deviation, *DTDVG* : diamètre télé diastolique du ventricule gauche, *FEVG* : fraction d'éjection du ventricule gauche, *TRIVG* : temps de relaxation iso volumique du ventricule gauche

f) Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité

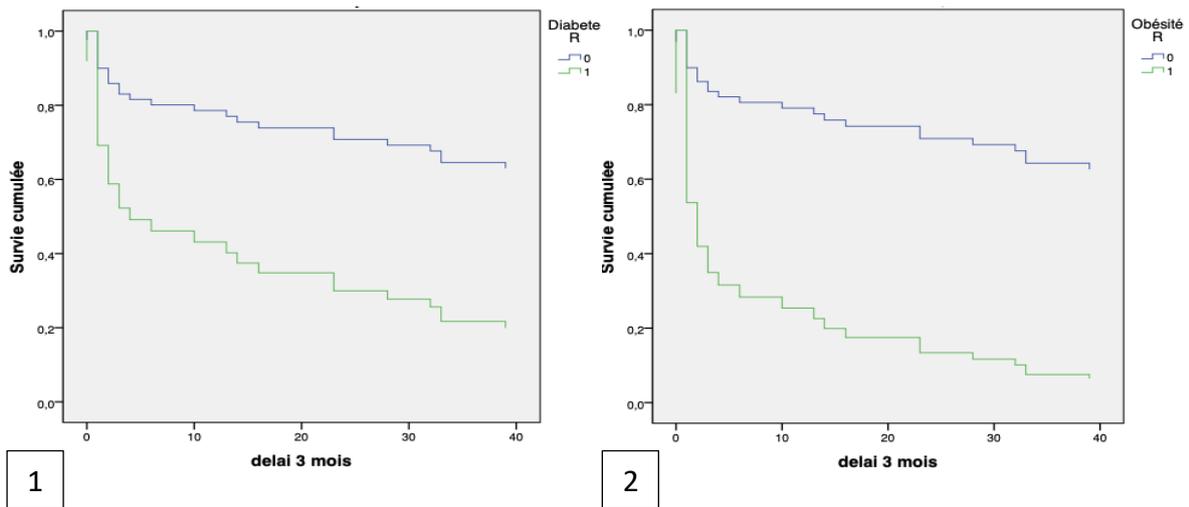
Les résultats sont exposés dans le tableau 9.

Variables	Odds ratio	Intervalle de confiance 95%	Valeur -p
<b>Chez le receveur</b>			
Age à la greffe	1,012	0,978 - 1,048	0,484
Obésité (IMC >30kg/m <sup>2</sup> )	5,849	2,464 - 13,885	<0,001
Diabète chez le receveur	3,491	1,499 - 8,131	0,004
<b>Tabagisme</b>			
Actif	2,101	0,458 - 9,641	0,339
Sevré	1,191	0,529 - 2,683	0,673
ECMO pré-opératoire	2,106	0,844 - 5,255	0,11
Inotrope pré-opératoire	1,201	0,556 - 2,598	0,641
Score ICAR	1,021	0,984 - 1,060	0,277
<b>Chez le donneur</b>			
Age	1,031	0,998 - 1,066	0,065
<b>Per-opératoires</b>			
Discordance de sexe	0,632	0,267 - 1,496	0,296
Retransplantation	1,509	0,521 - 4,367	0,448
Pose ECMO différée	1,591	0,638 - 3,966	0,319
Temps ischémie totale	1,004	0,997 - 1,012	0,255
Temps CEC	1,004	1,000 - 1,008	0,034
<b>Post-opératoires</b>			
Reprise pour saignement	2,119	0,959 - 4,682	0,063
Dialyse	0,927	0,389 - 2,206	0,864
Nb de CGR transfusés à 48h	1,042	1,007 - 1,079	0,02

**Tableau 9 : Analyse univariée des facteurs prédictifs de mortalité post-opératoire**

IMC : indice de masse corporelle, ECMO : extracorporeal membrane oxygenation, ICAR : index de risque cardiaque, CEC : circulation extra corporelle, Nb : nombre, CGR : concentré en globules rouges

Dans l'analyse univariée, plusieurs caractéristiques ont été retrouvées comme prédictives de mortalité post-opératoire. Parmi les caractéristiques du receveur, il y avait : l'obésité définie par un IMC > 30kg/m<sup>2</sup> (OR 5,8,  $p < 0,001$ ) et le diabète (OR 3,4,  $p=0,004$ ).

