
**Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires
méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : Contribution à l'identification des
facteurs pronostiques de survie chez les transplantés cardiaques au CHU de
Liège de 2010 à 2022 - une étude rétrospective**

Auteur : Crosset, François

Promoteur(s) : TCHANA-SATO, Vincent; Nguyen Trung, Mai-Linh

Faculté : Faculté de Médecine

Diplôme : Master en sciences de la santé publique, à finalité spécialisée patient critique

Année académique : 2023-2024

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/20203>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

**Contribution à l'identification des facteurs
pronostiques de survie chez les transplantés
cardiaques au CHU de Liège de 2010 à 2022
- une étude rétrospective -**

Mémoire présenté par **François CROSSET**

en vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité spécialisée en patient critique

Année académique 2023-2024

**Contribution à l'identification des facteurs
pronostiques de survie chez les transplantés
cardiaques au CHU de Liège de 2010 à 2022
- une étude rétrospective -**

Mémoire présenté par **François CROSSET**

en vue de l'obtention du grade de

Master en Sciences de la Santé publique

Finalité spécialisée en patient critique

Promoteurs :

Pr Vincent TCHANA-SATO

Chirurgien cardiovasculaire et thoracique, CHU de Liège

Dr Mai-Linh NGUYEN TRUNG

Cardiologue, CHU de Liège

Conseiller scientifique :

Pr Jean-Olivier DEFRAIGNE

Chirurgien-chef du service de chirurgie cardiovasculaire et thoracique, CHU de Liège

Année académique 2023-2024

À A.G.

Remerciements

Par ces mots, je souhaite exprimer ma gratitude envers celles et ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire de Master en Sciences de la Santé publique :

- Monsieur Marc-Gilbert Lagny, chef des perfusionnistes au CHU de Liège et coordinateur de l'option Perfusion du Master en Santé publique et du Certificat d'université en Perfusion et Technique Appliquée, pour m'avoir offert la précieuse opportunité de devenir l'un des leurs ;
- Docteur Mai-Linh Nguyen Trung et Professeur Vincent Tchana-Sato, promoteurs de ce mémoire, pour leurs conseils, leur soutien et leur expertise dans le domaine de la cardiologie, de la chirurgie cardiaque et de la transplantation cardiaque ;
- Professeur Jean-Olivier Defraigne, chirurgien-chef au CHU de Liège et conseiller scientifique de ce mémoire, pour sa confiance et son expertise ;
- Mesdames Audrey Warmoes, Fanny Sint et Josée Monard, coordinatrices de transplantation au CHU de Liège, pour leur aide inestimable et pour les nombreux documents fournis qui furent fondamentaux pour la réalisation de ce mémoire ;
- Docteur Anaïs Devey, médecin spécialiste en hématologie biologique et immuno-hématologie au CHU de Liège, pour son aide dans la recherche des données transfusionnelles des patients transplantés cardiaques ;
- Docteur Justine Schmitt, médecin biologiste en histocompatibilité et immunogénétique HLA au CHU de Liège, pour le temps consacré à répondre à mes nombreux questionnements sur les notions de compatibilité ;
- Monsieur Jean-Noël Koch, perfusionniste ECCP au CHU de Liège et co-coordonateur de l'option Perfusion du Master en Santé publique et du Certificat d'université en Perfusion et Technique Appliquée, pour ses nombreux conseils et son expertise en termes d'analyses statistiques ;
- Les membres de ma famille pour leur accompagnement et leur soutien indéfectible tout au long de ces sept années d'études.

Glossaire des abréviations

- AIC : Akaike Information Criterion
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- CEC : Circulation Extra-Corporelle
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
- FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche
- HDBD : Heart Donation after Brain Death
- HDCD : Heart Donation after Circulatory Death
- HLA : Human Leukocyte Antigen
- IABP : Intra-Aortic Balloon Pump
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- ISHT : International Society for Heart Transplantation
- LVAD : Left Ventricular Assist Device
- n : nombre de sujets
- OPTN : Organ Procurement & Transplantation Network
- PRA : Panel Reactive Antigen

Table des matières

Préambule	1
I. Introduction.....	2
Historique	2
Les assistances circulatoires	3
Sélection du donneur	4
Évaluation du candidat receveur	4
Complications précoces et à moyen terme après la transplantation cardiaque	5
Complications tardives après la transplantation cardiaque	5
Pénurie en termes de greffons cardiaques	6
Les donneurs marginaux.....	7
Le développement et l'amélioration des techniques de conservation	7
a) Normothermie.....	7
b) Hypothermie	8
c) Les donneurs en mort circulatoire	9
d) Les xénotransplantations	9
II. Matériel et méthode.....	10
III. Résultats.....	12
Analyses numériques.....	12
Expression de la fonction de survie selon l'estimateur de Kaplan-Meyer pour différents groupes constitués au sein de la population étudiée.....	16
Analyse multivariée de prédiction de la mortalité	18
Croisement de variables par table de contingence	19
IV. Discussion et perspectives	22
État des lieux au CHU de Liège entre 2010 et 2022	22

Facteurs pronostiques de survie	23
a) Indice de masse corporelle du donneur	23
b) Âge du donneur	25
c) Durée de circulation extra-corporelle.....	26
d) Prélèvement de type « Heart Donation after Circulatory Death » (HDCD)	27
e) Ischémie du greffon cardiaque et distance entre le centre de prélèvement et de transplantation	28
f) Assistances circulatoires post-opératoires.....	29
g) Infections post-opératoires	29
h) Complications post-opératoires	30
i) Transfusions.....	30
j) Durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital	30
k) Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur, variation d'urémie du receveur et diurèse au cours de la circulation extra-corporelle	31
V. Conclusion	32
VI. Limites.....	35
VII. Bibliographie	36
VIII. Annexes.....	41
- Annexe I : avis du Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège ...	41
- Annexe II : tableau 1 - état des lieux au CHU de Liège entre 2010 et 2022 (version intégrale)	44
- Annexe III : tableau 2 - analyse de l'impact des variables sur la survie des transplantés par régression de Cox (version intégrale)	50
- Annexe IV : discussion des variables écartées	56

Table des illustrations

Tableau 1 : état des lieux au CHU de Liège entre 2010 et 2022	12
Tableau 2 : analyse de l'impact des variables sur la survie des transplantés cardiaques au CHU de Liège (2010-2022) par régression de Cox.....	14
Tableau 3 : détail du modèle linéaire généralisé	18
Tableau 4 : mise en lien de l'impact de l'indice de masse corporelle du donneur et de son âge sur le taux de survie du receveur	19
Figure 1 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque l'indice de masse corporelle du donneur est inférieur à 23 kg/m ² et lorsqu'il est supérieur ou égal à 23 kg/m ²	16
Figure 2 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque l'âge du donneur est inférieur à 46 ans et lorsqu'il est supérieur ou égal à 46 ans ...	16
Figure 3 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque la circulation extra-corporelle est inférieure à 111 minutes et lorsqu'elle est supérieure ou égale à 111 minutes	17
Figure 4 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction du type de prélèvement réalisé	17
Figure 5 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction de la durée d'ischémie totale du greffon	17
Figure 6 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction de la distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation	17
Figure 7 : évolution du nombre de transplantations cardiaques par année (CHU de Liège, 2010-2022).....	20
Figure 8 : évolution des taux de survie à 30 jours, un an et trois ans des transplantés cardiaques (CHU de Liège, 2010-2020) et comparaison avec les résultats obtenus aux États-Unis	20
Figure 9 : évolution de la fréquence des causes de mortalité chez les transplantés cardiaques (CHU de Liège, 2010-2022).....	21
Figure 10 : durée moyenne de survie selon les causes de mortalité des transplantés cardiaques (CHU de Liège, 2010-2022)(en jours)	21
Figure 11 : Pr Christiaan N. Barnard - 6 janvier 1968	34

Résumé

Contexte : La transplantation cardiaque demeure, encore aujourd'hui, le traitement de choix pour les patients en insuffisance cardiaque terminale. Cependant, certains receveurs décèdent précocement malgré les progrès médicaux et scientifiques.

Objectifs : Ce mémoire a pour but premier de mettre en évidence les facteurs pronostiques de survie chez les 89 patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque au CHU de Liège entre 2010 et 2022. L'objectif final est de mettre en évidence les actions et mesures qui permettraient d'augmenter le taux de survie des patients bénéficiant d'une transplantation cardiaque.

Méthode : L'interface *R Commander* a été utilisée afin d'étudier de manière univariée par régression de Cox ($P < 0.05$) l'influence de chaque variable sur la survie des receveurs. Les plus pertinentes ont été représentées graphiquement par l'estimateur de Kaplan-Meier et analysées par un test de Log Rank. Enfin, une analyse multivariée par modèle linéaire généralisé a été appliquée afin de développer une formule de prédiction de la mortalité des transplantés.

Résultats : La survie des receveurs pourrait être augmentée si les greffons cardiaques provenaient de donneurs âgés de moins de 46 ans ($p=0,01$) et dont l'indice de masse corporelle est inférieur à 23 kg/m^2 ($p=0,001$). Les prélèvements de type « Heart Donation after Circulatory Death » (HDCD) ($p=0,91$), le temps d'ischémie totale du greffon lorsqu'il reste dans des valeurs acceptables ($p=0,45$) et la distance séparant le centre de prélèvement du centre de transplantation ($p=0,81$) n'ont pas d'impact sur la survie des receveurs. L'offre en greffons pourrait être augmentée grâce au développement des prélèvements HDCD et par le recours à des greffons plus éloignés voire inaccessibles géographiquement, solution rendue possible par les technologies de conservation par hypothermie.

Mots-clés : transplantation cardiaque, greffon, survie, donneur, receveur

Abstract

Context : Heart transplantation remains the best treatment for patients with terminal heart failure. However, some recipients die early despite medical and scientific advances.

Objectives : The primary objective of this study is to highlight the prognostic factors of survival of the 89 patients who underwent a heart transplant at the Liège University Hospital between 2010 and 2022. The final objective is to highlight actions and measures that would increase the survival rate of patients undergoing heart transplantation.

Method : the R Commander interface was used to study by univariate Cox regression ($P < 0.05$) the influence of each variable on recipient survival. The most relevant were graphically represented by the Kaplan-Meier estimator and analyzed by a Log Rank test. Finally, a multivariate analysis by generalized linear model was applied to develop a prediction formula for transplant mortality.

Results : The survival of recipients could be increased if the heart grafts came from donors under 46 years of age ($p = 0,01$) and whose body mass index is less than 23 kg/m^2 ($p = 0,001$). Heart Donation after Circulatory Death (HDCD) ($p = 0,91$), the total ischemia time of the graft when it remains within acceptable values ($p = 0,45$) and the distance between the procurement centre and the transplant centre ($p = 0,81$) have no impact on recipient survival. The supply of grafts could be increased by the development of HDCD samples and the use of more distant or geographically inaccessible grafts, a solution made possible by hypothermic preservation technologies.

Keywords : heart transplant, graft, survival, donor, recipient

Préambule

Perfusionniste au CHU de Liège depuis septembre 2022, c'est au cours de mon bachelier d'infirmier responsable de soins généraux que j'ai découvert avec passion la folle histoire de la transplantation cardiaque et la vie de celui qui osa la tenter pour la première fois : Christiaan Barnard. Parmi les nombreuses chirurgies cardiaques, la transplantation demeure certainement la plus impressionnante et éblouissante de toutes par sa symbolique et l'espoir d'une vie meilleure qu'elle offre à ces femmes et ces hommes qui ont l'opportunité d'en bénéficier. Malgré les efforts de celles et ceux qui travaillent de près ou de loin au succès de ces transplantations, de nombreux patients transplantés succombent à leur greffe dans les jours, les mois ou les années qui suivent. Dans le cadre du Master en Sciences de la Santé publique, finalité patient critique et option perfusion à l'ULiège, j'ai souhaité mettre en évidence les facteurs qui influencent la survie des patients transplantés et particulièrement ceux pouvant être maîtrisés. Au-delà de mon enseignement personnel, c'est avant tout le désir d'apporter ma pierre à l'édifice des transplantations, aussi petite soit-elle, qui m'a mené à me lancer dans ce travail de recherche.

I. Introduction

Historique

C'est au Professeur Christiaan Barnard, chirurgien cardiaque au Cap en Afrique de Sud, que l'on doit la première transplantation cardiaque allogénique de l'histoire de la médecine (1). Il est formé par le Dr Norman Shumway, père de la technique originale d'allogreffe cardiaque, et par le Dr Richard Lower à Stanford aux États-Unis (2). Barnard explante dans la nuit du 2 au 3 décembre 1967 le cœur de Denise Darvall, une jeune femme de 25 ans (3) en mort cérébrale, et le transplante à un homme de 54 ans en insuffisance cardiaque terminale, Louis Washkansky (1). Ce dernier décède au 18^{ème} jour post-opératoire d'une infection à *Pseudomonas Pneumonia* (1,4). Barnard réitère son exploit un mois plus tard en transplantant Philip Blaiberg le 2 janvier 1968 ; celui-ci survit pendant 18 mois après la greffe (1). Ainsi, Christiaan Barnard bouleverse le monde médical et remet en question les critères de mortalité au sein de la communauté scientifique : la mort encéphalique est à présent reconnue comme critère de mortalité, ouvrant ainsi la voie aux prélèvements cardiaques sur des donneurs à cœur battant en mort cérébrale (1).

L'engouement pour les transplantations cardiaques est cependant de courte durée ; le rejet aigu du greffon étant encore mal connu et mal maîtrisé, la durée de survie des patients transplantés ne dépasse pas quelques mois. En 1970, le *Tolypocladium inflatum*, mieux connu sous le nom de Cyclosporine A, est découvert en Norvège et commercialisé dès 1978 (1,5). C'est grâce à l'action anti-rejet de la Cyclosporine A, des immunosuppresseurs anti-lymphocytaires, du dépistage du rejet précoce, de la compatibilité sanguine donneur-receveur et du cross-match lymphocytaire que la survie des patients transplantés augmente de façon considérable (1). Norman Shumway, qui obtenait en 1973 un taux de survie post-greffe de 37% à 18 mois, obtient en 1985 un taux de survie à un an de plus de 80% (1). Dès 1977, le développement de la conservation par hypothermie du greffon cardiaque pendant 3 heures (revue par la suite à 4 heures) permet de transplanter un cœur alors que le donneur et le receveur sont distants l'un de l'autre (1). Au cours des années, la technique chirurgicale a également évolué passant de la technique originale de Shumway - consistant, entre autres, à découper l'oreillette droite - à une technique dite « bi-cavale » consistant à inciser les veines caves supérieure et inférieure, limitant ainsi grandement les atteintes du nœud sinusal et de

la valve tricuspide (6,7). Aujourd'hui, la stratégie d'immunosuppression chez les patients transplantés consiste en une trithérapie composée d'inhibiteurs de la calcineurine (la Cyclosporine A a été remplacée par le Tacrolimus (6)), d'agents anti-prolifératifs (Mycophénolate Mofetil) et de stéroïdes (2,6). Cette trithérapie, vitale pour les transplantés, est cependant responsable de complications liées à l'intensité de l'immunosuppression (infections, tumeurs malignes (2)) pouvant mener au décès du patient. Malgré de meilleurs taux de survie à long terme, le nombre de transplantations cardiaques effectuées dans le monde chaque année n'augmente plus depuis les années 1990 (entre 4000 et 6000 par an selon les sources consultées (3,5)). Ceci est la conséquence d'un manque considérable de greffons (5).

Les assistances circulatoires

Pour pallier cette offre insuffisante, des assistances circulatoires (telles que les « LVAD », acronyme de Left Ventricular Assist Device) ont été développées afin de maintenir en vie les patients en attente d'une transplantation cardiaque ou non éligibles à celle-ci pour diverses raisons. Une méta-analyse menée sur 2248 patients porteurs d'une assistance circulatoire a démontré l'impact significatif de celle-ci sur la survie des patients en insuffisance cardiaque terminale (8). En effet, d'après des études menées sur les porteurs d'une assistance *HeartMate III*, le taux de survie est de 83% après deux ans (9) et de 58,4% à 5 ans (10). Malgré ces excellents résultats, les assistances circulatoires sont sources d'accidents thrombo-emboliques (plus rares chez les patients porteurs d'un *HeartMate III*), d'infections, de saignements gastro-intestinaux et impactent considérablement la qualité de vie des patients (port des batteries, stress constant) (5,9,11). Pour ces raisons, la transplantation cardiaque reste le traitement de choix pour les patients en insuffisance cardiaque terminale (5,11). Les patients peuvent bénéficier de traitements dits « bridge to transplant » (ou « en attente d'une greffe ») (5) lorsqu'ils sont sur la liste d'attente, « bridge to bridge » (ou « en attente d'une autre assistance ») lorsqu'ils sont susceptibles de bénéficier d'une assistance cardiaque par la suite ou « destination therapy » (ou « jusqu'au décès ») lorsqu'ils ne sont pas éligibles à une transplantation.