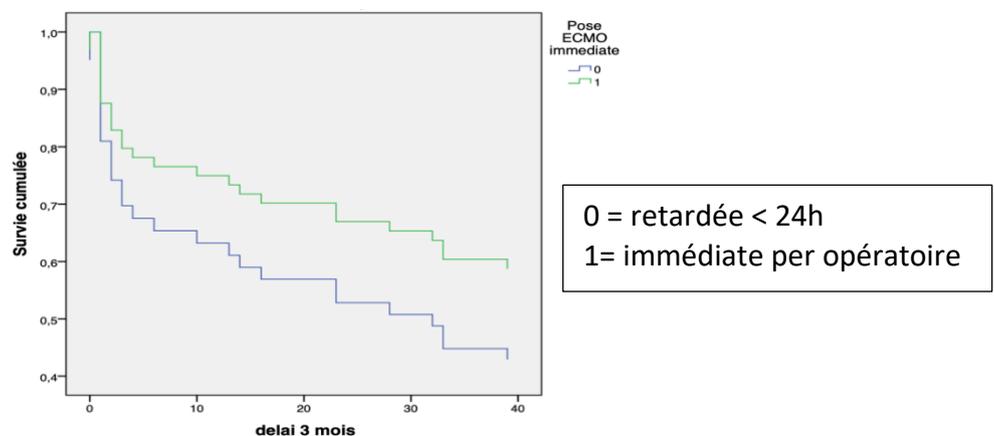


**Figure 8 : Analyse de la survie à 3 mois post-opératoire parmi les caractéristiques du receveur selon la présence ou l'absence de diabète et d'obésité**

- 1) Taux de survie selon l'absence (0) ou la présence (1) de diabète chez le receveur
- 2) Taux de survie selon l'absence (0) ou la présence (1) d'obésité définie par un IMC > 30kg/m<sup>2</sup> chez le receveur

Parmi les caractéristiques per-opératoires, le temps de CEC était prédictif de mortalité (OR 1,004,  $p=0,034$ ).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative selon la précocité de mise en place de l'ECMO (OR 1,5,  $p=0,319$ ).



**Figure 9 : Analyse de la survie à 3 mois post-opératoire selon le délai de mise en place de l'ECMO**

Parmi les caractéristiques post-opératoires, le nombre de culots globulaires transfusés à 48 h était significativement associé à la mortalité post-opératoire à 3 mois (*OR 1,042, p=0,02*). Les reprises chirurgicales pour saignement semblaient également prédictives de mortalité sans toutefois franchir le seuil de significativité (*OR 2,1, p=0,063*).

### g) Analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité

Les résultats sont exposés dans le **tableau 10**.

<b>Variabes</b>	<b>Odds ratio (OR)</b>	<b>Intervalle de confiance (IC) 95%</b>	<b>Valeur-p</b>
<b>Chez le receveur</b>			
Diabète chez le receveur	3,332	1,064 - 10,438	0,039
Obésité (IMC > 30kg/m <sup>2</sup> )	2,332	0,725 - 7,306	0,157
ECMO pré-opératoire	3,493	1,199 - 10,175	0,022
<b>Chez le donneur</b>			
Age	1,02	0,983 - 1,058	0,292
<b>Per-opératoires</b>			
Temps de CEC	1,006	1,001 - 1,011	0,029
<b>Post-opératoires</b>			
Nb de CGR transfusés à 48h	1,041	0,988 - 1,098	0,129
Reprise pour saignement	1,759	0,578 - 5,359	0,32

**Tableau 10 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de mortalité post-opératoire**

*IMC : indice de masse corporelle, ECMO : extracorporeal membrane oxygenation, CEC : circulation extra corporelle, Nb : nombre, CGR : concentré en globules rouges*

L'analyse multivariée a identifié plusieurs variables indépendantes prédictives de mortalité à 3 mois post-opératoire.

Elles comprenaient parmi les caractéristiques chez le receveur : le diabète (*OR 3,332, p=0,039*) et la présence d'une assistance circulatoire mécanique par ECMO durant la période pré-opératoire (*OR 3,493, p =0,022*).

Et concernant les caractéristiques per-opératoires, c'était essentiellement le temps de CEC (*OR 1,006, p= 0,029*).

## 4. Discussion

La dysfonction primaire du greffon sévère reste une problématique en transplantation cardiaque devant la persistance d'une morbi-mortalité élevée. Notre étude a été menée, en appliquant la définition de la DPG selon la conférence de consensus de l'ISHLT de 2014 [27]. Celle-ci était centrée sur la DPG sévère qui semble être la pourvoyeuse d'une plus grande mortalité. Il s'agit de la plus grande cohorte européenne depuis l'uniformisation de sa définition évaluant le pronostic à long terme et les facteurs prédictifs de mortalité.

Au sein de notre population, nous avons observé une prévalence de DPG sévère nécessitant une assistance circulatoire mécanique de type ECMO, atteignant 15%. Un sevrage de l'ECMO a été obtenu avec succès dans 65% des cas, après une durée moyenne de 7 jours. La DPG sévère reste malgré tout, l'une des principales causes de mortalité précoce post-opératoire et reste donc une complication sévère de la transplantation cardiaque avec 47% de décès à court terme. Cependant l'étude de la mortalité à long terme nous suggère qu'une fois la mortalité post-opératoire initiale passée, le pronostic s'améliore avec une mortalité à long terme de 53,33% après une durée de suivi de 3,6 ans en moyenne.

Des données similaires ont été retrouvées par les équipes de A. Singh et al. [50] retrouvant une incidence de 18% dans leur série. Parmi les autres études les plus récentes, des incidences plus basses ont été retrouvées : 8% par les équipes de Squiers et al. [35], 3% par celles de S. Jacob et al. [34], 7,4% par celles de K. Takeda et al. [58] et 6,7% par celles de M. Hulman et al. [33].

Cette différence s'explique probablement par une utilisation de plus en plus large et précoce de l'ECMO ainsi que par un profil de donneurs et receveurs plus âgés et à haut risque cardiovasculaire en France. En effet, les équipes de K.Kush et al. [28] ont permis d'identifier un âge médian à la greffe de 55 ans entre 2010 et 2018. De même, la médiane d'âge des donneurs n'a cessé de croître en Europe, de l'ordre de 45 ans alors qu'elle est restée stable en Amérique de l'ordre de 28 ans [28].

Concernant l'évaluation du pronostic à long terme de la DPG, notre étude a permis son évaluation au sein de la population française depuis l'uniformisation de sa définition.

Nos résultats ont été concordants avec ceux retrouvés par les équipes de Cosio Carmena et al. [51] qui retrouvaient un taux de mortalité à 53% lors de la période post-opératoire précoce et peu influencé sur le pronostic à long terme.

De plus, des taux similaires de sevrage d'ECMO (sevrage 60% et survie de 54%) ont été retrouvés par les équipes de D'Alessandro et al. [26] au sein de leur cohorte française présentant les mêmes caractéristiques de donneurs et receveurs. Cependant cette étude avait été réalisée avant la conférence de consensus de 2014 avec alors une définition différente de DPG qui n'excluait pas les causes secondaires de dysfonction.

Dans l'analyse univariée, les facteurs prédictifs de mortalité retrouvés chez le receveur étaient l'obésité et le diabète. Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature, comme l'étude réalisée en 2017 par les équipes de Sabatino et al. [36]. Dans l'analyse multivariée, c'était essentiellement le diabète et la présence d'une assistance mécanique par ECMO durant la période pré-opératoire qui ont été identifiés comme facteurs indépendants de mortalité. Ces résultats sont concordants avec les données retrouvées dans la littérature[25][26][27][28].

Il est à souligner la tendance positive que semble apporter la composante experte en étant plus fréquente chez les patients survivants. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les patients vont plus rapidement à la greffe, avant même leur dégradation clinique. Les nouvelles règles d'attribution des greffons pourraient donc jouer un rôle favorable sur la mortalité et seront à évaluer par des études ultérieures devant l'absence de significativité de nos résultats.

Contrairement à ce qui a été retrouvé dans la littérature parmi les facteurs prédictifs chez le donneur, il n'a pas été retrouvé d'association entre l'âge du donneur et la mortalité dans l'analyse univariée et multivariée [36][50]. Plusieurs équipes comme l'équipe d'Alessandro et al.[26], avaient également mis en évidence comme facteur prédictif, la cause traumatique de la mort. Nos résultats s'orientent dans le même sens avec un taux plus important de décès chez les receveurs de donneurs décédés de cause traumatique ou AVP (43%). Cependant il n'existait pas de différence significative, en lien probable avec notre faible effectif. Concernant le score inotrope du donneur, les données de la littérature sont variables.

Dans notre série, nous ne le retrouvons pas comme facteur prédictif de mortalité. Des résultats similaires ont été retrouvés par les équipes de Singh et al.[53]. Ceci peut être due à une amélioration à l'heure actuelle de la gestion pré-opératoire des donneurs.

Parmi les caractéristiques per-opératoires, le temps de CEC est apparu comme facteur prédictif indépendant de mortalité à 3 mois à la différence des résultats de la méta-analyse réalisée par les équipes de Foroutan et al.[52]. Cependant plusieurs autres équipes avaient retrouvé des résultats similaires à notre étude [28][49].

Concernant les caractéristiques post-opératoires, nous avons observé une différence significative en termes de mortalité selon le nombre de culots globulaires transfusés durant la période post-opératoire précoce. En effet, il était significativement plus élevé dans le groupe de patients décédés. Les reprises au bloc opératoire pour saignement semblaient également associées à la mortalité et faisaient partie des principales complications post-opératoires (45,76%). Les complications hémorragiques péri opératoires sont largement connues pour être associées à la mortalité en chirurgie cardiaque. L'analyse univariée a permis d'identifier essentiellement le taux de transfusion sanguine péri opératoire comme facteur prédictif de mortalité.

Nous avons par contre constaté dans notre série que la survenue de complications neurologiques sous ECMO étaient plus fréquentes chez les patients survivants alors qu'elles apparaissaient plutôt comme un facteur prédictif de mortalité dans la littérature [24][36][48][57]. Les complications neurologiques, étant des complications survenant habituellement plus tardivement durant la période post-opératoire, étaient de ce fait probablement plus fréquentes chez les patients ayant survécu à la phase post-opératoire précoce.