Sélection du donneur

Le processus de sélection d'un donneur potentiel est bien systématisé. Concrètement, lorsqu'un donneur potentiel est identifié, une sélection en trois phases est mise en place afin de s'assurer qu'il est un candidat idéal au don. Premièrement, son âge, son poids, sa taille et la cause de son décès sont répertoriés et une biologie sanguine est effectuée afin d'écarter toute contre-indication au don d'organes (HIV, hépatite,...)(5). Dans un second temps, plusieurs examens cardiaques sont réalisés (échocardiographie, ECG, gazométrie sanguine) afin d'évaluer la qualité du greffon. Une troisième vérification, plus tardive, est effectuée lors de l'explantation du greffon par le chirurgien préleveur : celui-ci vérifie de façon visuelle et tactile la morphologie du cœur ainsi que l'absence de calcifications coronaires (5). La mort cérébrale entraîne naturellement une instabilité hémodynamique dont une atteinte de l'inotropisme par largage de catécholamines. Par conséquent, l'organisme du donneur en mort cérébrale doit être maintenu suffisamment stable afin de garantir la viabilité de ses organes (12).

Évaluation du candidat receveur

Avant d'être inscrit sur la liste d'attente pour bénéficier d'une transplantation cardiaque, le candidat passe une série d'examens médicaux tels qu'un examen physique, un ECG, une échocardiographie, une évaluation de la fonction respiratoire et un bilan psychologique (liste non exhaustive) afin d'écarter toute contre-indication à la greffe (5). L'inscription définitive sur liste d'attente se fait après une concertation pluridisciplinaire entre le chirurgien cardiaque, le cardiologue, l'anesthésiste cardiaque, le psychologue, la cellule de coordination des transplantations et l'ensemble des personnes intervenant dans le processus du bilan. Une fois le donneur identifié, la sélection du receveur parmi les candidats inscrits sur la liste d'attente est effectuée sur base d'une multitude de paramètres, l'objectif final étant de transplanter le receveur ayant la plus grande chance de survie. Une concordance « donneur-receveur » est réalisée en comparant leurs groupes sanguins ABO, leurs corpulences, la distance séparant le centre de prélèvement du centre de transplantation ainsi que l'histocompatibilité (5). De plus, un « cross-match » de détection d'anticorps HLA (Human Leukocyte Antigen) est réalisé entre le donneur et le receveur : un résultat positif augmente de façon considérable le risque d'échec de la greffe. Les candidats à la transplantation dits « sensibilisés » peuvent être traités avant la

transplantation afin de réduire leur charge d'anticorps HLA, augmentant ainsi les chances de survie post-greffe (5).

Complications précoces et à moyen terme après la transplantation cardiaque

Une fois la transplantation effectuée, de nombreuses complications post-opératoires peuvent menacer la survie du patient greffé. Les complications précoces (<30 jours) les plus fréquentes sont le rejet hyperaigu, l'atteinte hémodynamique du greffon et plus particulièrement du ventricule droit (due, entre autres, à une hypertension artérielle pulmonaire) et l'infection nosocomiale (5,13). Le rejet, complication redoutable chez tous les patients transplantés, peut être hyperaigu : il survient dans les minutes ou les heures qui suivent la greffe et nécessite une retransplantation en urgence (5). Les chances de survie à cette seconde greffe sont cependant moindres (1). Le rejet peut également être aigu, il s'agit alors du risque le plus important dans les premiers mois qui suivent la transplantation cardiaque. La réaction de rejet peut être diagnostiquée par une biopsie endomyocardique percutanée du ventricule droit via la veine jugulaire interne droite dans les 7 à 10 jours post-greffe. L'examen anatomopathologique d'un greffon en cours de rejet par le receveur sera caractérisé par la présence de tissu fibreux, de lymphocytes et de thrombus : un traitement par corticostéroïdes est alors instauré et une nouvelle biopsie sera effectuée 7 à 10 jours plus tard (5). La *Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire* a défini en 2004 une classification des rejets aigus : le grade 1R (léger) correspond à un « infiltrat périvasculaire et/ou interstitiel avec, au maximum, un foyer de nécrose myocytaire », le grade 2R (modéré) correspond à « deux foyers ou plus d'infiltrats avec nécrose myocytaire associée » et le grade 3R (sévère) correspond à un « infiltrat diffus avec nécrose myocytaire multifocale ± œdème ± hémorragie ± vascularite » (R. Dorent et L. Lepage, paru dans « *Cardiologie Pratique* », 2012 (14)). Actuellement, la mortalité des patients transplantés dans les 30 jours suivant la greffe, période la plus critique (11), est de 5 à 10% (5).

Complications tardives après la transplantation cardiaque

Passé la première année, de nouvelles complications peuvent survenir dont le développement de tumeurs malignes (adénocarcinomes, tumeurs cutanées) en lien avec le traitement immunosuppresseur (5,11), l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale aiguë ou encore la

vasculopathie du greffon : il s'agit d'une coronaropathie due à une hyperplasie myo-intimale d'origine immunologique des artères coronaires menant à la sténose de celles-ci (13). Selon un rapport de 2023 de l'OPTN (« Organ Procurement & Transplantation Network »), entre octobre 2018 et octobre 2022, aux États-Unis, le taux de survie à un an était de 91,8% et à 3 ans de 85,6% (15).

Pénurie en termes de greffons cardiaques

Le vieillissement constant de la population associé au fait que le risque de développer une insuffisance cardiaque augmente avec l'âge accroît de façon incessante la prévalence de problèmes cardiovasculaires au sein de la population. D'autre part, de nombreux patients sont aujourd'hui inscrits sur les listes d'attente malgré leur âge avancé et la présence de comorbidités, augmentant ainsi la demande de greffons (3). Il en résulte une augmentation du nombre de patients en insuffisance cardiaque terminale nécessitant une transplantation cardiaque. Par conséquent, le délai d'attente avant de pouvoir bénéficier d'une transplantation cardiaque est de plus en plus long (16). La situation est particulièrement critique en Allemagne où le nombre de transplantations cardiaques ne cesse de décroître avec un taux au plus bas en 2017, la faute à des procédures administratives complexes et à des difficultés d'allocation des greffons (11).

Par ailleurs, avec l'amélioration de la sécurité routière et de la prise en charge des patients souffrant de traumatismes crâniens, le nombre de donneurs en mort cérébrale (HDBD ou « Heart Donation after Brain Death ») a chuté. Ceci aggrave encore un peu plus la problématique de l'offre et de la demande de greffons cardiaques (17).

Pour pallier la pénurie de greffons cardiaques, de nouvelles méthodes sont développées à travers le monde pour, d'une part, augmenter le nombre de donneurs mais également pour parfaire l'allocation du greffon, améliorant ainsi les chances de survie du receveur. Une de ces méthodes consiste à identifier précocement les potentiels donneurs afin d'identifier d'éventuels receveurs dans les listes d'attente et ainsi accélérer le processus si le donneur répond aux conditions (11).

Les donneurs marginaux

Aux États-Unis, afin d'augmenter le nombre de donneurs, il est désormais possible de prélever des greffons cardiaques présentant des atteintes au ventricule gauche ou provenant de donneurs plus âgés, présentant des morphologies atypiques, consommateurs de cocaïne ou atteints d'hépatite C (17,18).

Le développement et l'amélioration des techniques de conservation

a) Normothermie

L'*Organ Care System*, développé par la société américaine *TransMedics*, consiste en un appareillage complexe conçu pour préserver le greffon battant en le perfusant *ex vivo* (11) à 34°C tout en le monitorisant à l'aide d'une analyse continue des gaz sanguins (18). Lors d'une procédure HDBD, l'organe est perfusé avec une solution composée de sang déleucocyté du donneur collecté lors de l'explantation. Lors des procédures HDCD, il s'agit de concentrés érythrocytaires provenant de la banque de sang. La solution contient également du priming comprenant des électrolytes, des stéroïdes, du mannitol, de l'insuline et des vitamines (18). L'*Organ Care System* permet ainsi de conserver le greffon cardiaque pour une durée supérieure à quatre heures (11,18). Ce délai permet d'examiner le greffon plus en profondeur grâce à une coronarographie *ex vivo*, de réduire son ischémie et de le transporter sur des distances beaucoup plus importantes en vue de sa transplantation (11). De plus, la technologie de perfusion *ex vivo* réduirait les risques de lésions de reperfusion (6). L'étude PROCEED II a démontré des résultats de survie similaires chez les patients transplantés dont le greffon a été conservé grâce à l'*Organ Care System* et chez ceux dont le cœur a été conservé stérilement dans la glace (18, 20). Les principaux avantages de cette technologie de conservation *ex vivo* sont donc le temps de conservation important (jusqu'à 10 heures (18)), la possibilité de mener divers examens sur le greffon avant sa transplantation et le contrôle de la reprise de l'activité cardiaque lors des prélèvements de type « Heart Donation after Circulatory Death » (HDCD)(18). Cependant, le prix de l'*Organ Care System* est élevé (45.000€ par transplantation (18)), son utilisation requiert la présence de plus de personnel et tout dysfonctionnement de l'appareil pourrait mener à la perte du greffon (18).

b) Hypothermie

Le *Sherpapak* de la société *Paragonix* est un système de conservation du greffon par une hypothermie hautement contrôlée et monitorisée. La conservation par la glace habituellement utilisée pour le transport des greffons ne permet pas une hypothermie homogène, augmentant de ce fait le risque de lésions myocardiques. Le système *Sherpapak* contient un récipient stérile renfermant du liquide physiologique dans lequel est immergé le cœur du donneur, ce récipient est ensuite inséré et enfermé dans une console transportable. Grâce à cette technologie, l'hypothermie du greffon reste parfaitement homogène et est monitorisée en continu durant toute la durée du transport. Toutefois, le *Sherpapak* ne permet pas de dépasser les quatre heures d'ischémie. D'après le fabricant *Paragonix*, la conservation des greffons grâce au système *Sherpapak* augmenterait, entre autres, la survie à un an de 8,7% et réduirait de 72% la survenue de dysfonctions primaires sévères du greffon. L'impact est décrit comme statistiquement significatif (19).

Le système de préservation hypothermique *XVIVO*, également appelé NIHP dans la littérature (« Non Ischemic Heart Preservation »), consiste à perfuser en continu le greffon par l'aorte avec une solution froide (8°C) et oxygénée contenant de la cardioprotection, des nutriments et des érythrocytes provenant d'une banque de sang (20). Le greffon est immergé dans un réservoir contenant 2,5 L de cette solution. Celle-ci est perfusée par une pompe à galets, au travers d'un oxygénateur et d'un filtre à déleucocyter. Ce système permet de délivrer un débit coronaire compris entre 150 et 250 cc/min (20). Les résultats expérimentaux obtenus sont prometteurs : le greffon peut être préservé 24 heures et conserve sa fonction contractile après plus de 8 heures de conservation. Une fois mis sur le marché, le système *XVIVO* permettra de préserver les greffons provenant de donneurs marginaux de façon plus adéquate, augmentant ainsi les chances de survie des receveurs. Grâce à l'allongement du délai d'ischémie, il rendra possible la transplantation lorsque le donneur et le receveur se trouveront à grande distance l'un de l'autre (20). Cela augmentera par conséquent la qualité d'allocation des greffons ainsi que l'offre de ceux-ci.

Une étude multicentrique par essai randomisé et contrôlé est actuellement menée sur la conservation des greffons par le système *XVIVO* et sur les conséquences de celle-ci sur la survie des receveurs. Les résultats seront prochainement publiés (21)

c) *Les donneurs en mort circulatoire*

Le développement des prélèvements d'organes sur les donneurs en arrêt cardiocirculatoire permet actuellement d'augmenter le nombre de greffons disponibles. Ce type de prélèvement est appelé HDCD, acronyme d' « Heart Donation after Circulatory Death » et offre des résultats comparables aux donneurs HDBD (« Heart Donation after Brain Death ») au point de vue de la survie des patients transplantés (11). Cependant, il a été observé lors des procédures de type HDCD que l'ischémie chaude du greffon (22) - temps entre l'arrêt circulatoire du donneur et la protection du greffon - et la dilation du ventricule droit de celui-ci pouvaient impacter sa qualité. Le recours à une perfusion *ex vivo* telle que l'*Organ Care System* de la société *TransMedics* pourrait pallier l'ischémie des greffons provenant des procédures HDCD en rétablissant leur métabolisme (11,18). Seuls quelques pays dans le monde transplantent des greffons provenant de donneurs HDCD, une étude internationale regroupant certains d'entre eux (Belgique, Royaume-Uni, Espagne et États-Unis) a mis en évidence un taux de survie similaire entre les transplantés HDBD et HDCD et un accroissement du nombre de transplantations de 23%. Les taux de survie des transplantés HDCD à 30 jours, un an et cinq ans étaient respectivement de 96,8%, 93,2% et 84,3% (23).

d) *Les xénotransplantations*

Malgré l'essai infructueux de transplantation d'un cœur de chimpanzé à un homme en 1964, le patient étant décédé 90 minutes après la greffe (17), la xéno greffe cardiaque, toujours en cours d'expérimentation, reste une alternative à l'allogreffe. Le 7 janvier 2022, un cœur de porc génétiquement modifié a été transplanté à un homme de 57 ans et celui-ci a survécu à la greffe durant 90 jours sans aucun signe de rejet (11). La xéno greffe sera peut-être une alternative maîtrisée à l'avenir mais restera toutefois une solution secondaire par rapport aux allogreffes (11).

II. Matériel et méthode

Cette étude rétrospective s'intéresse aux transplantations cardiaques effectuées au CHU de Liège entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2022, la population cible est composée des 89 patients transplantés cardiaques durant cette période. Les informations relatives à ces patients étant disponibles dans leurs dossiers informatisés, aucune sélection d'échantillonnage n'a été menée. Par conséquent, le mémoire a été réalisé sur l'intégralité de la population observée, soit 89 sujets.

La question de recherche principale est : quelles sont les caractéristiques des donneurs, des greffons et des transplantés cardiaques au Centre Hospitalier Universitaire de Liège de 2010 à 2022 et, parmi celles-ci, quels sont les facteurs pronostiques de survie des patients transplantés cardiaques ?

Après obtention des autorisations requises auprès du comité d'éthique du CHU de Liège (Annexe I) et de la direction médicale, les dossiers des patients transplantés cardiaques, les bases de données du centre de coordination des transplantations du CHU de Liège et d'*Eurotransplant* ont été consultés afin d'en extraire les informations pertinentes recherchées dans le cadre de ce mémoire. La date de clôture du suivi des patients a été fixée au 31 décembre 2023. Un contrôle de qualité de la base de données a été effectué. La justesse de chaque donnée a été examinée par une analyse des paramètres de position et par la réalisation d'un graphique en nuage de points pour chaque variable. Les données aberrantes et erronées ont été vérifiées et corrigées grâce à une nouvelle consultation des dossiers concernés. La cohérence des données a été testée à l'aide de la fonction « *Si* » de l'interface *Excell* afin de s'assurer de l'absence d'incohérences dans l'encodage des données.

La base de données a été analysée statistiquement à l'aide de l'interface *R Commander* afin d'extraire des paramètres de position pour chaque variable étudiée. Les variables qualitatives ont été résumées par leur pourcentage accompagné du nombre de sujets de chaque sous-population. Les variables quantitatives respectant la normalité (testée en comparant la moyenne à la médiane, en réalisant un histogramme, une boîte de dispersion, un graphique quantile-quantile et par un test de Shapiro-Wilk) ont été résumées par leur moyenne et leur écart-type. Les variables ne respectant pas la normalité ont été résumées par leur médiane et leur espace interquartile p25-p75. Dans un second temps, une analyse univariée de chaque

variable a été réalisée par régression de Cox afin de définir les variables expliquant de façon statistiquement significative la survie des patients transplantés ($p < 0,05$). L'impact de certaines variables sur la survie a été analysé et représenté graphiquement par l'estimateur de Kaplan-Meyer. Les courbes de survie ont ensuite été analysées par un test de Log Rank. Enfin, une analyse multivariée par modèle linéaire généralisé a été appliquée afin de développer une formule de prédiction de la mortalité des patients transplantés cardiaques.

Sur bases des résultats obtenus, des conclusions ont été établies et comparées avec les données disponibles dans la littérature scientifique.

III. Résultats

Face au nombre considérable de variables étudiées, seules les variables les plus pertinentes sont présentées ci-dessous. L'intégralité des analyses est disponible dans les annexes de ce mémoire (annexes II et III). Les tableaux 1 et 2 sont séparés en 3 parties, ces dernières correspondant respectivement aux données relatives aux receveurs, aux donneurs et à la période per-opératoire.