#### **Limites :**

Notre étude a comporté plusieurs biais. Le principal était méthodologique, il s'agissait en effet d'une étude rétrospective avec les biais inhérents à ce type de travail. C'était par ailleurs une étude unicentrique avec un faible nombre de malades inclus pouvant expliquer l'absence de significativité de certains résultats.

### III. Conclusion

La dysfonction primaire du greffon reste une complication préoccupante de la transplantation cardiaque présentant un fort impact avec une incidence de 15% et une mortalité précoce encore considérable de 47%. Cependant le pronostic à long terme semble être peu modifié par la survenue de cette complication. Par ailleurs, les facteurs prédictifs indépendants de mortalité post-opératoire identifiés dans notre population étaient le diabète chez le receveur, la nécessité d'une ECMO pré-opératoire et le temps de CEC.

## Bibliographie

- [1] A. Mosterd et A. W. Hoes, « Clinical epidemiology of heart failure », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 93, n° 9, p. 1137-1146, sept. 2007, doi: 10.1136/hrt.2003.025270
- [2] F. Ceia *et al.*, « Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 4, n° 4, p. 531-539, août 2002, doi: 10.1016/s1388-9842(02)00034-x
- [3] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/9-10/2014\\_9-10\\_3.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2014/9-10/2014_9-10_3.html)
- [4] « Insuffisance cardiaque ». /maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque
- [5] J. Chen, S.-L. T. Normand, Y. Wang, et H. M. Krumholz, « National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008 », *JAMA*, vol. 306, n° 15, p. 1669-1678, oct. 2011, doi: 10.1001/jama.2011.1474
- [6] S. D. Russell *et al.*, « New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era », *Am. Heart J.*, vol. 158, n° 4 Suppl, p. S24-S30, oct. 2009, doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.017
- [7] A. P. Maggioni *et al.*, « EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 15, n° 7, p. 808-817, 2013, doi: 10.1093/eurjhf/hft050
- [8] M. G. Crespo-Leiro *et al.*, « Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology », *Eur. J. Heart Fail.*, vol. 20, n° 11, p. 1505-1535, 2018, doi: 10.1002/ejhf.1236
- [9] V. Xanthakis *et al.*, « Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community », *JACC Heart Fail.*, vol. 4, n° 10, p. 808-815, 2016, doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.001
- [10] M. R. Mehra *et al.*, « The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 35, n° 1, p. 1-23, janv. 2016, doi: 10.1016/j.healun.2015.10.023
- [11] C. W. Yancy *et al.*, « 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines », *Circulation*, vol. 128, n° 16, p. 1810-1852, oct. 2013, doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8807

- [12] A. Goda, P. Williams, D. Mancini, et L. H. Lund, « Selecting patients for heart transplantation: comparison of the Heart Failure Survival Score (HFSS) and the Seattle heart failure model (SHFM) », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 30, n° 11, p. 1236-1243, nov. 2011, doi: 10.1016/j.healun.2011.05.012
- [13] P. Ponikowski *et al.*, « 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC », *Eur. Heart J.*, vol. 37, n° 27, p. 2129-2200, 14 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
- [14] « ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation - / ». <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp>
- [15] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2016 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>
- [16] R. Dorent, C. Cantrelle, C. Jasseron, et C. Legeai, « La greffe cardiaque en France : bilan actuel », *Presse Médicale*, vol. 43, n° 7, p. 813-822, juill. 2014, doi : 10.1016/j.lpm.2014.03.017
- [17] N. R. Banner, C. A. Rogers, R. S. Bonser, et United Kingdom Cardiothoracic Transplant Audit Steering Group, « Effect of heart transplantation on survival in ambulatory and decompensated heart failure », *Transplantation*, vol. 86, n° 11, p. 1515-1522, déc. 2008, doi: 10.1097/TP.0b013e31818b3328
- [18] « Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 ». <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/03-coeur/synthese.htm>
- [19] M. J. Russo *et al.*, « Factors associated with primary graft failure after heart transplantation », *Transplantation*, vol. 90, n° 4, p. 444-450, août 2010, doi: 10.1097/TP.0b013e3181e6f1eb
- [20] J.D. Christie, L.B. Edwards, P. Aurora *et al.*, « The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation report- J9. », *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 28, no. 10, pp. 1031–1049, 2009
- [21] L. H. Lund *et al.*, « The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 34, n° 10, p. 1244-1254, oct. 2015, doi: 10.1016/j.healun.2015.08.003
- [22] « Règles de répartition - Agence de la biomédecine », avr. 17, 2012. <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-regles-de-repartition>

- [23] B. Lima *et al.*, « Marginal cardiac allografts do not have increased primary graft dysfunction in alternate list transplantation », *Circulation*, vol. 114, n° 1 Suppl, p. I27-32, juill. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000737
- [24] S. F. Marasco *et al.*, « Early Institution of Mechanical Support Improves Outcomes in Primary Cardiac Allograft Failure », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 24, n° 12, p. 2037-2042, déc. 2005, doi: 10.1016/j.healun.2005.06.007
- [25] J. Segovia *et al.*, « RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 30, n° 6, p. 644-651, juin 2011, doi: 10.1016/j.healun.2011.01.721.
- [26] C. D'Alessandro *et al.*, « Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults », *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, vol. 40, n° 4, p. 962-969, oct. 2011, doi: 10.1016/j.ejcts.2011.01.064
- [27] J. Kobashigawa *et al.*, « Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 33, n° 4, p. 327-340, avr. 2014, doi: 10.1016/j.healun.2014.02.027
- [28] K. K. Khush *et al.*, « The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 38, n° 10, p. 1056-1066, oct. 2019, doi: 10.1016/j.healun.2019.08.004
- [29] C. D'Alessandro *et al.*, « Extra-corporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac transplantation », *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, vol. 37, n° 2, p. 343-349, févr. 2010, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.05.034
- [30] A. Iyer *et al.*, « Primary Graft Failure after Heart Transplantation », *Journal of Transplantation*, août 01, 2011: 175768
- [31] N. Doll *et al.*, « Five-Year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 77, n° 1, p. 151-157, janv. 2004, doi: 10.1016/S0003-4975(03)01329-8
- [32] A. J. Rastan *et al.*, « Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 139, n° 2, p. 302-311, 311.e1, févr. 2010, doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.043

- [33] M. Hulman *et al.*, « Short-term mechanical circulatory support for severe primary graft dysfunction following orthotopic heart transplant », *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, vol. 27, n° 2, p. 229-233, août 2018, doi: 10.1093/icvts/ivy050
- [34] S. Jacob *et al.*, « Extracorporeal membrane oxygenation as a salvage therapy for patients with severe primary graft dysfunction after heart transplant », *Clin. Transplant.*, vol. 33, n° 5, p. e13538, 2019, doi: 10.1111/ctr.13538
- [35] J. J. Squiers *et al.*, « Application of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) criteria for primary graft dysfunction after cardiac transplantation: outcomes from a high-volume centre », *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg.*, vol. 51, n° 2, p. 263-270, 01 2017, doi: 10.1093/ejcts/ezw271
- [36] M. Sabatino *et al.*, « Clinical relevance of the International Society for Heart and Lung Transplantation consensus classification of primary graft dysfunction after heart transplantation: Epidemiology, risk factors, and outcomes », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 36, n° 11, p. 1217-1225, nov. 2017, doi: 10.1016/j.healun.2017.02.014
- [37] « Acute Allograft Failure in Thoracic Organ Transplantation - Jahania - 2000 - Journal of Cardiac Surgery - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1540-8191.2000.tb00451.x>
- [38] C. Atkinson *et al.*, « Donor brain death exacerbates complement-dependent ischemia/reperfusion injury in transplanted hearts », *Circulation*, vol. 127, n° 12, p. 1290-1299, mars 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000784
- [39] S. Aharinejad *et al.*, « Donor serum SMARCAL1 concentrations predict primary graft dysfunction in cardiac transplantation », *Circulation*, vol. 120, n° 11 Suppl, p. S198-205, sept. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.842971
- [40] W.-L. Yen et D. J. Klionsky, « How to live long and prosper: autophagy, mitochondria, and aging », *Physiol. Bethesda Md*, vol. 23, p. 248-262, oct. 2008, doi: 10.1152/physiol.00013.2008
- [41] S. S. A. Singh, J. R. Dalzell, C. Berry, et N. Al-Attar, « Primary graft dysfunction after heart transplantation: a thorn amongst the roses », *Heart Fail. Rev.*, vol. 24, n° 5, p. 805-820, 2019, doi: 10.1007/s10741-019-09794-1
- [42] H. K. Eltzschig et T. Eckle, « Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation », *Nat. Med.*, vol. 17, n° 11, nov. 2011, doi: 10.1038/nm.2507
- [43] D. M. Yellon et D. J. Hausenloy, « Myocardial Reperfusion Injury », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, n° 11, p. 1121-1135, sept. 2007, doi: 10.1056/NEJMra071667