Analyses numériques

Tableau 1 : état des lieux au CHU de Liège entre 2010 et 2022

Description de la variable	Sous-classes	Détail
Genre du receveur	Sexe féminin	23 (25.84%)
	Sexe masculin	66 (74.16%)
Âge du receveur (années)		57 (54-62)
Poids du receveur (kg)		77.67 (±14.43)
Taille du receveur (cm)		172.01 (± 8.83)
Indice de masse corporelle du receveur (kg/m ²)		26.26 (± 4.78)
Hypertension artérielle chronique chez le receveur avant transplantation	Non	38 (43.18%)
	Oui	50 (56.82%)
Diabète chez le receveur avant transplantation	Non	65 (73.86%)
	Type I	2 (2.27%)
	Type II	21 (28.86%)
Caractère « HU » (high urgency) du receveur	Normal	70 (78.65%)
	High Urgency	19 (21.35%)
Antécédents chirurgicaux cardio-circulatoires du receveur avant l'hospitalisation pour transplantation	Non	51 (57.3%)
	Oui	38 (42.7%)
Survie du receveur	Décédé	43 (48.31%)
	Survie	46 (51.7%)
Durée de survie du receveur (jours)		1929 (219-3450)
Cause de décès du receveur	Défaillance multi-organes et/ou choc	14 (32.56%)
	Infection	2 (4.65%)
	Covid-19	6 (13.95%)
	Rejet du greffon	3 (6.98%)
	Embolie pulmonaire	2 (4.65%)
	Mort subite	2 (4.65%)
	Accident vasculaire cérébral	1 (2.33%)
	Cancer	5 (11.63%)
	Arrêt cardio-circulatoire	1 (2.33%)
	Inconnue	5 (11.63%)
	Organique + infection	1 (2.33%)
	Organique + arrêt cardio-circulatoire	1 (2.33%)
	Indication principale de la transplantation	Dilatée
Ischémique		44 (49.44%)
Amyloïdose		2 (2.25%)
Myopathie		1 (1.12%)
Valvulaire		2 (2.25%)

	Congénitale	1 (1.12%)
	Sarcoïdose	1 (1.12%)
	Hypertrophique	2 (2.25%)
	Cardiomyopathie per-partum	1 (1.12%)
	Myocardite	1 (1.12%)
Infection chez le receveur entre la transplantation et la fin de l'hospitalisation	Non	53 (60.23%)
	Oui	35 (39.77%)
Durée d'intubation du receveur (jours)		1 (1-4)
Durée de séjour aux soins intensifs du receveur (jours)		9 (6-16)
Durée d'hospitalisation du receveur (jours)		29 (23-48)
<hr/>		
Genre du donneur	Sexe féminin	22 (24.72%)
	Sexe masculin	67 (75.28%)
Âge du donneur (années)		39 (27-49)
Âge du donneur supérieur ou égal à 46 ans	Non	57 (64.04%)
	Oui	32 (35.96%)
Poids du donneur (kg)		76.37 (±11.79)
Taille du donneur (cm)		179 (170-183)
Indice de masse corporelle du donneur (kg/m ²)		24.14 (±3.29)
Indice de masse corporelle du donneur supérieur ou égal à 23 kg/m ²	Non	30 (33.71%)
	Oui	59 (66.29%)
Durée de séjour aux soins intensifs du donneur avant prélèvement (jours)		3 (2-7)
Groupe sanguin ABO et rhésus du donneur	A +	30 (33.71%)
	A -	3 (3.37%)
	B +	4 (4.49%)
	B -	1 (1.12%)
	AB +	2 (2.25%)
	AB -	0 (0%)
	O +	39 (43.82%)
	O -	10 (11.24%)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur (%)		62.85 (±7.19)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur inférieure à 61 %	Non	20 (48.78%)
	Oui	21 (51.22%)
<hr/>		
Type de prélèvement	« Heart Donation after Brain Death »	84 (94.38%)
	« Heart Donation after Circulatory Death »	5 (5.62%)
Distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation (km)		60.2 (17.8-134)
Durée d'ischémie froide (min)		88.84 (±38.5)
Durée d'ischémie chaude (min)		57.5 (±13.24)
Lors des procédures de type « Heart Donation after Circulatory Death », durée de la première ischémie chaude (min)		0 (0-0)
Durée d'ischémie totale (min)		147.05 (±42.24)

Complications immédiates après la transplantation	Non Oui	42 (47.19%) 47 (52.81%)
Durée de circulation extra-corporelle (min)		103 (91-128)
Durée de circulation extra-corporelle supérieure ou égale à 111 minutes	Non Oui	52 (58.43%) 37 (41.57%)
Durée de clampage aortique (min)		67.2 (±18.79)
Durée de reperfusion entre la fin du clampage aortique et la fin de la circulation extra-corporelle (min)		26 (20-39)
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle (ml)		120 (50-200)
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle supérieure à 270 ml	Non Oui	76 (86.36%) 12 (13.64%)
Nombre de perfusions de concentrés érythrocytaires transfusés au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		3 (1-9.25)
Nombre de perfusions de plasma frais congelé transfusés au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		3 (0-8)
Nombre de perfusions de plaquettes (pool et cup confondus) transfusés au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		0 (0-2)

Tableau 2 : analyse de l'impact des variables sur la survie des transplantés cardiaques au CHU de Liège (2010-2022) par régression de Cox

Variable	Sous-classes	Hazard Ratio [IC 95%]	P-valeur
Genre du receveur	Sexe masculin	2.24 [0.99-5.04]	0.05
Âge du receveur (années)		1.03 [0.99-1.07]	0.2
Poids du receveur (kg)		1.02 [0.99-1.04]	0.17
Taille du receveur (cm)		1.01 [0.98-1.04]	0.52
Indice de masse corporelle du receveur (kg/m ²)		1.04 [0.98-1.11]	0.22
Hypertension artérielle chronique chez le receveur avant transplantation	Oui	1.45 [0.77-2.72]	0.3
Tabagisme actif ou dans les 6 derniers mois chez le receveur	Oui	0.96 [0.4-2.29]	0.93
Diabète chez le receveur avant transplantation	Type I Type II	4.21e-08 [0-inf] 1.42 [0.74-2.75]	0.15
Insuffisance rénale chez le receveur avant transplantation	Aiguë Chronique	2.18 [0.8-5.92] 1.35 [0.67-2.74]	0.33
Caractère « HU » (high urgency) du receveur	High Urgency	1.48 [0.76-2.88]	0.25
Antécédents chirurgicaux cardio-circulatoires du receveur avant l'hospitalisation pour transplantation	Oui	1.16 [0.63-2.12]	0.63
Taux d'immunisation PRA du receveur (%)		1 [0.98-1.02]	0.73

Différence d'urémie du receveur entre le pré-opérateur et le J+7 (ml)		2.3634 [1.19-4.7]	0.014
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du receveur avant transplantation (%)		0.99 [0.95-1.03]	0.56
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du receveur après transplantation (%)		0.98 [0.96-1.002]	0.07
Assistance circulatoire présente chez le receveur en pré-opérateur	Oui	1.34 [0.66-2.72]	0.42
Assistance circulatoire présente chez le receveur après la transplantation	Oui	4.9863 [2.63-9.45]	<0.0001
Infection chez le receveur entre la transplantation et la fin de l'hospitalisation	Oui	2.916 [1.58-5.4]	0.0006
Durée d'intubation du receveur (jours)		1.04205 [1.02-1.07]	0.002
Durée de séjour aux soins intensifs du receveur (jours)		1.0093 [1.001-1.017]	0.022
Durée d'hospitalisation du receveur (jours)		1 [0.99-1.01]	0.94
Donneur et receveur du même genre	Non, opposés	1.04 [0.5-2.18]	0.91
Donneur et receveur du même groupe sanguin ABO rhésus	Non, différents	1.18 [0.64-2.16]	0.59
Différence entre l'IMC du receveur et l'IMC du donneur (kg/m ²)		1.0118 [1.003-1.021]	0.01
Genre du donneur	Sexe masculin	1.55 [0.72-3.35]	0.26
Âge du donneur (années)		1.0353 [1.01-1.06]	0.009
Âge du donneur supérieur ou égal à 46 ans	Oui	2.2 [1.21-4.02]	0.01
Poids du donneur (kg)		1.0258 [1.001-1.051]	0.038
Taille du donneur (cm)		1 [0.96-1.04]	0.9
Indice de masse corporelle du donneur (kg/m ²)		1.114 [1.02-1.21]	0.013
Indice de masse corporelle du donneur supérieur ou égal à 23 kg/m ²	Oui	3.94 [1.74-8.92]	0.001
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur (%)		0.95 [0.89-1.002]	0.06
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur inférieure à 61 %	Oui	4.008 [1.65-9.73]	0.002
Type de prélèvement	« Heart Donation after Circulatory Death »	1.1 [0.26-4.56]	0.91
Distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation (km)		1 [1-1.003]	0.81
Durée d'ischémie froide (min)		1 [0.99-1.004]	0.33
Durée d'ischémie chaude (min)		1.003 [0.98-1.03]	0.76
Durée d'ischémie totale (min)		1 [0.99-1.01]	0.45
Complications immédiates après la transplantation	Oui	2.1394 [1.14-4.01]	0.02

Durée de circulation extra-corporelle (min)		1.0143 [1.01-1.02]	0.0001
Durée de circulation extra-corporelle supérieur ou égale à 111 minutes	Oui	4.1914 [2.2-7.98]	<0.0001
Durée de clampage aortique (min)		1.01 [1-1.03]	0.17
Durée de reperfusion entre la fin du clampage aortique et la fin de la circulation extra-corporelle (min)		1.01 [1-1.03]	0.051
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle (ml)		1.0016 [1.001-1.003]	0.003
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle supérieure à 270 ml	Oui	2.2988 [1.09-4.84]	0.03
Nombre de perfusions de concentrés érythrocytaires transfusés au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		1.0531 [1.03-1.07]	<0.0001
Nombre de perfusions de plasma frais congelé transfusés au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		1.2121 [1.12-1.31]	<0.0001
Nombre de perfusions de plaquettes (pool et cup confondus) transfusés au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		1.0446 [1.02-1.07]	<0.0001

Expression de la fonction de survie selon l'estimateur de Kaplan-Meier pour différents groupes constitués au sein de la population étudiée

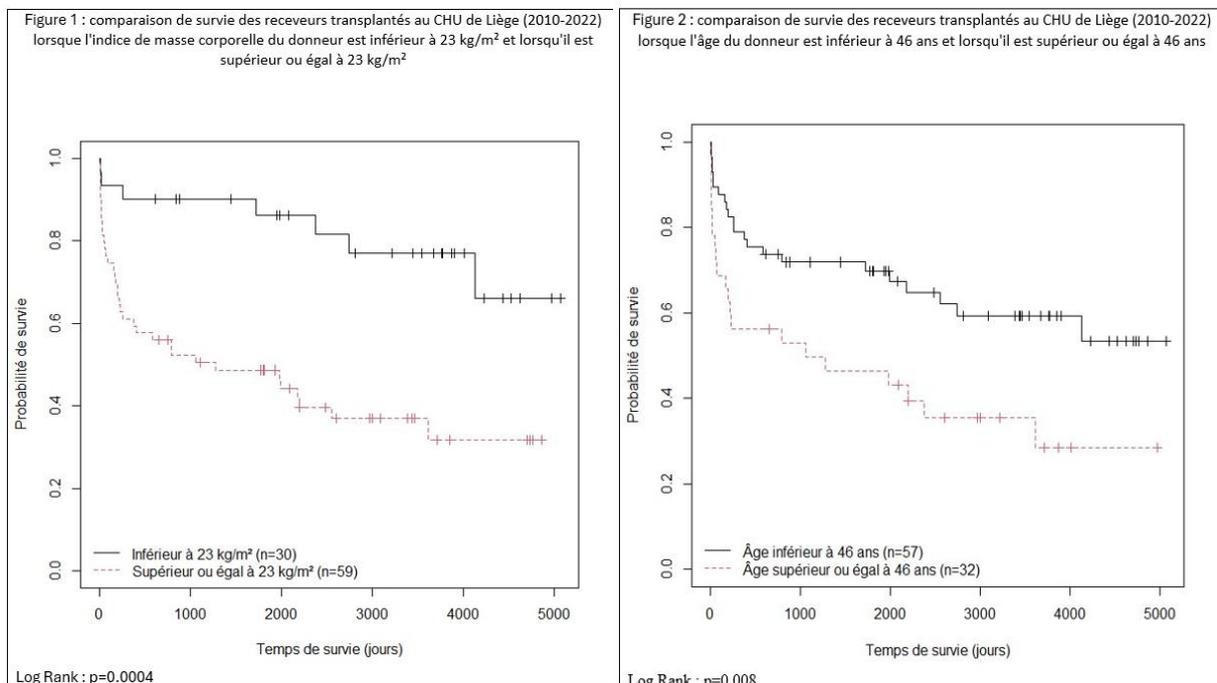
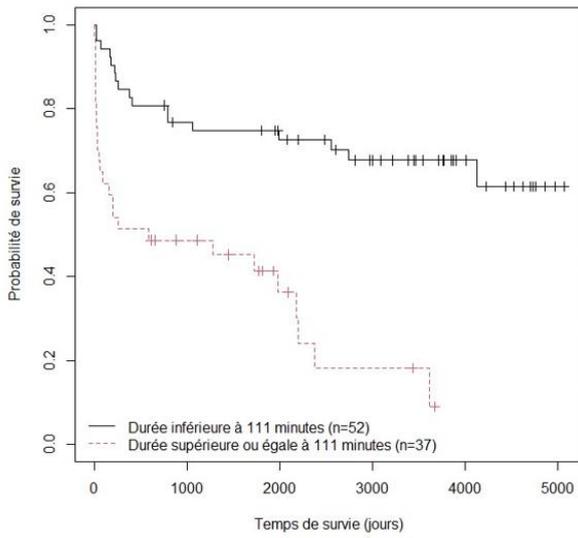


Figure 1 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque l'indice de masse corporelle du donneur est inférieur à 23 kg/m² et lorsqu'il est supérieur ou égal à 23 kg/m²

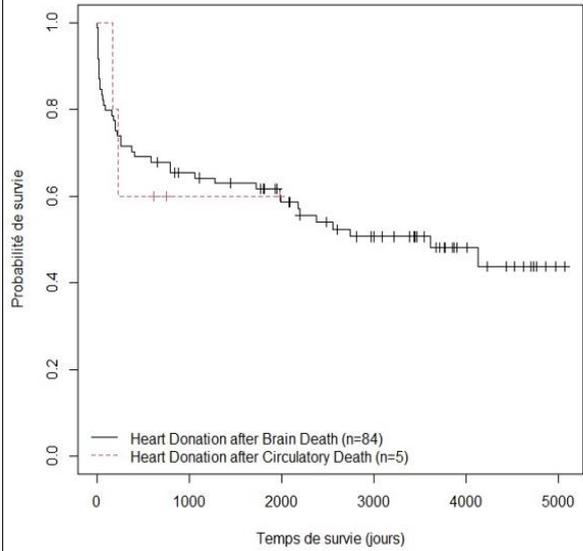
Figure 2 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque l'âge du donneur est inférieur à 46 ans et lorsqu'il est supérieur ou égal à 46 ans

Figure 3 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque la circulation extra-corporelle est inférieure à 111 minutes et lorsqu'elle est supérieure ou égale à 111 minutes



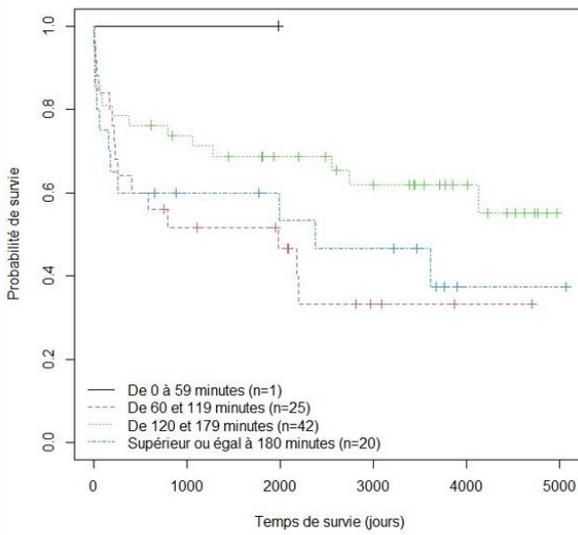
Log Rank : $p < 0.0001$

Figure 4 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction du type de prélèvement réalisé



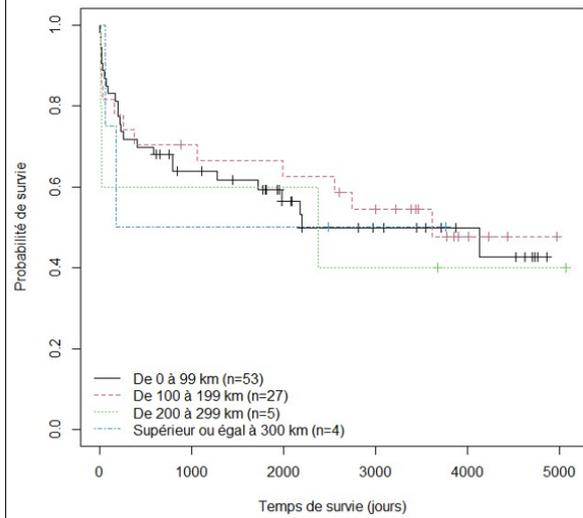
Log Rank : $p = 0.9$

Figure 5 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction de la durée d'ischémie totale du greffon



Log Rank : $p = 0.2$

Figure 6 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction de la distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation



Log Rank : $p = 1$

Figure 3 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) lorsque la circulation extra-corporelle est inférieure à 111 minutes et lorsqu'elle est supérieure ou égale à 111 minutes

Figure 4 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction du type de prélèvement réalisé

Figure 5 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction de la durée d'ischémie totale du greffon

Figure 6 : comparaison de survie des receveurs transplantés au CHU de Liège (2010-2022) en fonction de la distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation

Analyse multivariée de prédiction de la mortalité

Une analyse multivariée a été réalisée afin de développer un modèle linéaire généralisé permettant de prédire la mortalité des patients transplantés. Le modèle multivarié a été réalisé en intégrant les variables significatives ($P < 0,05$) lors de l'analyse par régression de Cox bien qu'elles n'étaient plus significatives dans le modèle linéaire généralisé. Certaines variables ont été supprimées afin d'atteindre l'AIC (« Akaike Information Criterion ») le plus bas possible. Ainsi, seules 7 variables ont été retenues : la présence d'une assistance circulatoire post-opératoire (« ASLU »), le développement d'une infection post-opératoire (« INFE »), l'indice de masse corporelle du donneur en kg/m^2 (« DIMC »), l'âge du donneur en années (« DAGE »), le nombre de transfusions de concentrés érythrocytaires (« TCER »), de plasma frais congelé (« TPFC ») et de plaquettes (« TPLA »).