- [44] M. Patarroyo *et al.*, « Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 31, n° 3, p. 282-287, mars 2012, doi: 10.1016/j.healun.2011.10.010
- [45] S. F. Marasco *et al.*, « Extracorporeal Membrane Oxygenation in Primary Graft Failure After Heart Transplantation », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 90, n° 5, p. 1541-1546, nov. 2010, doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.05.066
- [46] K. N. Hong *et al.*, « Who is the high-risk recipient? Predicting mortality after heart transplant using pretransplant donor and recipient risk factors », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 92, n° 2, p. 520-527; discussion 527, août 2011, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.02.086
- [47] J. Stehlik *et al.*, « The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report--2010 », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 29, n° 10, p. 1089-1103, oct. 2010, doi: 10.1016/j.healun.2010.08.007
- [48] J. B. Young *et al.*, « Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 20, n° 2, p. 212, févr. 2001, doi: 10.1016/S1053-2498(00)00460-5
- [49] M. J. Russo *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.*, vol. 133, n° 2, p. 554-559, févr. 2007, doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.09.019
- [50] S. S. Avtaar Singh, N. R. Banner, S. Rushton, A. R. Simon, C. Berry, et N. Al-Attar, « ISHLT Primary Graft Dysfunction Incidence, Risk Factors, and Outcome: A UK National Study », *Transplantation*, vol. 103, n° 2, p. 336-343, 2019, doi: 10.1097/TP.0000000000002220
- [51] M. D. G. Cosío Carmena *et al.*, « Primary graft failure after heart transplantation: characteristics in a contemporary cohort and performance of the RADIAL risk score », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 32, n° 12, p. 1187-1195, déc. 2013, doi: 10.1016/j.healun.2013.08.004
- [52] F. Foroutan *et al.*, « Predictors of 1-year mortality in heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis », *Heart Br. Card. Soc.*, vol. 104, n° 2, p. 151-160, 2018, doi: 10.1136/heartjnl-2017-311435
- [53] S. S. Avtaar Singh, S. Das De, S. Rushton, C. Berry, et N. Al-Attar, « PREDICTA: A Model to Predict Primary Graft Dysfunction After Adult Heart Transplantation in the United Kingdom », *J. Card. Fail.*, vol. 25, n° 12, p. 971-977, déc. 2019, doi: 10.1016/j.cardfail.2019.07.009

- [54] « Levosimendan: A New Therapeutic Option in the Treatment of Primary Graft Dysfunction After Heart Transplantation - The Journal of Heart and Lung Transplantation ». [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(09\)00037-0/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(09)00037-0/abstract)
- [55] A. Iribarne *et al.*, « Should Heart Transplant Recipients with Early Graft Failure be Considered for Re-transplantation? », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 92, n° 3, p. 923-928, sept. 2011, doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.04.053
- [56] S. Taghavi *et al.*, « Extracorporeal membrane oxygenation for graft failure after heart transplantation: recent Vienna experience », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 122, n° 4, p. 819-820, oct. 2001, doi: 10.1067/mtc.2001.115692
- [57] K. K. Khush, J. T. Kubo, et M. Desai, « Influence of donor and recipient sex mismatch on heart transplant outcomes: Analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 31, n° 5, p. 459-466, mai 2012, doi: 10.1016/j.healun.2012.02.005
- [58] Takeda K, Li B, Garan AR, Topkara VK, Han J, Colombo PC, Farr MA, Naka Y, Takayama H. Improved outcomes from extracorporeal membrane oxygenation versus ventricular assist device temporary support of primary graft dysfunction in heart transplant. *J Heart Lung Transplant.* 2017 Jun;36(6):650-656. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.006. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28087104.
- [59] S. Taghavi *et al.*, « Extracorporeal Membrane Oxygenation is Superior to Right Ventricular Assist Device for Acute Right Ventricular Failure After Heart Transplantation », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 78, n° 5, p. 1644-1649, nov. 2004, doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.04.059
- [60] M. Schmidt *et al.*, « Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 55, n° 12, p. 1633-1641, déc. 2012, doi: 10.1093/cid/cis783

## Annexes

### Annexe 1 : Caractéristiques du receveur

Variables	Total (N=60)
Age à la greffe (moyenne +/- SD), années	47,58 +/- 14,34
Sexe féminin (%)	16 (26,67)
BSA (moyenne +/- SD), m <sup>2</sup>	1,83 +/- 0,25
BMI (moyenne +/- SD), kg/m <sup>2</sup>	25,25 +/- 5,26
HTA (%)	14 (23,33)
Diabète (%)	11 (18,33)
Dyslipidémie (%)	15 (25)
Tabagisme (%)	34 (57,62)
Obésité (%)	9 (15)
Artériopathie carotidienne (%)	0 (0)
ATCD d'AVC/AIT (%)	6 (10)
Artériopathie des membres inférieurs (%)	2 (3,33)
ATCD chirurgie vasculaire (%)	4 (6,67)
ATCD chirurgie cardiaque (%)	25 (41,67)
<i>Plastie valvulaire</i>	1 (4)
<i>Remplacement valvulaire</i>	3 (12)
Pontage aorto-coronarien	6 (24)
<i>LVAD</i>	6 (24)
DAI (%)	38 (63,33)
Resynchronisation (%)	17 (28,33)
Cardiomyopathies (%)	
<i>Ischémique</i>	25 (41,67)
<i>Dilatée idiopathique</i>	19 (31,67)
<i>Hypertrophique</i>	6 (10)
<i>Valvulaire</i>	3(5)
<i>Congénitale</i>	1 (1,67)

*SD : standard deviation, BSA : body surface area, BMI : body mass index, HTA: hypertension artérielle, ACTD: antécédents, AVC: accident vasculaire cérébral, AIT : accident ischémique transitoire, LVAD :left ventricule assist device, DAI : défibrillateur automatique implantable*  
*Obésité définie par un BMI > 30kg/m<sup>2</sup>*

## Annexe 2 : Caractéristiques pré-opératoires du receveur

<b>Variables</b>	<b>Total (N= 60)</b>
SU1 (%)	31 (51,67)
SU2 (%)	8 (13,33)
SU3 (%)	1 (1,67)
Score ICAR (moyenne+/-SD)	21,85 +/- 10,20
Composante expert (%)	5 (8,33)
<i>Expert adulte</i>	2 (3,33)
<i>Standard pédiatrique</i>	1 (1,67)
<i>Expert pédiatrique</i>	1 (1,67)
Hospitalisation USIC ou réanimation (%)	36 (60)
Inotrope pré-opératoire (%)	25 (41,67)
<i>Dobutamine</i>	17 (28,33)
<i>Noradrénaline</i>	1 (1,67)
<i>Dobutamine + noradrénaline</i>	5 (8,33)
<i>Levosimendan</i>	1 (1,67)
<i>Adrénaline</i>	2 (3,33)
Ventilation mécanique pré-opératoire (%)	8 (13,33)
IABP pré-opératoire (%)	10 (16,67)
ECMO pré-opératoire (%)	9 (15)
LVAD ou BIVAD	9 (15)

*SU: super urgence, SD: standard déviation, ICAR: index de risque cardiaque, USIC: unité de soins intensifs cardiologiques, IABP: ballon de contre pulsion intra aortique, EMCO: extra corporeal membrane oxygenation, LVAD : left ventricule assist device et biVAD : bi ventricule assist device*

### Annexe 3 : Données paracliniques pré-opératoires du receveur

<b>Variables</b>	<b>Total (N=60)</b>
<b>Biologiques (moyenne +/- SD)</b>	
<i>Créatinine, micromole/litre</i>	143,67 +/- 136,53
<i>Bilirubine totale, micromole/litre</i>	26,78 +/- 38,23
<i>Lactates, millimole/litre</i>	2,21 +/- 2,25
<i>Fer sérique, microgramme/litre</i>	10,49 +/- 5,59
<i>Ferritine, microgramme/litre</i>	608,30 +/- 959,59
<i>BNP, nanogramme/litre</i>	1558,35 +/-2300
<b>Echographiques (moyenne +/- SD)</b>	
<i>DTDVG, millimètres</i>	61,66 +/-13,06
<i>FEVG, %</i>	25,95 +/- 12,44
<b>Cathétérisme cardiaque droit (moyenne +/- SD)</b>	
<i>PAPS, mmHg</i>	46,78 +/-15
<i>PAPm, mmHg</i>	29,33 +/- 10,52
<i>Pcap, mmHg</i>	19,66 +/- 7,71
<i>Index cardiaque, L/min/m<sup>2</sup></i>	2,03 +/- 0,56
<i>RVP, unité wood</i>	2,59 +/-1,33

*BNP: brain natriuretic peptid, DTDVG: diamètre télé diastolique du ventricule gauche, FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche, PAPS: pression artérielle pulmonaire systolique, PAPm: pression artérielle pulmonaire moyenne, Pcap: pression capillaire, RVP: résistance vasculaire pulmonaire*

### Annexe 4 : Caractéristiques du donneur

Variables	Total (N= 60)
Age (moyenne+/- SD), années	41,75 +/- 12,72
Sexe féminin (%)	21 (35)
BSA (moyenne+/- SD), m <sup>2</sup>	1,88 +/- 0,20
BMI (moyenne +/-SD), kg/m <sup>2</sup>	25,23 +/- 5,09
Diabète (%)	3 (5)
HTA (%)	6 (10)
Tabagisme (%)	37 (61,67)
Arrêt cardiaque (%)	23 (38,33)
Durée de low flow (moyenne +/- SD), minutes	30,10 +/- 19,68
Inotrope score (moyenne +/- SD)	44,44 +/- 39
FEVG (moyenne+/- SD), %	61,64 +/- 6,57
Cause de décès (%)	
<i>Hémorragie cérébrale</i>	17 (28,33)
<i>Traumatique/AVP</i>	19 (31,67)
<i>Hypoxie</i>	11 (18,33)
<i>Pendaison</i>	4 (6,67)
<i>Autolyse par arme à feu</i>	4 (6,67)

*SD: standard déviation, BSA: body surface area, HTA: hypertension artérielle  
FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche*

### Annexe 5 : Caractéristiques per-opérateurs

Variables	Total (N=60)
Sex mismatch (%)	13 (21,66)
Cross mismatch (%)	10 (16,6)
Temps d'ischémie total (moyenne +/- SD)	270,10 +/-54,62
Temps de CEC (moyenne +/- SD)	162,98 +/- 80,52
Pose d'ECMO (%)	
<i>Pré-opératoire</i>	9 (15,2)
<i>Per-opératoire</i>	40 (67,79)
<i>Post-opératoire (&lt;24h)</i>	10 (16,9)
Cause de la pose d'ECMO (%)	
<i>Défaillance mono ventriculaire gauche</i>	4 (6,78)
<i>Défaillance bi ventriculaire</i>	31 (52,54)
<i>Défaillance mono ventriculaire droite</i>	24 (40,6)
Type d'ECMO (%)	
<i>Périphérique</i>	36 (62,07)
<i>Centrale</i>	22 (37,93)