Tableau 3 : détail du modèle linéaire généralisé

Variable	Estimate	P-valeur
Intercept	-6.93597	0.002
Présence d'une assistance circulatoire post-opératoire	1.03381	0.27
Présence d'une infection post-opératoire	1.53737	0.02
Âge du donneur (années)	0.05568	0.02
Indice de masse corporelle du donneur (kg/m^2)	0.14927	0.08
Nombre de transfusions de concentrés érythrocytaires durant l'hospitalisation (poches)	-0.02275	0.59
Nombre de transfusions de plasma frais congelé durant l'hospitalisation (poches)	0.04744	0.2
Nombre de transfusions de plaquettes durant l'hospitalisation (pools et cups confondus) (poches)	0.12273	0.54

AIC : 104.81 ($P < 0.0001$)

Une formule de prédiction de la mortalité des patients transplantés a été développée sur base de ce modèle :

$$Y = (\text{EXP}((-6.93597) + (1.03381 * \text{« ASLU »}) + (1.53737 * \text{« INFE »}) + (0.14927 * \text{« DIMC »}) + (0.05568 * \text{« DAGE »}) + (-0.02275 * \text{« TCER »}) + (0.04744 * \text{« TPFC »}) + (0.12273 * \text{« TPLA »}))) / (1 + \text{EXP}((-6.93597) + (1.03381 * \text{« ASLU »}) + (1.53737 * \text{« INFE »}) + (0.14927 * \text{« DIMC »}) + (0.05568 * \text{« DAGE »}) + (-0.02275 * \text{« TCER »}) + (0.04744 * \text{« TPFC »}) + (0.12273 * \text{« TPLA »})))$$

Si $Y \geq 0,62$: décès du patient dans 83.87% des cas.

Si $Y < 0,62$: survie du patient dans 73.21% des cas.

La formule a été appliquée sur 87 des 89 patients transplantés au CHU de Liège entre 2010 et 2022 (deux patients décédés ont été exclus pour cause de données censurées) et a prédit le décès de 31 patients contre 41 en réalité, soit une sensibilité de 75.61%. Parmi les patients chez qui le décès a été prédit, 26 sont effectivement décédés, soit une spécificité de 83.87%. La formule a prédit la survie chez 56 patients contre 46 en réalité, soit une sensibilité de 121.74%. Parmi les patients chez qui la survie a été prédite, 41 sont toujours en vie, soit une spécificité de 73.21%. Mortalité et survie confondues, la formule a prédit 67 bons pronostics sur 87 cas, soit 77.01% de spécificité.

Croisement de variables par table de contingence

Tableau 4 : mise en lien de l'impact de l'indice de masse corporelle du donneur et de son âge sur le taux de survie du receveur

	IMC du donneur inférieur à 23 kg/m ²	IMC du donneur supérieur ou égal à 23 kg/m ²	Totaux
Âge du donneur inférieur à 46 ans	79.17% de survie (19 sur 24)	48.48% de survie (16 sur 33)	57
Âge du donneur supérieur ou égal à 46 ans	66.67% de survie (4 sur 6)	26.92% de survie (7 sur 26)	32
Totaux	30	59	89

Figure 7 : évolution du nombre de transplantations cardiaques par année (CHU de Liège, 2010-2022)

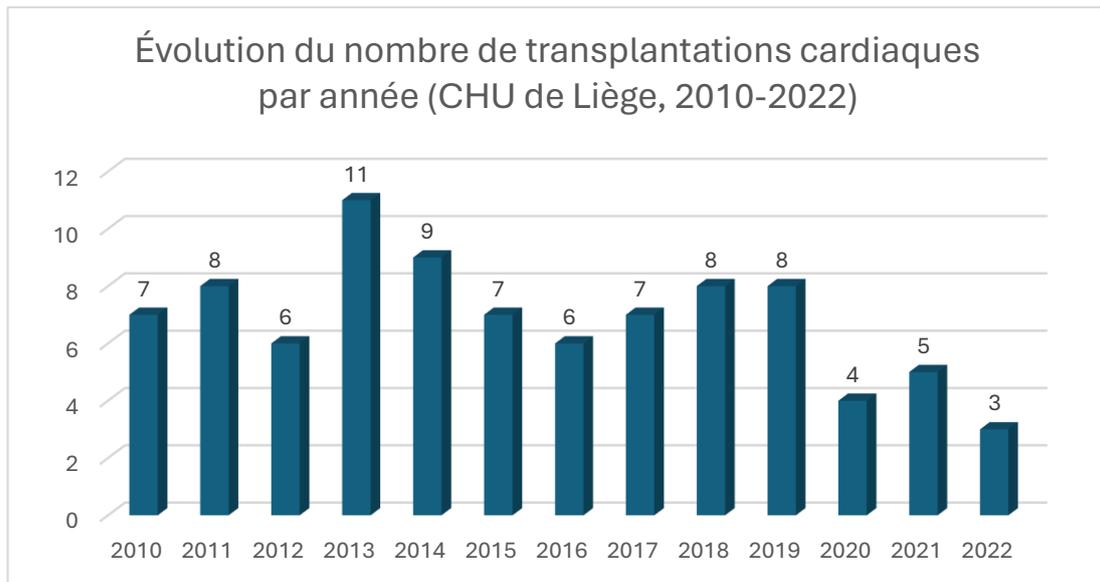
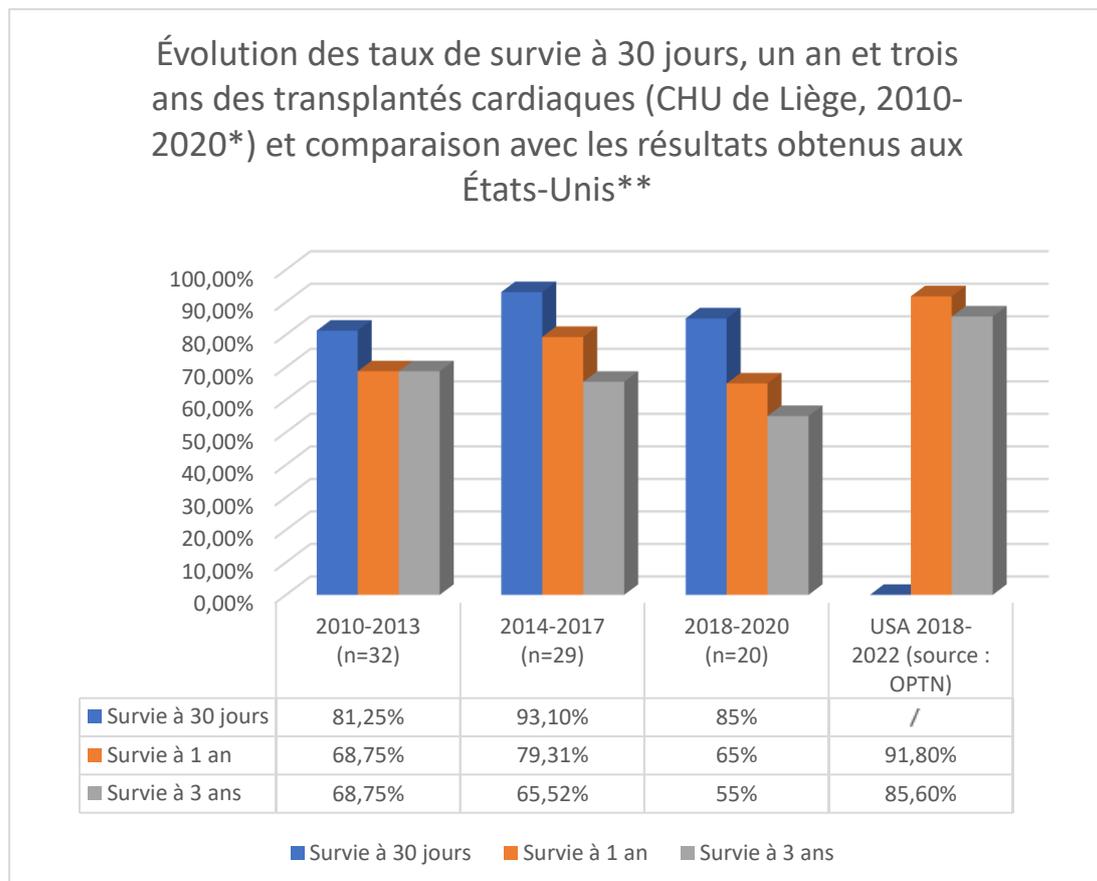


Figure 8 : évolution des taux de survie à 30 jours, un an et trois ans des transplantés cardiaques (CHU de Liège, 2010-2020) et comparaison avec les résultats obtenus aux États-Unis



*Les patients transplantés en 2021 et 2022 ont été exclus afin de permettre la mesure de la survie à 3 ans.

** Source : OPTN (15).

Figure 9 : évolution de la fréquence des causes de mortalité chez les transplantés cardiaques (CHU de Liège, 2010-2022)

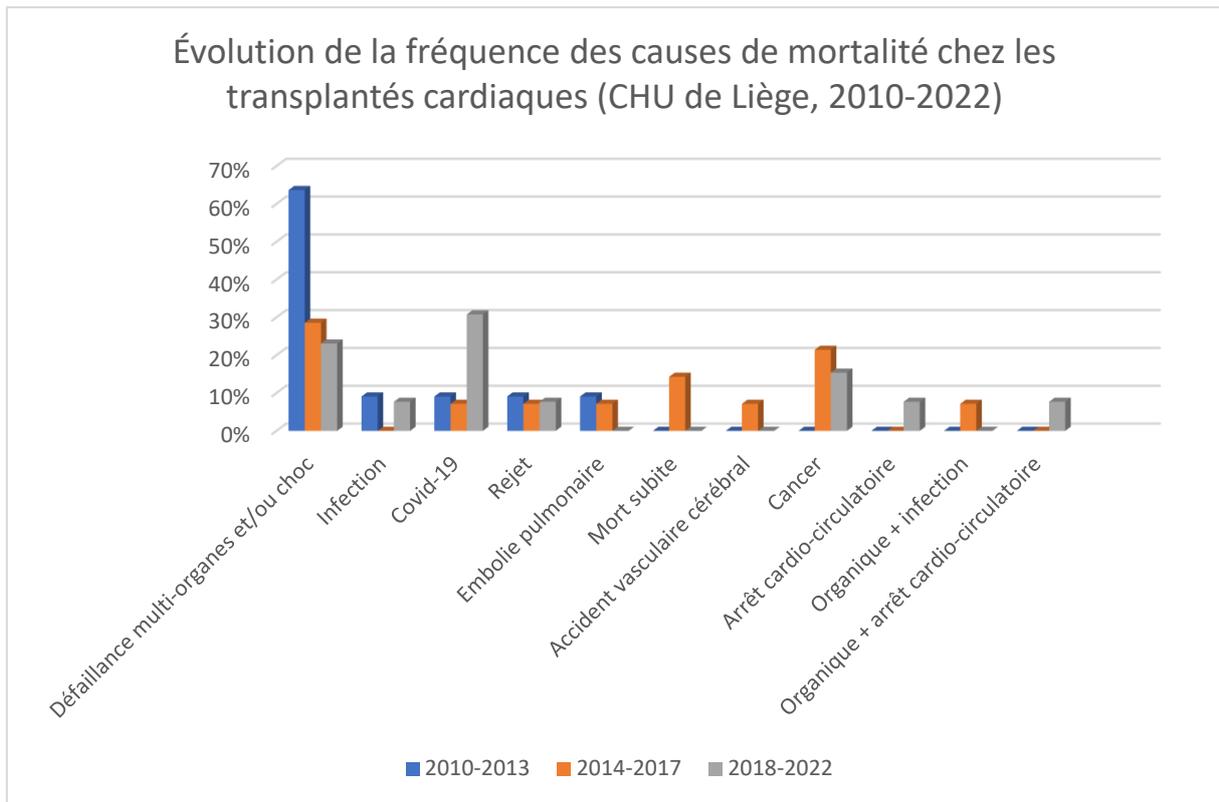
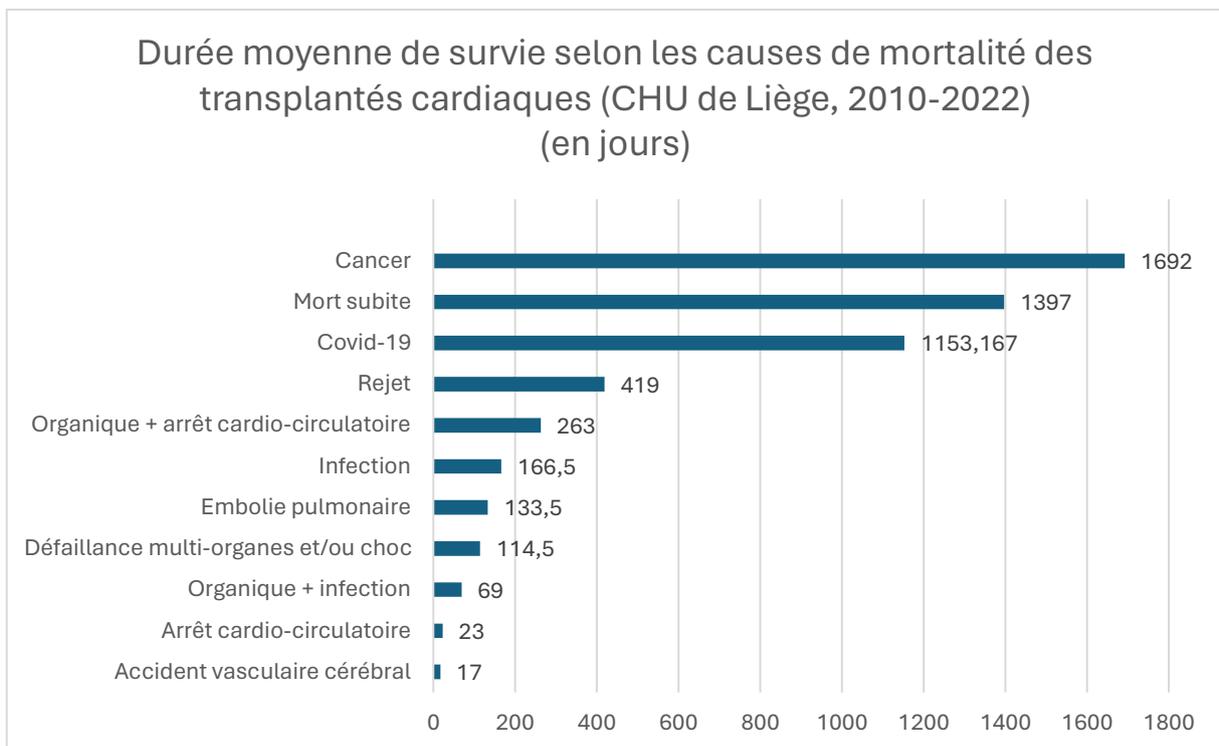


Figure 10: durée moyenne de survie selon les causes de mortalité des transplantés cardiaques (CHU de Liège, 2010-2022)(en jours)



IV. Discussion et perspectives

État des lieux au CHU de Liège entre 2010 et 2022

De 2010 à 2022, 23 femmes (25,84%) et 66 hommes (74,16%) ont été transplantés au CHU de Liège. L'âge médian des receveurs était de 57 ans, le plus jeune était âgé de 18 ans et le plus âgé de 68 ans. Cinquante des 89 receveurs présentaient une hypertension artérielle chronique (56,82%), deux souffraient d'un diabète de type I (2,3%) et vingt-et-un d'un diabète de type II (28,9%). Neuf receveurs souffraient d'insuffisance rénale aiguë (10,11%) et cinquante-et-un d'insuffisance rénale chronique (57,3%). Seuls 13 receveurs (14,94%) présentaient un tabagisme actif au moment de la transplantation ou dans les 6 mois précédant celle-ci. La durée médiane sur liste d'attente *Eurotransplant* avant de bénéficier d'une transplantation était de 266 jours. La durée la plus courte était de 0 jour et la plus longue de 1420 jours. Les indications à la greffe les plus courantes au sein de la population étudiée étaient la cardiopathie ischémique (49,44%) et la cardiomyopathie dilatée (38,2%). Vingt-deux receveurs étaient déjà hospitalisés au moment de la transplantation (25%), dix-neuf ont été mis en « High Urgency » sur la liste d'attente (21,4%) et dix-huit étaient sous assistance circulatoire avant la transplantation (20,22%).

L'âge médian des donneurs était de 39 ans, le plus jeune était âgé de 15 ans et le plus âgé de 61 ans. Les causes de mortalité les plus courantes étaient les traumatismes (48,31%), suivis des hémorragies cérébrales (30,34%), des suicides (7,9%) et des anoxies cérébrales (7,9%). Vingt-deux donneurs sur les 89 (24,72%) se trouvaient déjà au CHU de Liège, 63 donneurs se trouvaient à moins de 3 heures de route (70,8%) et seulement 4 se trouvaient à plus de 3 heures de route (4,5%). La durée moyenne d'ischémie totale du greffon était de 147,05 minutes ($\pm 42,24$). Seul un greffon a subi une durée d'ischémie totale supérieure à 4 heures (276 minutes).

Quatre-vingt-quatre prélèvements étaient de type « Heart Donation after Brain Death » (HDBD)(94,4%) contre seulement 5 de type « Heart Donation after Circulatory Death » (HDCD)(5,6%). La durée médiane de circulation extra-corporelle était de 103 minutes, la durée minimale était de 58 minutes et la maximale de 291 minutes. Le temps moyen de clampage était de 67,2 minutes ($\pm 18,8$) et la durée médiane de reperfusion était de 26 minutes. Une

perfusion en mode pulsé a été effectuée chez 47 receveurs (52,81%). Aucun décès per-opératoire n'est à déplorer. Quarante-sept receveurs ont présenté des complications immédiates en post-opératoire (52,81%), dix-huit ont dû bénéficier d'une assistance circulatoire post-opératoire (20,22%) et trente-cinq ont développé une infection post-opératoire (39,8%). Sept receveurs ont également bénéficié d'une transplantation rénale, le plus souvent effectuée le lendemain de la transplantation cardiaque (7,9%). La durée médiane d'intubation était d'un jour, la durée médiane de séjour aux soins intensifs était de 9 jours et la durée médiane d'hospitalisation était de 29 jours. Durant cette dernière, 68 receveurs ont bénéficié d'une ou plusieurs transfusions de concentrés érythrocytaires (76,4%), 61 de plasma frais congelé (68,54%) et 42 de plaquettes, cups et pools confondus (47,2%).

Quarante-quatre receveurs (59,41%) ont présenté un rejet supérieur ou égal au grade 1R de la classification ISHT (« International Society for Heart Transplantation ») lors de la première et/ou la seconde biopsie myocardique. Quarante-six receveurs ont survécu à leur greffe (51.7%), la durée médiane de survie étant de 1929 jours. Les causes de décès les plus fréquentes étaient les défaillances multi-organes et les états de choc (32.6%), suivis des infections au virus Covid-19 (14%) et des cancers (11.6%).

La survie à 30 jours est de 86,52% (77 receveurs sur 89), à un an est de 70,8% (63 receveurs sur 89), à 5 ans est de 65,22% (45 receveurs sur 69) et à 10 ans est de 59,4% (19 receveurs sur 32).

Facteurs pronostiques de survie

L'analyse univariée par régression de Cox de l'ensemble des variables étudiées a permis de mettre en évidence les facteurs impactant significativement la survie des patients transplantés ($p < 0,05$). Parmi les variables significatives relevées, certaines ont déjà été décrites dans la littérature comme facteurs pronostics de survie chez les transplantés cardiaques. D'autres, au contraire, étonnent par leur nature et invitent à s'y intéresser plus intensément.

a) Indice de masse corporelle du donneur

Rarement abordé dans la littérature, l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) du donneur sur la survie de receveur a été démontré comme significatif ($p = 0,013$). D'après les multiples analyses statistiques effectuées sur les données des 89 receveurs, si le greffon provient d'un donneur dont l'IMC est supérieur ou égal à $23\text{kg}/\text{m}^2$, la mortalité est multipliée pratiquement

par trois en comparaison à un donneur dont l'IMC est inférieur à 23 kg/m² (p=0,001). Ce résultat a été confirmé par la représentation graphique de la survie de deux groupes constitués selon l'IMC du donneur (inférieur à 23kg/m² ; supérieur ou égal à 23kg/m²) par la méthode de Kaplan-Meier (figure 1). Outre l'aspect visuel, une comparaison statistique des deux courbes par la méthode du Log Rank a confirmé une différence significative de survie entre les deux groupes (p=0,0004). Chez les patients ayant survécu à la transplantation, l'IMC moyen des donneurs était de 23,33 kg/m² (±3,63) pour une survie moyenne de 3019,7 jours (±1311,66). A l'inverse, chez les transplantés décédés, l'IMC moyen des donneurs était de 25 kg/m² (±2,67) pour une survie moyenne de 772,28 jours (±1088,36).

Trois quarts des receveurs de genre masculin (75,8%) ont été transplantés avec un greffon provenant d'un donneur ayant un IMC supérieur ou égal à 23 kg/m² contre seulement 39.13% des receveuses. Toutefois, le genre du receveur n'influence pas significativement sa survie (p=0.05). Les receveurs dont le donneur avait un IMC supérieur ou égal à 23 kg/m² étaient plus âgés (58,2 ans contre 51,7 ans), plus corpulents (79,94 kg contre 73,21 kg) et plus grands (172,9 cm contre 170,3 cm). Ils présentaient davantage d'hypertension artérielle chronique (60,34% contre 50%), de diabète de type I (3,4% contre 0%), de diabète de type II (25,9% contre 20%), étaient davantage classés en « high urgency » sur la liste d'attente (23,73% contre 16,7%) et présentaient davantage d'antécédents chirurgicaux cardio-vasculaires (47,5% contre 33,34%). Cependant, les analyses par régression de Cox de ces variables démontrent qu'elles n'influencent pas significativement la survie des receveurs (tableau 2).

Pour rappel, un IMC compris entre 18,5 et 25 kg/m² correspond à une corpulence normale (24). Cette valeur charnière de 23 kg/m² à partir de laquelle la survie s'effondre est surprenante car ne correspondant pas à une corpulence extrême, bien au contraire. L'IMC est un facteur de risque important de développement d'insuffisance cardiaque : par augmentation d'un kg/m² d'IMC, le risque d'insuffisance cardiaque augmente de 7% chez les femmes et de 5% chez les hommes (25). L'influence de l'IMC du donneur sur la survie du receveur n'est pas biaisée par le genre du donneur (les femmes ont en moyenne un IMC plus faible que les hommes (26)) (p=0,09) ni par l'IMC du receveur (p=0,22). Cependant, la différence de kg/m² d'IMC entre le donneur et le receveur influence la survie de ce dernier. En effet, par kilo par mètre au carré de différence, la mortalité du receveur augmente de 1,18% (p=0,01).

Une première régression linéaire a permis de mettre en évidence le lien significatif entre l'âge des donneurs et leur IMC ($p=0,01$). Une seconde régression a ensuite mis en évidence l'impact significatif de l'IMC des donneurs sur la durée de survie des receveurs ($p=0,004$). Une table de contingence a mis en évidence l'impact de l'IMC du donneur et de son âge sur les chances de survie du receveur (tableau 3). Face à cette découverte, le postulat est que les greffons provenant de donneurs plus âgés et/ou ayant un IMC supérieur ou égal à 23 kg/m² sont de moins bonne qualité et entraîne un décès prématuré des patients transplantés. Cependant, aucune corrélation n'a pu être établie entre l'IMC du donneur et la mise en place d'une assistance circulatoire post-opératoire ($p=0,71$), ni avec la survenue de complications post-opératoires immédiates ($p=0,71$) ni avec la fraction d'éjection ventriculaire gauche post-opératoire du receveur ($p=0,53$). Le potentiel impact de l'IMC du donneur sur la survie du receveur est un sujet peu abordé dans la littérature scientifique. Toutefois, deux études américaines s'y sont intéressées et, sur base de cohortes bien plus importantes, ont démontré que la présence d'obésité chez un donneur n'impactait pas significativement la survie du receveur (27,28).

b) Âge du donneur

Comme abordé précédemment, une régression linéaire a permis de mettre en évidence le lien significatif entre l'IMC du donneur et son âge ($p=0,01$) ainsi qu'entre son âge et le nombre de jours de survie du receveur ($p=0,03$). Par année supplémentaire d'âge du donneur, la mortalité du receveur augmente de 3,5% ($p=0,01$). L'âge du donneur a cependant un impact moindre que son IMC sur la survie du receveur. Au-delà de 46 ans, pour un IMC inférieur à 23 kg/m², la mortalité du receveur est de 33,33%. Au-delà de 23 kg/m² d'IMC, pour un âge inférieur à 46 ans, la mortalité du receveur est de 51,52%. Lorsque le donneur est âgé de plus de 46 ans et que son IMC est supérieur à 23 kg/m², la mortalité du receveur est de 73,08% (tableau 3). L'impact de l'âge du donneur sur la survie du receveur a été démontré par une estimation de Kaplan-Meier (figure 2).

Une étude publiée fin 2004 a pu démontrer sur base de 335 receveurs que ceux ayant reçu un greffon provenant d'un donneur âgé de plus de 50 ans étaient plus à risque de développer une pathologie coronarienne ($p=0,04$) et ce, plus rapidement (après 6,5 ans en moyenne contre 12,7 ans chez les receveurs dont le donneur était âgé de moins de 50 ans)(29). Plus récemment, une étude italienne a également confirmé l'impact délétère des donneurs âgés

de 50 ans et plus sur la survie des receveurs âgés de moins de 60 ans. Cependant, aucun effet néfaste chez les receveurs âgés de plus de 60 ans n'a été démontré. L'influence de l'appariement entre donneurs et receveurs selon leurs âges sur la mortalité de ces derniers a été explorée dans le cadre de cette même étude. Le taux de survie était plus important lorsque le donneur et le receveur étaient tous deux âgés de moins de 50 ans. Lorsque le donneur était âgé de plus de 50 ans mais que le receveur était âgé de moins de 50 ans ou la situation inverse ou encore lorsque le donneur et le receveur étaient tous deux âgés de plus de 50 ans, le taux de survie était moindre mais restait identique dans ces 3 situations. Davantage de rejets supérieurs ou égaux au grade 2R de la classification ISHT ont été observés chez les receveurs de moins de 50 ans ayant reçu un greffon d'un donneur âgé de plus de 50 ans ($p=0,04$). Chez les receveurs de plus de 50 ans, l'incidence de développement de cancers et d'insuffisance rénale était plus importante ($P<0,01$)(30).

c) Durée de circulation extra-corporelle

En chirurgie cardiaque, nul n'ignore qu'une circulation extra-corporelle (CEC) de longue durée a des répercussions délétères pour le patient. Ces mécanismes sont étudiés et décrits depuis longtemps dans la littérature scientifique : la CEC provoque la libération de médiateurs inflammatoires, de radicaux libres et de cytokines ainsi que l'activation des leucocytes, du complément et des plaquettes (31) dont l'intensité est corrélée positivement à la durée de la CEC (32). Une étude singapourienne publiée en 2017 a défini qu'à partir de 180 minutes de CEC, le taux de mortalité augmentait significativement par augmentation de la durée de séjour aux soins intensifs, du nombre de complications post-opératoires (33) et par augmentation de la durée de ventilation mécanique du patient (31,33). Ces résultats sont rejoints par ceux d'une étude brésilienne menée en 2009 sur 189 patients qui a démontré que l'incidence d'insuffisance rénale aiguë post-pontage aorto-coronarien était liée à une durée de CEC supérieure à 115 minutes ($p=0,01$)(34). Cette dernière donnée permet de soutenir la durée limite de 111 minutes de CEC au-delà de laquelle la mortalité triple en comparaison à une durée de CEC inférieure à 111 minutes ($P<0,0001$), résultat obtenu grâce aux analyses statistiques effectuées dans le cadre de ce mémoire (figure 3).

Dans la population étudiée, la durée moyenne de CEC était de 103 minutes, la durée minimale étant de 58 minutes et la durée maximale de 291 minutes. Seule la durée totale de CEC est significativement associée à la survie du receveur ($p=0,0001$), contrairement à la durée de

clantage aortique ($p=0,17$) et à la durée de reperfusion (période comprise entre le déclantage aortique et le sevrage de la CEC)($p=0,051$). Par minute de CEC, le taux de mortalité augmente de 1,4% ($p=0,0001$), il est donc nécessaire de réduire au maximum cette durée. Une parfaite synchronisation entre l'équipe de prélèvement et l'équipe de transplantation est nécessaire afin que toutes les étapes chirurgicales puissent s'enchaîner sans discontinuité, réduisant ainsi la durée de CEC et la durée d'ischémie totale du greffon. Précisons que la durée de CEC est corrélée à la durée d'ischémie totale du greffon ($p=0,02$) et que cette dernière est corrélée à la distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation ($P<0,0001$). Cependant, aucune corrélation n'a été établie entre la durée de circulation extra-corporelle et la distance ($p=0,96$).

d) Prélèvement de type « Heart Donation after Circulatory Death » (HDCD)

À la date du 31 décembre 2022, seuls 5 prélèvements HDCD ont été réalisés au CHU de Liège, les deux premiers ayant été effectués en 2018. Malgré ce faible nombre, les résultats semblent prometteurs : le type de prélèvement (HDBD ou HDCD) n'a pas eu d'impact significatif sur la survie des receveurs ($p=0,91$)(figure 4). Trois des 5 receveurs ayant bénéficié d'un greffon provenant d'un prélèvement HDCD étaient toujours en vie à la date du 31 décembre 2023, soit une survie à 30 jours de 100% et à un an de 60%. Une étude internationale préalablement citée dans la partie théorique de ce travail a démontré, sur base de 157 procédures HDCD, un taux de survie équivalent chez les receveurs ayant bénéficié de greffons HDCD et HDBD. Leur taux de survie à 30 jours était de 96,8% et à un an de 93,2% (23). Au CHU de Liège, les deux receveurs n'ayant pas survécu à leur transplantation sont décédés d'infection après 172 jours et de défaillance multi-organes après 229 jours. L'âge moyen des donneurs était équivalent dans les deux types de prélèvements (38,4 ans pour les HDBD contre 38,8 ans pour les HDCD). Toutefois, l'âge moyen des receveurs ayant bénéficié d'un greffon HDCD était plus élevé (59,4 ans pour les HDCD contre 55,8 ans pour les HDBD). Face au faible nombre de procédures HDCD reprises dans la base de données et au faible recul actuel concernant la survie des receveurs, une prudence s'impose concernant des conclusions trop hâtives. Il est cependant réjouissant de constater ces résultats prometteurs pour le développement des procédures HDCD à l'avenir.

e) *Ischémie du greffon cardiaque et distance entre le centre de prélèvement et de transplantation*

Les greffons cardiaques transplantés entre 2010 et 2022 au CHU de Liège ont subi une durée moyenne d'ischémie totale de 147,1 minutes ($\pm 42,24$). La durée maximale était de 276 minutes pour un greffon provenant d'Anvers. Cette longue durée d'ischémie n'a pas eu de répercussion sur la survie du receveur, ce dernier étant toujours vivant le 31 décembre 2023, date d'arrêt de suivi de la cohorte. Largement développée dans la littérature scientifique, la durée d'ischémie totale du greffon cardiaque ne devrait pas dépasser 240 minutes. Ce délai passé, une augmentation du risque de dysfonction primaire du greffon et de rejet aigu de ce dernier est observée, impactant la survie du receveur (35). L'influence de l'ischémie prolongée sur la viabilité du greffon est d'autant plus importante chez les donneurs âgés de 50 ans ou plus. Avant 50 ans, l'impact serait moindre (36). L'analyse univariée par régression de Cox n'a cependant pas permis de mettre en évidence l'impact de la durée d'ischémie totale ($p=0,45$)(figure 5), ni d'ischémie froide ($p=0,33$), ni d'ischémie chaude ($p=0,76$) sur la survie des receveurs. Ce résultat est soutenu par une étude américaine publiée en 2003 qui a démontré, sur base de 819 patients transplantés au *Columbia Presbyterian Medical Center*, qu'une durée prolongée d'ischémie n'influence pas la survie à long terme des receveurs (37).