*SD : standard déviation, CEC : circulation extra corporelle, ECMO : extracorporeal membrane oxygenation*

### Annexe 6 : Données post-opératoires

Variables	Total (N=60)
Ischémie membre inférieur sous ECMO (%)	5 (8,47)
Complications neurologiques sous ECMO (%)	20 (33,9)
Complications infectieuses sous ECMO (%)	27 (45)
Dialyse (%)	42 (71,18)
Durée de dialyse (moyenne +/-SD), jours	20,46 +/-33,22
Reprise pour saignement (%)	27 (45,76)
Reprise scarpa (%)	5 (8,47)
Durée de ventilation mécanique (moyenne +/-SD)	15,54 +/- 27,09
<b>Durée sous ECMO (moyenne +/- SD)</b>	<b>7,18 +/- 6,00</b>
Nombre de CGR transfusés à H48 (moyenne +/-SD)	10,7 +/- 9,5
Nombre de CGR transfusés entre H48 et ablation ECMO (moyenne +/-SD)	7,97 +/- 13,8
<b>Sevrage de l'ECMO (%)</b>	<b>39 (65)</b>
<b>Décès sous ECMO (%)</b>	<b>19 (31,67)</b>
<b>Décès à la sortie de l'hôpital (%)</b>	<b>28 (46,67)</b>

*ECMO : extracorporeal membrane oxygenation, SD : standard deviation, CGR: concentré de globules rouges*

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

**NOM : PRUNET**

**PRENOM : Hélène**

**SUJET DE LA THESE** : Pronostic à long terme et facteurs prédictifs de mortalité dans la dysfonction primaire du greffon cardiaque ayant nécessité une assistance mécanique par ECMO

**THESE** : Médecine - Université des Antilles  
Année 2020

**Mots-clés** : transplantation cardiaque – dysfonction primaire de greffon – ECMO – mortalité – long terme – facteurs prédictifs

**Introduction** : La dysfonction primaire du greffon (DPG) est la principale complication et la première cause de mortalité précoce post-opératoire après une transplantation cardiaque. Nous avons étudié son pronostic à long terme ainsi que les facteurs prédictifs de mortalité basés sur la définition de la conférence de consensus de l'International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) de 2014.

**Méthode** : Il s'agissait d'une cohorte rétrospective, unicentrique sur le CHU de Lyon Louis Pradel. Les patients ayant présenté une DPG sévère entre mars 2007 à décembre 2018, justifiant la mise sous ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) dans les 24 h après la transplantation cardiaque, ont été inclus de mars 2007 à décembre 2018. Les patients étaient exclus lorsqu'il existait une défaillance en lien avec un rejet hyper aigu, une tamponnade, une hémorragie massive ou un problème technique lors de la chirurgie ou lorsque la défaillance avait lieu plus de 24 h après la transplantation. Le critère de jugement principal était la mortalité à long terme. Le critère de jugement secondaire était l'analyse des facteurs prédictifs de mortalité post-opératoire à 3 mois.

**Résultats** : Sur un total de 397 transplantations cardiaques, 60 patients (15%) ont présenté les critères diagnostiques de DPG sévère selon le consensus de l'ISHLT de 2014. Le taux de sevrage a été de 65% après une durée moyenne sous ECMO de 7 jours. Le taux de décès à la phase post-opératoire précoce était de 47%, après une durée de séjour de 56 jours en moyenne. Le taux de décès à long terme lors du dernier suivi était de 53,33% après une durée de suivi de 3,6 ans en moyenne. Parmi les caractéristiques du receveur, les facteurs prédictifs de mortalité étaient l'obésité (*OR* 5,8, *p*<0,001) et le diabète (*OR* 3,4, *p*=0,004). Il n'a pas été retrouvé de facteur prédictif statistiquement significatif parmi les caractéristiques du donneur. Et parmi les caractéristiques per et post-opératoires, il s'agissait du temps de circulation extra corporelle (CEC) (*OR* 1,004, *p*=0,034) ainsi que le taux de transfusion sanguine péri opératoire (*OR* 1,042, *p*=0,02). Dans l'analyse multivariée, le diabète chez le receveur, la nécessité d'une ECMO pré-opératoire et le temps de CEC étaient associés de manière indépendante à la mortalité post-opératoire à 3 mois.

**Conclusion** : La défaillance primaire de greffon reste une complication fréquente et sévère avec une mortalité autour de 50% en post-opératoire. Cependant le pronostic à long terme semble être peu modifié par la survenue de cette complication.

**JURY :**

- Président : Pr Rémi NEVIÈRE
- Juges : Pr François ROQUES  
Dr Jocelyn INAMO  
Dr Astrid MONFORT  
Dr Matteo POZZI
- Directeur de Thèse : Dr Guillaume BAUDRY