La durée d'ischémie totale du greffon est proportionnelle à la distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation ($P<0,0001$). Lorsque la distance à parcourir nécessite un trajet routier de moins de 3 heures, le transport se fait par voiture ($n=63$). Au-delà de 3 heures, un transport aérien est souhaitable ($n=4$). Lorsque le donneur se trouve au CHU de Liège, le greffon est transporté d'une salle d'opération à l'autre pédestrement ($n=22$). La distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation, dont la médiane était de 60,2 km, n'impacte pas significativement la survie des receveurs ($p=0,81$)(figure 6). Plus surprenant encore, une étude menée sur plus de 14.000 transplantations cardiaques aux États-Unis a mis en évidence la relation inversement proportionnelle entre la distance séparant le donneur du receveur et la survie de ce dernier. En effet, plus la distance et la durée d'ischémie étaient importantes et plus la survie à 30 jours et à 1 an était élevée ($p=0,01$). L'étude n'a cependant pas permis d'expliquer les raisons de cette relation (38).

f) *Assistances circulatoires post-opératoires*

La présence d'une assistance circulatoire post-opératoire multiplie pratiquement par quatre la mortalité chez les receveurs qui doivent en bénéficier ($P < 0,0001$). Il s'agissait d'ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) dans la plupart des cas ainsi que de ballons de contre-pulsion intra-aortiques (IABP) ou d'une association de ces deux assistances. Sur les 18 transplantés ayant bénéficié d'une assistance circulatoire post-opératoire, 15 sont décédés (83,33%). La survie médiane des patients sous assistance était de 23 jours. Parmi les patients ayant bénéficié d'une assistance par ECMO (avec ou sans IABP), la survie à un an était de 35,7%. C'est moins que les résultats présentés dans la littérature, à savoir une survie à un an de 82,3% chez des receveurs adultes aux États-Unis (39). Cela pourrait s'expliquer par la moyenne d'âge des receveurs, soit 56 ans au CHU de Liège contre 46 ans dans l'étude américaine préalablement citée.

g) *Infections post-opératoires*

Le développement d'infections post-opératoires est une complication redoutable qui a été observée chez 35 patients, soit 39,8%, doublant leur risque de mortalité ($p = 0,0006$). Il s'agissait majoritairement d'infections respiratoires (41,7%), suivies de sepsis (27,8%), d'infections à *Staphylococcus aureus* d'appareillages invasifs (13,9%), d'infections urinaires (5,6%), sternales (5,6%), de bactériémies (2,8%) et d'infections à *Escherichia coli* (2,8%). Selon la littérature consultée, l'incidence des infections post-opératoires à la suite d'une transplantation cardiaque est de 35,3% ce qui rejoint les résultats obtenus au CHU de Liège. Par fréquence d'apparition, il s'agit des infections respiratoires, des infections urinaires, des bactériémies et des infections sternales (40). Les infections sternales surviennent chez 1 à 3% des patients ayant subi une sternotomie dans le cadre d'une chirurgie cardiaque. Vingt à quarante pourcents des patients développant une infection sternale, majoritairement due à des *Staphylococcus aureus*, décèdent (41). Au point de vue de la prise en charge post-opératoire, l'utilisation de pansements à aspiration négative ou à base de nylon recouvert d'argent réduirait l'incidence des infections sternales (42). L'Organisation Mondiale de la Santé a publié en 2016 des recommandations internationales et rappelle que la prévention infectieuse s'effectue en amont de l'intervention, durant celle-ci et durant la période post-opératoire (43) même si il est évident que le risque zéro de développement d'infections post-opératoires ne pourra jamais être atteint.

h) Complications post-opératoires

Plus de la moitié des patients (52,8%) ont présenté une complication dans les minutes ou les premières heures suivant la transplantation cardiaque, augmentant de 113,94% le risque de décès ($p=0,02$). Il s'agissait majoritairement d'insuffisances cardiaques droites. L'insuffisance cardiaque droite survient lorsque le ventricule droit est contraint à une post-charge (d'origine vasculaire pulmonaire et/ou cardiaque gauche) trop importante. La dysfonction droite peut également être liée à l'effet de la mort cérébrale du donneur sur son organisme ou à une protection imparfaite du greffon lors de son prélèvement (44). Parmi les 47 patients ayant présenté des complications immédiates, 18 ont bénéficié d'assistances circulatoires mais seulement 3 d'entre eux ont survécu jusqu'à la date de fin de suivi de la cohorte. Chez les patients présentant une complication immédiate, la durée moyenne de CEC était de 117 minutes et la durée moyenne de reperfusion était de 38 minutes contre respectivement 107 et 26 minutes chez les patients ne développant pas de complication.

i) Transfusions

Bien que nécessaires lorsque le receveur se trouve dans un état critique, les transfusions de concentrés érythrocytaires, de plaquettes et de plasma frais congelé influencent négativement la survie des receveurs (45). Au CHU de Liège entre 2010 et 2022, par poche de concentrés érythrocytaires, de plaquettes et de plasma frais congelé transfusée, la mortalité des receveurs augmentait respectivement de 5,31%, 21,21% et 4,5% ($P<0,0001$).

j) Durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital

La durée moyenne de séjour aux soins intensifs était de 11,3 jours chez les receveurs survivants contre 21,14 jours chez les receveurs décédés. Concernant les durées moyennes d'intubation, elles étaient respectivement de 3,2 jours et de 7,95 jours. Les patients ayant présenté des complications immédiates après la transplantation avaient séjourné aux soins intensifs durant 21,5 jours en moyenne contre 10 jours chez ceux n'ayant pas développé de complication. Concernant les durées moyennes d'intubation, elles étaient respectivement de 7,8 jours et de 2,6 jours. Les receveurs ayant reçu un greffon provenant d'un donneur dont l'IMC était inférieur à 23 kg/m² avaient été intubés 5 jours en moyenne contre 5,74 jours en cas d'IMC supérieur ou égal à 23 kg/m². La durée moyenne de séjour était respectivement de 12,1 jours et 17,9 jours. Par le contexte et l'influence des complications post-opératoires, la durée

d'intubation ($p=0,002$) et de séjour aux soins intensifs ($p=0,022$) sont intimement liées à la durée de survie.

k) Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur, variation d'urémie du receveur et diurèse au cours de la circulation extra-corporelle

Ces variables, bien que significatives, semblaient douteuses du fait des conclusions auxquelles elles menaient. Par principe et afin d'éviter toute confusion, les discussions s'en rapportant ont été déplacées dans les annexes (annexe IV).

V. Conclusion

Ce travail de recherche et d'analyse a permis de mettre en lumière plusieurs facteurs pronostiques de survie chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque entre 2010 et 2022 au CHU de Liège.

Certains facteurs, principalement liés aux donneurs, pourraient être maîtrisés afin d'accroître les chances de survie des receveurs, si toutefois l'offre de greffons cardiaques le permettait. En effet, il serait préférable de ne pas transplanter les greffons cardiaques provenant de donneurs présentant un IMC supérieur à 23 kg/m² et étant âgés de plus de 46 ans. Cela réduirait la mortalité des receveurs de respectivement 294% (p=0,001) et 120% (p=0,01). L'âge du donneur est un facteur dont l'aspect significatif était attendu au cours des analyses statistiques. Cependant, l'influence hautement significative de l'IMC du donneur sur la survie du receveur et sa valeur charnière de 23 kg/m² à partir de laquelle la survie des receveurs s'effondre étonnent. Des études plus approfondies sur le sujet permettraient de comprendre les mécanismes d'action de l'influence de l'IMC sur la viabilité du greffon.

D'autres facteurs tels que les infections post-opératoires (p=0,0006) et les complications immédiates (p=0,02) coïncident avec les événements post-opératoires et réduisent les chances de survie des receveurs mais restent peu maîtrisables malgré les précautions prises. Pour répondre à la dégradation de l'état du receveur, la mise en place d'assistances circulatoires (P<0,0001), la transfusion massive de produits sanguins (P<0,0001) et/ou la prolongation de la durée d'intubation (p=0,002) et de séjour aux soins intensifs (p=0,022) sont souvent nécessaires. Ces facteurs, qui peuvent être qualifiés d'événementiels, sont le reflet de l'état critique du receveur. Ce n'est donc pas tant leur présence, nécessaire sous peine de décès précoce, mais leurs raisons de l'être qui impactent la survie des receveurs.

Une durée prolongée de circulation extra-corporelle est également un facteur pronostique important de la mortalité du receveur (p=0,0001). Celle-ci peut s'expliquer par la survenue de complications au cours de l'acte chirurgical ou lors du sevrage de la CEC, allongeant par conséquent la durée de CEC. Un retard de l'arrivée du greffon dû à des circonstances involontaires lors du trajet ou à la suite d'une erreur de coordination entre les équipes de prélèvement et de transplantation pourrait également être à l'origine d'une durée de CEC plus

longue. Il est nécessaire de permettre au chirurgien transplanteur de réaliser les différentes étapes chirurgicales sans discontinuité afin de réduire au mieux la durée de CEC.

Espoir d'un élargissement de l'offre en greffons, les prélèvements de type HDCD semblent offrir des résultats prometteurs en termes de transplantation cardiaque. Aucune différence significative de survie entre les receveurs ayant bénéficié d'un greffon HDCD et HDBD n'a pu être démontrée ($p=0,91$). Les résultats obtenus, bien que basés sur un faible nombre de patients et sur une période de recul de seulement 5 ans pour les premières procédures HDCD, ne peuvent qu'encourager les chirurgiens du CHU de Liège à continuer de développer ces prélèvements au cours des prochaines années. L'étude des données recueillies dans le cadre de ce mémoire a également démontré que, dans les limites de l'acceptable, ni la durée d'ischémie totale ($p=0,45$) ni la distance séparant le centre de prélèvement du centre de transplantation ($p=0,81$) n'influencent les probabilités de survie chez les receveurs.

Ce mémoire a permis de démontrer que l'offre de greffons cardiaques pourrait être augmentée par le développement des procédures HDCD et par l'élargissement du champ d'acceptation de greffons au sein de la zone *Eurotransplant*, si toutefois les principes d'allocation en vigueur dans cette dernière le permettaient. Le recours aux technologies de conservation des greffons, tels *XVIVO* (20) et *Sherpapak* (19), permettrait de prolonger considérablement les délais d'ischémie froide des greffons, permettant ainsi des prélèvements plus éloignés géographiquement. S'ouvrir davantage à l'international permettrait également de sélectionner prioritairement les greffons provenant de donneurs dont l'IMC est inférieur à 23 kg/m^2 et âgés de moins de 46 ans afin d'augmenter le taux de survie des transplantés cardiaques.

Au moment de terminer la rédaction de ce mémoire paraît un article de presse relatant un exploit français : un greffon cardiaque prélevé aux Antilles a parcouru 6700 km jusqu'à Paris afin d'être transplanté à la Pitié-Salpêtrière. Cette première a été rendue possible grâce au recours à la technologie *XVIVO* qui a permis de perfuser le greffon durant 10 heures et demie et ainsi de le conserver plus de 12 heures, permettant le vol en avion jusqu'à Paris (46,47). Le greffon, accompagné d'un chirurgien et d'un perfusionniste, a été acheminé par un vol commercial de la compagnie aérienne *Air France* (47), réduisant ainsi le coût du transport en comparaison aux vols en jet privé. Par cette technologie et la passion de ces hommes, un cœur qui aurait pu ne jamais être prélevé a traversé l'Atlantique pour offrir à un patient une nouvelle vie. Aujourd'hui, la technologie le permettant, le recours à des greffons se trouvant à des

milliers de kilomètres doit être envisagé afin de ne pas perdre ces opportunités de réponse à la demande des patients en attente d'une greffe. Christiaan Barnard, celui par qui tout a commencé, déclarait déjà en 1969 : « It is infinitely better to transplant a heart than to bury it to be devoured by worms » (C. Barnard, paru dans « Time Magazine », 1969 (48)).

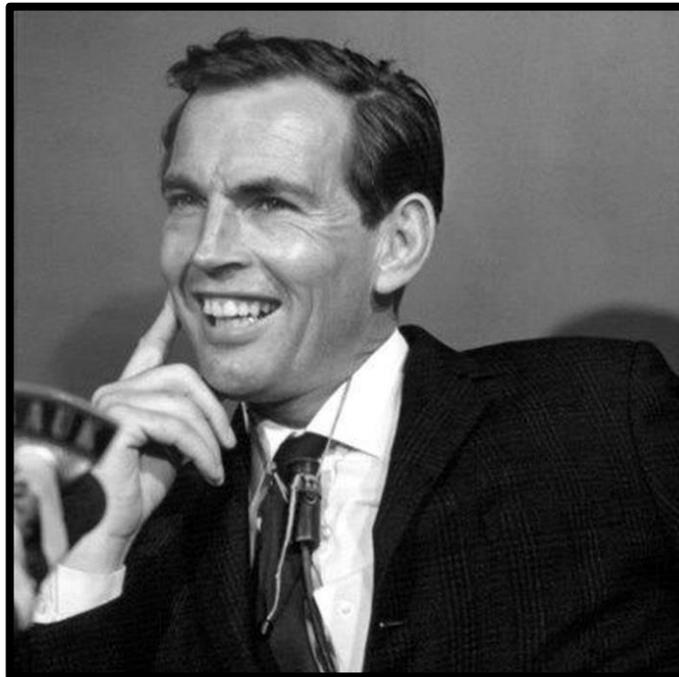


Figure 11 : Pr Christiaan N. Barnard - 6 janvier 1968

(49)

VI. Limites

Les résultats obtenus au cours de cette étude sont limités par le faible nombre de sujets étudiés mais également par l'étendue de la période sur laquelle ils sont répartis. Durant cette dernière, longue de 12 ans, de nombreux progrès médicaux et technologiques ont été réalisés. Le développement des ECMO a, entre autres, permis d'améliorer la prise en charge des patients et d'augmenter leurs chances de survie. S'agissant d'une étude monocentrique menée sur 89 transplantations cardiaques, soit 9,5% des 938 transplantations cardiaques effectuées en Belgique entre 2010 et 2022 (50), et dont la représentativité à l'échelle nationale n'a pas pu être mesurée, les résultats sont à considérer avec précaution.

La population observée ayant été étudiée dans sa totalité, aucune analyse de la puissance statistique n'a été menée. Par l'absence d'échantillonnage de la population observée, les données et les résultats obtenus représentent donc intégralement cette dernière.

S'agissant d'une étude rétrospective, les données ont été collectées à partir des dossiers informatisés des patients transplantés cardiaques et des dossiers *Eurotransplant* des donneurs respectifs. Par conséquent, il se peut qu'une ou plusieurs erreurs d'encodage, de mesure, d'interprétation ou de rédaction des rapports médicaux au moment des faits aient pollué la base de données établie. Pour des raisons éthiques et de temporalité, les données n'ont pas pu être vérifiées *a posteriori* auprès des patients concernés. Aucune interprétation personnelle n'a été effectuée sur base des rapports médicaux lorsque ceux-ci manquaient de clarté. Tout doute ou méconnaissance d'une donnée était traduit comme donnée manquante au sein de la base de données. Les résultats de cette étude doivent par conséquent être considérés avec les limites imputées à une étude rétrospective.

L'auteur de ce mémoire déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

VII. Bibliographie

1. Javier MFD, Javier Delmo EM, Hetzer R. Evolution of heart transplantation since Barnard's first. *Cardiovasc Diagn Ther.* févr 2021;11(1):171-82.
2. Crespo-Leiro MG, Gustafsson F. Heart transplantation turns 50 and is going strong. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1564-5.
3. Joshi Y, Villanueva J, Gao L, Hwang B, Zhao C, Doyle A, et al. Donation After Circulatory Death: A New Frontier. *Curr Cardiol Rep.* déc 2022;24(12):1973-81.
4. Singh D, Taylor DO. Advances in the understanding and management of heart transplantation. *F1000Prime Rep.* 12 mai 2015;7:52.
5. Toyoda Y, Guy TS, Kashem A. Present status and future perspectives of heart transplantation. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2013;77(5):1097-110.
6. Tonsho M, Michel S, Ahmed Z, Alessandrini A, Madsen JC. Heart transplantation: challenges facing the field. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 1 mai 2014;4(5):a015636.
7. Aziz T, Burgess M, Khafagy R, Wynn Hann A, Campbell C, Rahman A, et al. Bicaaval and standard techniques in orthotopic heart transplantation: medium-term experience in cardiac performance and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg.* juill 1999;118(1):115-22.
8. Cavarretta E, Marullo AGM, Sciarretta S, Benedetto U, Greco E, Roeber L, et al. A network meta-analysis of randomized trials and observational studies on left ventricular assist devices in adult patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 mars 2019;55(3):461-7.
9. Zimpfer D, Gustafsson F, Potapov E, Pya Y, Schmitto J, Berchtold-Herz M, et al. Two-year outcome after implantation of a full magnetically levitated left ventricular assist device: results from the ELEVATE Registry. *Eur Heart J.* 14 oct 2020;41(39):3801-9.
10. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA.* 27 sept 2022;328(12):1233-42.
11. Fuchs M, Schibilsky D, Zeh W, Berchtold-Herz M, Beyersdorf F, Siepe M. Does the heart transplant have a future? *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 1 juin 2019;55(Suppl 1):i38-48.
12. Barac YD, Jawitz OK, Klapper J, Schroder J, Daneshmand MA, Patel C, et al. Heart Transplantation Survival and the Use of Traumatically Brain-Injured Donors: UNOS Registry Propensity-Matched Analysis. *J Am Heart Assoc.* 3 sept 2019;8(17):e012894.
13. User S. Précis d'Anesthésie Cardiaque 6. [cité 14 mai 2023]. 17.1.7 Complications de la transplantation. Disponible sur: <https://www.pac6.ch/fr/chapitres/17-anesthesie-pour->

14. Cardiologie Pratique [Internet]. 2012 [cité 16 mai 2023]. Transplantation cardiaque - Le rejet aigu et les traitements immunosuppresseurs en 2012. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/009772-transplantation-cardiaque-le-rejet-aigu-et-les-traitements-immunosuppresseurs>
15. Alina Martinez, MS, Kelsi Lindblad, PhD. Four-Year Monitoring of Heart Allocation Proposal to Modify the Heart Allocation System [Internet]. UNOS Research Department, USA: Organ Procurement & Transplantation Network; 2023 mars [cité 7 mai 2024]. Report No.: 250-2019-00001C. Disponible sur: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/asdpqli5/data_report_heart_committee_4yr_rpt_1.pdf
16. Pierson RN, Barr ML, McCullough KP, Egan T, Garrity E, Jessup M, et al. Thoracic organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2004;4 Suppl 9:93-105.
17. DeFilippis EM, Khush KK, Farr MA, Fiedler A, Kilic A, Givertz MM. Evolving Characteristics of Heart Transplantation Donors and Recipients: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 22 mars 2022;79(11):1108-23.
18. Dang Van S, Gaillard M, Laverdure F, Thes J, Venhard JC, Fradi M, et al. Ex vivo perfusion of the donor heart: Preliminary experience in high-risk transplantations. *Arch Cardiovasc Dis.* nov 2021;114(11):715-26.
19. A New Standard in Donor Heart Preservation | Paragonix [Internet]. [cité 14 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.paragonixtechnologies.com/sheppapak>
20. Nilsson J, Jernryd V, Qin G, Paskevicius A, Metzsch C, Sjöberg T, et al. A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation. *Nat Commun.* 12 juin 2020;11.
21. Rega F, Lebreton G, Para M, Michel S, Schramm R, Begot E, et al. Non-Ischemic Preservation of the Donor Heart in Heart Transplantation - A Randomized, Controlled, Multicenter Trial Using The Xvivo Heart Assist Preservation System for Hypothermic Oxygenated Perfusion (NIHP2019). *J Heart Lung Transplant.* 1 avr 2024;43(4):S11.
22. De Beule J, Vandendriessche K, Pengel LHM, Bellini MI, Dark JH, Hessheimer AJ, et al. A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2021;34(11):2046-60.
23. Louca J, Öchsner M, Shah A, Hoffman J, Vilchez FG, Garrido I, et al. The international experience of in-situ recovery of the DCD heart: a multicentre retrospective observational study. *EClinicalMedicine.* avr 2023;58:101887.

24. Calcul IMC - Groupe Contrepoids - HUG [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/contrepoids/calcul-imc-chez-adulte>
25. Kenchaiah Satish, Evans Jane C., Levy Daniel, Wilson Peter W.F., Benjamin Emelia J., Larson Martin G., et al. Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347(5):305-13.
26. Les Françaises et les Français champions d'Europe de la minceur. *Le Monde.fr* [Internet]. 23 avr 2009 [cité 10 avr 2024]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/societe/article/2009/04/23/les-francaises-et-les-francais-champions-d-europe-de-la-minceur_1184379_3224.html
27. Krebs ED, Beller JP, Mehaffey JH, Teman NR, Kennedy JLW, Ailawadi G, et al. How Big Is Too Big? *Circ Heart Fail*. oct 2020;13(10):e006688.
28. Shudo Y, Cohen JE, Lingala B, He H, Woo YJ. Impact of Donor Obesity on Outcomes After Orthotopic Heart Transplantation. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 4 déc 2018;7(23):e010253.
29. Walker AH, Fildes JE, Leonard CT, Yonan N. The influence of donor age on transplant coronary artery disease and survival post heart transplantation: Is it safe to extend donor age? *Transplant Proc*. 1 déc 2004;36(10):3139-41.
30. Lechiancole A, Vendramin I, Sponga S, Guzzi G, Ferrara V, Nalli C, et al. Donor-recipient age interaction and the impact on clinical results after heart transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34(10):e14043.
31. Nadeem R, Agarwal S, Jawed S, Yasser A, Altahmody K. Impact of Cardiopulmonary Bypass Time on Postoperative Duration of Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Cardiovascular Surgeries: A Systemic Review and Regression of Metadata. *Cureus*. 11(11):e6088.
32. A. Chaabouni, w. Jawedi, a. Bouzid, f. Abdelmalek, z.trik, h.cheikhrouhou, et al. Predictors of difficult weaning from cardiopulmonary bypass in coronary surgery. *J Inf Médicale Sfax*. févr 2022;40:39-46.
33. Cardiopulmonary bypass time: every minute counts - *The Journal of Cardiovascular Surgery* 2018 April;59(2):274-81 [Internet]. [cité 13 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/en/journals/cardiovascular-surgery/article.php?cod=R37Y2018N02A0274>
34. Brito DJ de A, Nina VJ da S, Nina RV de AH, Figueiredo Neto JA de, Oliveira MIG de, Salgado JVL, et al. Prevalence and risk factors for acute renal failure in the postoperative of coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Cir Cardiovasc Orgao Of Soc Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(3):297-304.
35. Jernryd V, Metzsch C, Andersson B, Nilsson J. The influence of ischemia and reperfusion time on outcome in heart transplantation. *Clin Transplant*. 2020;34(5):e13840.

36. Immohr MB, Akhyari P, Boettger C, Mehdiani A, Dalyanoglu H, Westenfeld R, et al. Effects of Donor Age and Ischemia Time on Outcome After Heart Transplant: A 10-Year Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* avr 2021;19(4):351-8.
37. Morgan JA, John R, Weinberg AD, Kherani AR, Colletti NJ, Vigilance DW, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1 nov 2003;126(5):1624-33.
38. Crawford TC, Magruder JT, Grimm JC, Kemp CD, Suarez-Pierre A, Zehr KJ, et al. The Paradoxical Relationship Between Donor Distance and Survival After Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1 mai 2017;103(5):1384-91.
39. Zalawadiya S, Fudim M, Bhat G, Cotts W, Lindenfeld J. Extracorporeal membrane oxygenation support and post-heart transplant outcomes among United States adults. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* janv 2017;36(1):77-81.
40. Gómez-López R, Barge-Caballero E, Fernández-Ugidos P, Paniagua-Martin MJ, Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, et al. In-Hospital Post-Operative Infection after Heart Transplantation: Epidemiology, Clinical Management, and Outcome. *Surg Infect.* mars 2020;21(2):179-91.
41. Vaska PL. Sternal wound infections. *AACN Clin Issues Crit Care Nurs.* août 1993;4(3):475-83.
42. Vieira ALG, Stocco JGD, Ribeiro ACG, Frantz CV. Dressings used to prevent surgical site infection in the postoperative period of cardiac surgery: integrative review. *Rev Esc Enferm U P.* 29 nov 2018;52:e03393.
43. L'OMS recommande 29 moyens de mettre fin aux infections en chirurgie et d'éviter les superbactéries [Internet]. [cité 21 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/03-11-2016-who-recommends-29-ways-to-stop-surgical-infections-and-avoid-superbugs>
44. Van Trigt P, Bittner HB, Kendall SW, Milano CA. Mechanisms of transplant right ventricular dysfunction. *Ann Surg.* juin 1995;221(6):666-76.
45. Subramaniam K, Kumar A, Hernandez S, Nourai SM. Effect of Blood Product Transfusion on Perioperative Outcomes After Heart Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1 avr 2021;35(4):1067-72.
46. Le Figaro Santé [Internet]. 2024 [cité 6 mai 2024]. Le spectaculaire voyage transatlantique d'un cœur à greffer. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/medecine/preleve-aux-antilles-un-coeur-traverse-l-atlantique-pour-etre-greffe-a-paris-20240407>
47. Lebreton G, Leprince P. Successful heart transplant after 12 h preservation aboard a commercial flight. *The Lancet.* 16 mars 2024;403(10431):1019.

48. CNN.com - Heart transplant pioneer dies - September 2, 2001 [Internet]. [cité 6 mai 2024]. Disponible sur: <https://edition.cnn.com/2001/WORLD/africa/09/02/barnard.death/>
49. Franceinfo [Internet]. 2017 [cité 6 mai 2024]. Après la 1re greffe du cœur en 1967, le Pr Barnard ambassadeur de l'apartheid. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/monde/afrique/societe-africaine/apres-la-1re-greffe-du-coeur-en-1967-le-pr-barnard-ambassadeur-de-lapartheid_3060107.html
50. Belgian Transplantation Society [Internet]. [cité 24 mai 2024]. Donor & transplant activities Belgium. Disponible sur: <https://www.transplant.be/education-resources/donor-transplant-activities/>
51. Sugimura Y, Immohr MB, Aubin H, Mehdiani A, Rellecke P, Tudorache I, et al. Impact of Reported Donor Ejection Fraction on Outcome after Heart Transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg.* sept 2021;69(6):490-6.
52. Firoz A, Yanagida R, Hamad E, Kashem M, Toyoda Y. Impact of donor ventricular function on heart transplantation outcomes. *Clin Transplant.* 2023;37(8):e14988.
53. Paneitz DC, Basha AM, Kampen AV, Giao D, Thomas J, Rabi SA, et al. The effect of warm ischemia and donor ejection fraction on 30-day mortality after donation after circulatory death heart transplantation: A national database analysis. *J Heart Lung Transplant.* 1 nov 2023;42(11):1493-6.
54. Khademi S, Mehr LS, Janati M, Jouybar R, Dehghanpisheh L. Association of urine output during cardiopulmonary bypass and postoperative acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Perfusion.* 1 avr 2023;38(3):567-73.
55. Jocher BM, Schilling JD, Fischer I, Nakajima T, Wan F, Tanaka Y, et al. Acute kidney injury post-heart transplant: An analysis of peri-operative risk factors. *Clin Transplant.* 2021;35(6):e14296.
56. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=ur%C3%A9mie>

VIII. Annexes

- Annexe I : avis du Comité d’Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège

Comité d'Ethique Hospitalo-Facultaire Universitaire de Liège (707)



Sart Tilman, le 12/09/2023

Monsieur le **Prof. J. O. DEFRAIGNE**
Monsieur **François CROSSET**
Service de **CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE**
CHU B35

Concerne: Votre demande d'avis au Comité d'Ethique
Notre réf: 2023/232

"Contribution à l'identification des facteurs pronostiques de survie chez les transplantés cardiaques au CHU de Liège de 2010 à 2022 - une étude rétrospective. "
Protocole : V1

Cher Collègue,

Le Comité d'Ethique constate que votre étude n'entre pas dans le cadre de la loi du 7 mai 2004 relative aux expérimentations sur la personne humaine.

Le Comité n'émet pas d'objection éthique à la réalisation de cette étude.

Vous trouverez, sous ce pli, la composition du Comité d'Ethique.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Prof. V. SEUTIN
Président du Comité d'Ethique

MEMBRES DU COMITE D'ETHIQUE MEDICALE
HOSPITALO-FACULTAIRE UNIVERSITAIRE DE LIEGE

Monsieur le Professeur **Vincent SEUTIN**
Pharmacologue, membre extérieur au CHU

Président

Monsieur le Docteur **Guy DAENEN**
Honoraire, Gastro-entérologue, membre extérieur au CHU

Secrétaire exécutif

Monsieur **Resmi AGIRMAN**
Représentant des volontaires sains, membre extérieur au CHU

Monsieur le Docteur **Etienne BAUDOUX**
Expert en Thérapie Cellulaire, CHU

Madame **Viviane DESSOUROUX** / Monsieur **Pascal GRILLI** (suppléant)
Représentant (e) des patients, membres extérieurs au CHU

Monsieur le Professeur **Pierre FIRKET**
Généraliste, membre extérieur au CHU

Madame **Régine HARDY** / Madame la Professeure **Adélaïde BLAVIER** (suppléante)
Psychologue, CHU Psychologue, membre extérieure au CHU

Madame **Isabelle HERMANS**
Assistante sociale, CHU

Monsieur le Professeur **Maurice LAMY**
Honoraire, Anesthésiste-Réanimateur, membre extérieur au CHU

Madame la Docteure **Marie-Paule LECART**
Rhumato-gériatre, CHU

Monsieur le Docteur **Didier LEDOUX**
Intensiviste, CHU

Madame **Marie LIEBEN**
Philosophe, membre extérieure au CHU

Madame **Patricia MODANESE**
Infirmière cheffe d'unité, CHU

Madame la Professeure **Anne-Simone PARENT**
Pédiatre, CHU

Monsieur le Professeur **Marc RADERMECKER**
Chirurgien, CHU

Monsieur **Stéphane ROBIDA**
Juriste, membre extérieur au CHU

Madame **Isabelle ROLAND**
Pharmacien, CHU

Madame la Docteure **Liliya ROSTOMYAN**
Endocrinologue, CHU

Madame la Docteure **Isabelle RUTTEN**
Radiothérapeute, membre extérieure CHU

Madame **Cécile THIRION**
Infirmière cheffe d'unité, CHU

- *Annexe II : tableau 1 - état des lieux au CHU de Liège entre 2010 et 2022 (version intégrale)*

Description de la variable	Sous-classes	Détail	Minimum - maximum
Genre du receveur	Sexe féminin	23 (25.84%)	
	Sexe masculin	66 (74.16%)	
Âge du receveur (années)		57 (54-62)	18-68
Poids du receveur (kg)		77.67 (±14.43)	36-111
Taille du receveur (cm)		172.01 (± 8.83)	147-192
Indice de masse corporelle du receveur (kg/m ²)		26.26 (± 4.78)	16.66-40.65
Groupe sanguin ABO et rhésus du receveur	A +	30 (30.71%)	
	A -	7 (7.87%)	
	B +	15 (16.85%)	
	B -	1 (1.12%)	
	AB +	4 (4.49%)	
	AB -	0 (0%)	
	O +	28 (31.46%)	
	O -	4 (4.49%)	
Taux d'immunisation PRA du receveur (%)		0 (0-0)	0-98
Hypertension artérielle chronique chez le receveur avant transplantation	Non	38 (43.18%)	
	Oui	50 (56.82%)	
Tabagisme actif ou dans les 6 derniers mois chez le receveur	Non	74 (85.06%)	
	Oui	13 (14.94%)	
Diabète chez le receveur avant transplantation	Non	65 (73.86%)	
	Type I	2 (2.27%)	
	Type II	21 (28.86%)	
Insuffisance rénale chez le receveur avant transplantation	Non	29 (32.56%)	
	Aiguë	9 (10.11%)	
	Chronique	51 (57.30%)	
Receveur dialysé avant transplantation	Non	74 (83.15%)	
	Oui	15 (16.85%)	
Urémie pré-opératoire du receveur (ml)		0.59 (0.4-0.81)	0.18-2.17
Urémie au J+1 du receveur (ml)		0.58 (0.42-0.75)	0.22-1.98
Urémie au J+7 du receveur (ml)		0.78 (0.47-1.2)	0.23-2.45
Différence d'urémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+1 (ml)		0.1 (0.04-0.21)	0-0.62
Différence d'urémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+7 (ml)		0.27 (0.17-0.64)	0.01-1.8
Créatininémie pré-opératoire du receveur (ml)		13.9 (10.7-18.1)	1.2-88.9
Créatininémie au J+1 du receveur (ml)		15.2 (11-18.98)	5.7-90.6
Créatininémie au J+7 du receveur (ml)		13.2 (9-17.9)	4.9-53
Différence de créatininémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+1 (ml)		2 (0.9-5.1)	0-29.1
Différence de créatininémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+7 (ml)		4.1 (1.98-8.6)	0-43.2
Taux d'hémoglobine pré-opératoire du receveur (g/dl)		12.59 (±2.41)	7.4-17.6

Taux d'hémoglobine au J+1 du receveur (g/dl)		10.04 (±1.88)	6.1-15.1
Taux d'hémoglobine au J+7 du receveur (g/dl)		8.8 (8.2-9.5)	7.1-13.4
Différence de taux d'hémoglobine du receveur entre le pré-opérateur et le J+1 (g/dl)		2.6 (1.3-4.1)	0-8.9
Différence de taux d'hémoglobine du receveur entre le pré-opérateur et le J+7 (g/dl)		3.8 (1.68-5.33)	0.2-8.8
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du receveur avant transplantation (%)		22.5 (17.63-27.5)	5-57.5
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du receveur après transplantation (%)		60 (48.75-65)	20-81
Différence de pourcentage entre la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant transplantation et après transplantation (%)		37 (23.5-45)	0-61
Survie du receveur	Décédé	43 (48.31%)	
	Survie	46 (51.69%)	
Durée de survie du receveur (jours)		1929 (219-3450)	2-5067
Rejet du greffon supérieur ou égal au stade 1R de la classification ISHT	Non	34 (43.59%)	
	Oui	44 (56.41%)	
Cause de décès du receveur	Défaillance multi-organes et/ou choc	14 (32.56%)	
	Infection	2 (4.65%)	
	Covid-19	6 (13.95%)	
	Rejet du greffon	3 (6.98%)	
	Embolie pulmonaire	2 (4.65%)	
	Mort subite	2 (4.65%)	
	Accident vasculaire cérébral	1 (2.33%)	
	Cancer	5 (11.63%)	
	Arrêt cardio-circulatoire	1 (2.33%)	
	Inconnue	5 (11.63%)	
	Organique + infection	1 (2.33%)	
	Organique + arrêt cardio-circulatoire	1 (2.33%)	
Indication principale de la transplantation	Dilatée	34 (38.2%)	
	Ischémique	44 (49.44%)	
	Amyloïdose	2 (2.25%)	
	Myopathie	1 (1.12%)	
	Valvulaire	2 (2.25%)	
	Congénitale	1 (1.12%)	
	Sarcoïdose	1 (1.12%)	
	Hypertrophique	2 (2.25%)	
	Cardiomyopathie per-partum	1 (1.12%)	
	Myocardite	1 (1.12%)	
Comorbidités lourdes autres que cardiaques chez le receveur	Non	40 (45.45%)	
	Oui	48 (54.55%)	
Receveur hospitalisé ou externe	Externe	66 (75%)	
	Hospitalisé	22 (25%)	
Caractère « HU » (high urgency) du receveur	Normal	70 (78.65%)	
	High Urgency	19 (21.35%)	

Assistance circulatoire présente chez le receveur en pré-opératoire	Non	71 (79.78%)	
	Oui	18 (20.22%)	
Assistance circulatoire présente chez le receveur après la transplantation	Non	71 (79.78%)	
	Oui	18 (20.22%)	
Durée entre l'inscription du receveur sur la liste d'attente et la transplantation (jours)		266 (69-461)	0-1420
Antécédents chirurgicaux cardio-circulatoires du receveur avant l'hospitalisation pour transplantation	Non	51 (57.3%)	
	Oui	38 (42.7%)	
Transplantation rénale effectuée à la suite de la transplantation cardiaque	Non	82 (92.13%)	
	Oui	7 (7.87%)	
Type d'inhibiteur de la calcineurine administré au receveur	Tacrolimus	85 (97.70%)	
	Thymoglobuline	1 (1.15%)	
	Anticorps monoclonaux	1 (1.15%)	
Infection chez le receveur entre la transplantation et la fin de l'hospitalisation	Non	53 (60.23%)	
	Oui	35 (39.77%)	
Durée d'intubation du receveur (jours)		1 (1-4)	0-42
Durée de séjour aux soins intensifs du receveur (jours)		9 (6-16)	2-211
Durée d'hospitalisation du receveur (jours)		29 (23-48)	11-392
Donneur et receveur du même genre	Non	19 (21.35%)	
	Oui	70 (78.65%)	
Donneur et receveur du même groupe sanguin ABO rhésus	Non	34 (38.2%)	
	Oui	55 (61.8%)	
Différence entre l'IMC du receveur et l'IMC du donneur (kg/m ²)		4.36 (2.11-6.33)	0.08-11.4
Genre du donneur	Sexe féminin	22 (24.72%)	
	Sexe masculin	67 (75.28%)	
Âge du donneur (années)		39 (27-49)	15-61
Poids du donneur (kg)		76.37 (±11.79)	45-110
Taille du donneur (cm)		179 (170-183)	161-198
Indice de masse corporelle du donneur (kg/m ²)		24.14 (±3.29)	13.02-33.95
Durée de séjour aux soins intensifs du donneur avant prélèvement (jours)		3 (2-7)	1-28
Groupe sanguin ABO et rhésus du donneur	A +	30 (33.71%)	
	A -	3 (3.37%)	
	B +	4 (4.49%)	
	B -	1 (1.12%)	
	AB +	2 (2.25%)	
	AB -	0 (0%)	
	O +	39 (43.82%)	
	O -	10 (11.24%)	
Cause de décès du donneur	Traumatisme	43 (48.31%)	
	Encéphalopathie	2 (2.25%)	
	Arrêt cardio-circulatoire	3 (3.37%)	
	Suicide	7 (7.87%)	
	Hémorragie cérébrale	27 (30.34%)	
	Anoxie	7 (7.87%)	

Arrêt cardiaque du donneur avant le prélèvement (hors prélèvement de type « Heart Donation after Circulatory Death »)	Non Oui	66 (74.16%) 23 (25.84%)	
Quantité de norépinéphrine (Levophed®) administrée chez le donneur (µg/kg/min)		0.12 (0.04-0.28)	0-3
Natrémie du donneur (mmol/l)		149.17 (±6.42)	137-166
Kaliémie du donneur (mmol/l)		3.9 (3.61-4.3)	1.9-43
Taux d'hémoglobine du donneur (g/dl)		10.3 (8.7-12.2)	6-18.33
Hypertension artérielle chronique chez le donneur	Non Oui	66 (88%) 9 (12%)	
Diabète chez le donneur	Non Type I Type II	72 (96%) 0 (0%) 3 (4%)	
Tabagisme actif chez le donneur	Non Oui	44 (57.14%) 33 (42.86%)	
Toxicomanie active chez le Donneur	Non Oui	66 (100%) 0 (0%)	
Éthylisme actif chez le donneur	Non Oui	60 (83.33%) 12 (16.67%)	
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur (%)		62.85 (±7.19)	49-80
Poumon(s) prélevé(s) chez le donneur	Non Un poumon Deux poumons	60 (83.33%) 0 (0%) 12 (16.67%)	
Foie prélevé chez le donneur	Non Oui	3 (3.37%) 86 (96.63%)	
Pancréas prélevé chez le donneur	Non Oui	24 (26.97%) 65 (73.03%)	
Rein(s) prélevé(s) chez le donneur	Non Un rein Deux reins	1 (1.12%) 2 (2.25%) 86 (96.63%)	
Intestin grêle prélevé	Non Oui	47 (69.12%) 21 (30.88%)	
Type de prélèvement	« Heart Donation after Brain Death » « Heart Donation after Circulatory Death »	84 (94.38%) 5 (5.62%)	
Distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation (km)		60.2 (17.8-134)	0-629
Type de cardioplégie perfusée dans le greffon	Saint Thomas Bretschneider Autre	79 (96.34%) 2 (2.44%) 1 (1.22%)	
Quantité de cardioplégie perfusée dans le greffon (ml)		2000 (1900-2000)	1600-4000
Durée de perfusion du greffon en cardioplégie (min)		8 (7-9)	5-11
Mode de transport du greffon	Pédestre Routier Aérien	22 (24.72%) 63 (70.79%) 4 (4.49%)	

Heure durant laquelle l'aorte du receveur est déclampée	1h00 - 1h59	7 (7.95%)	
	2h00 - 2h59	4 (4.55%)	
	3h00 - 3h59	7 (7.95%)	
	4h00 - 4h59	3 (3.41%)	
	5h00 - 5h59	2 (2.27%)	
	6h00 - 6h59	1 (1.14%)	
	7h00 - 7h59	0 (0%)	
	8h00 - 8h59	0 (0%)	
	9h00 - 9h59	0 (0%)	
	10h00 - 10h59	2 (2.27%)	
	11h00 - 11h59	3 (3.41%)	
	12h00 - 12h59	3 (3.41%)	
	13h00 - 13h59	7 (7.95%)	
	14h00 - 14h59	3 (3.41%)	
	15h00 - 15h59	2 (2.27%)	
	16h00 - 16h59	8 (9.09%)	
	17h00 - 17h59	7 (7.95%)	
	18h00 - 18h59	4 (4.55%)	
	19h00 - 19h59	5 (5.68%)	
	20h00 - 20h59	2 (2.27%)	
	21h00 - 21h59	0 (0%)	
	22h00 - 22h59	10 (11.36%)	
	23h00 - 23h59	6 (6.82%)	
Durée d'ischémie froide (min)		88.84 (±38.5)	13-192
Durée d'ischémie chaude (min)		57.5 (±13.24)	28-90
Lors des procédures de type « Heart Donation after Circulatory Death », durée de la première ischémie chaude (min)		0 (0-0)	0-11
Durée d'ischémie totale (min)		147.05 (±42.24)	53-276
Type de suture	Bicavale	83 (98.81%)	
	Biatriculaire	1 (1.19%)	
Complications immédiates après la transplantation	Non	42 (47.19%)	
	Oui	47 (52.81%)	
Durée de circulation extra-corporelle (min)		103 (91-128)	58-291
Durée de circulation extra-corporelle supérieure ou égale à 111 minutes	Non	52 (58.43%)	
	Oui	37 (41.57%)	
Durée de clampage aortique (min)		67.2 (±18.79)	32-121
Durée de reperfusion entre la fin du clampage aortique et la fin de la circulation extra-corporelle (min)		26 (20-39)	8-136
Perfusion en mode pulsé lors du clampage aortique	Non	42 (47.19%)	
	Oui	47 (52.81%)	
Quantité totale d'héparine administrée au cours de la transplantation (ml)		33855.17 (±8003.37)	15000-60000
Température per-opératoire minimale du receveur (°C)		35.2 (32.2-36.4)	28.4-37.5
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle (ml)		120 (50-200)	0-1890
Quantité de sang aspirée par le récupérateur laveur de globules (ml)		2050 (1500-3500)	0-24300
Quantité de sang récupérée après traitement par le récupérateur laveur de globules (ml)		955 (698-1448.5)	0-8876

Nombre de perfusions de concentrés érythrocytaires transfusées au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)	3 (1-9.25)	0-66
Nombre de perfusions de plasma frais congelé transfusées au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)	3 (0-8)	0-58
Nombre de perfusions de plaquettes (pool et cup confondus) transfusées au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)	0 (0-2)	0-20
Bilan hydrique du receveur à la fin de la circulation extra-corporelle	-564.6 (±2328.12)	-6720-5378

- *Annexe III : tableau 2 - analyse de l'impact des variables sur la survie des transplantés par régression de Cox (version intégrale)*

Variable	Sous-classes	Hazard Ratio [IC 95%]	P-valeur
Genre du receveur	Sexe masculin	2.24 [0.99-5.04]	0.05
Âge du receveur (années)		1.03 [0.99-1.07]	0.2
Poids du receveur (kg)		1.02 [0.99-1.04]	0.17
Taille du receveur (cm)		1.01 [0.98-1.04]	0.52
Indice de masse corporelle du receveur (kg/m ²)		1.04 [0.98-1.11]	0.22
Groupe sanguin ABO et rhésus du receveur	A – B + B – AB + AB – O + O –	1.317 [0.43-3.99] 9.619e-01 [0.41-2.28] 9.892e-08 [0-inf] 3.418e-01 [0.05-2.59] / 8.66e-01 [0.4-1.85] 2.4 [0.69-8.38]	0.56
Taux d'immunisation PRA du receveur (%)		1 [0.98-1.02]	0.73
Hypertension artérielle chronique chez le receveur avant transplantation	Oui	1.45 [0.77-2.72]	0.3
Tabagisme actif ou dans les 6 derniers mois chez le receveur	Oui	0.96 [0.4-2.29]	0.93
Diabète chez le receveur avant transplantation	Type I Type II	4.21e-08 [0-inf] 1.42 [0.74-2.75]	0.15
Insuffisance rénale chez le receveur avant transplantation	Aiguë Chronique	2.18 [0.8-5.92] 1.35 [0.67-2.74]	0.33
Receveur dialysé avant transplantation	Oui	1.1 [0.5-2.38]	0.82
Urémie pré-opératoire du receveur (ml)		0.58 [0.2-1.67]	0.31
Urémie au J+1 du receveur (ml)		0.55 [0.18-1.65]	0.3
Urémie au J+7 du receveur (ml)		1.37 [0.74-2.55]	0.32
Différence d'urémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+1 (ml)		3.81 [0.3-26.06]	0.36
Différence d'urémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+7 (ml)		2.3634 [1.19-4.7]	0.014
Créatininémie pré-opératoire du receveur (ml)		0.98 [0.94-1.01]	0.23
Créatininémie au J+1 du receveur (ml)		0.98 (0.95-1.02)	0.31
Créatininémie au J+7 du receveur (ml)		1.01 [0.98-1.04]	0.52

Différence de créatininémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+1 (ml)		1 [0.93-1.06]	0.93
Différence de créatininémie du receveur entre le pré-opératoire et le J+7 (ml)		1 [0.95-1.03]	0.59
Taux d'hémoglobine pré-opératoire du receveur (g/dl)		1 [0.88-1.13]	0.95
Taux d'hémoglobine au J+1 du receveur (g/dl)		0.86 [0.72-1.03]	0.11
Taux d'hémoglobine au J+7 du receveur (g/dl)		0.87 [0.68-1.12]	0.28
Différence de taux d'hémoglobine du receveur entre le pré-opératoire et le J+1 (g/dl)		1.15 [0.97-1.35]	0.1
Différence de taux d'hémoglobine du receveur entre le pré-opératoire et le J+7 (g/dl)		1.06 [0.91-1.22]	0.45
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du receveur avant transplantation (%)		0.99 [0.95-1.03]	0.56
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du receveur après transplantation (%)		0.98 [0.96-1.002]	0.07
Différence de pourcentage entre la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant transplantation et après transplantation (%)		1.73 [0.91-3.28]	0.09
Rejet du greffon supérieur ou égal au stade 1R de la classification ISHT	Oui	0.83 [0.41-1.65]	0.59
Indication principale de la transplantation	Ischémique	1.34 [0.73-2.45]	0.13
	Amyloïdose	1.5 [0.21-11.03]	
	Myopathie	2.42e+01 [2.7-216.47]	
	Valvulaire	3.5e-08 [0-inf]	
	Congénitale	3.5e-08 [0-inf]	
	Sarcoïdose	3.51e-08 [0-inf]	
	Hypertrophique	1.77 [0.24-12.97]	
	Cardiomyopathie per-partum	3.48e-08 [0-inf]	
Myocardite	3.48e-08 [0-inf]		
Comorbidités lourdes autres que cardiaques chez le receveur	Oui	1.3 [0.67-2.43]	0.4
Receveur hospitalisé ou externe	Hospitalisé	1.38 [0.72-2.67]	0.33
Caractère « HU » (high urgency) du receveur	High Urgency	1.48 [0.76-2.88]	0.25

Assistance circulatoire présente chez le receveur en pré-opératoire	Oui	1.34 [0.66-2.72]	0.42
Assistance circulatoire présente chez le receveur après la transplantation	Oui	4.9863 [2.63-9.45]	<0.0001
Durée entre l'inscription du receveur sur la liste d'attente et la transplantation (jours)		1 [1-1]	0.34
Antécédents chirurgicaux cardio-circulatoires du receveur avant l'hospitalisation pour transplantation	Oui	1.16 [0.63-2.12]	0.63
Transplantation rénale effectuée à la suite de la transplantation cardiaque	Oui	0.18 [0.02-1.28]	0.09
Type d'inhibiteur de la calcineurine administré au receveur	Thymoglobuline Anticorps monoclonaux	3.941e-08 [0-inf] 3.948e-08 [0-inf]	0.31
Infection chez le receveur entre la transplantation et la fin de l'hospitalisation	Oui	2.916 [1.58-5.4]	0.0006
Durée d'intubation du receveur (jours)		1.04205 [1.02-1.07]	0.002
Durée de séjour aux soins intensifs du receveur (jours)		1.0093 [1.001-1.017]	0.022
Durée d'hospitalisation du receveur (jours)		1 [0.99-1.01]	0.94
Donneur et receveur du même genre	Non, opposés	1.04 [0.5-2.18]	0.91
Donneur et receveur du même groupe sanguin ABO rhésus	Non, différents	1.18 [0.64-2.16]	0.59
Différence entre l'IMC du receveur et l'IMC du donneur (kg/m ²)		1.0118 [1.003-1.021]	0.01
Genre du donneur	Sexe masculin	1.55 [0.72-3.35]	0.26
Âge du donneur (années)		1.0353 [1.01-1.06]	0.009
Âge du donneur supérieur ou égal à 46 ans	Oui	2.2 [1.21-4.02]	0.01
Poids du donneur (kg)		1.0258 [1.001-1.051]	0.038
Taille du donneur (cm)		1 [0.96-1.04]	0.9
Indice de masse corporelle du donneur (kg/m ²)		1.114 [1.02-1.21]	0.013
Indice de masse corporelle du donneur supérieur ou égal à 23 kg/m ²	Oui	3.94 [1.74-8.92]	0.001
Durée de séjour aux soins intensifs du donneur avant prélèvement (jours)		1 [0.93-1.08]	0.99

Groupe sanguin ABO et rhésus du donneur	A –	1.8 [0.41-8.02]	0.31
	B +	4.63 ^{e-08} [0-inf]	
	B –	1.85 [0.24-14.2]	
	AB +	8.13 ^{e-01} [0.11-6.25]	
	AB –	/	
	O +	1.42 [0.71-2.83]	
	O -	1.63 [0.58-4.62]	
Cause de décès du donneur	Encéphalopathie	3.17 ^{e-08} [0-inf]	0.052
	Arrêt cardio-circulatoire	3.13 ^{e-08} [0-inf]	
	Suicide	7.82 ^{e-01} [0.23-2.62]	
	Hémorragie cérébrale	8.43 ^{e-01} [0.42-1.71]	
	Anoxie	2.68 [1.08-6.65]	
Arrêt cardiaque du donneur avant le prélèvement (hors prélèvement de type « Heart Donation after Circulatory Death »)	Oui	1.52 [0.79-2.92]	0.21
Quantité de norépinéphrine (Levophed®) administrée chez le donneur (µg/kg/min)		1.84 [0.98-3.48]	0.06
Natrémie du donneur (mmol/l)		0.99 [0.94-1.04]	0.64
Kaliémie du donneur (mmol/l)		1.03 [0.98-1.08]	0.27
Taux d'hémoglobine du donneur (g/dl)		1.03 [0.93-1.14]	0.59
Hypertension artérielle chronique chez le donneur	Oui	1.59 [0.66-3.8]	0.3
Diabète chez le donneur	Type I	/ *	0.54
	Type II	0.54 [0.07-3.94]	
Tabagisme actif chez le donneur	Oui	0.88 [0.44-1.76]	0.72
Toxicomanie active chez le donneur	Oui	/*	/*
Éthylisme actif chez le donneur	Oui	0.52 [0.16-1.73]	0.3
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur (%)		0.95 [0.89-1.002]	0.06
Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur inférieure à 61 %	Oui	4.008 [1.65-9.73]	0.002
Poumon(s) prélevé(s) chez le donneur	Un poumon	/*	0.55
	Deux poumons	0.83 [0.45-1.53]	
Foie prélevé chez le donneur	Oui	0.45 [0.1-1.9]	0.27
Pancréas prélevé chez le donneur	Oui	0.64 [0.33-1.24]	0.18
Rein(s) prélevé(s) chez le donneur	Un rein	3.1 [0.27-35.4]	0.15
	Deux reins	0.53 [0.07-3.89]	
Intestin grêle prélevé	Oui	1.03 [0.48-2.2]	0.94
Type de prélèvement	« Heart Donation after Circulatory Death »	1.1 [0.26-4.56]	0.91

Distance entre le centre de prélèvement et le centre de transplantation (km)		1 [1-1.003]	0.81
Type de cardioplégie perfusée dans le greffon	Bretschneider Autre	3.45 [0.82-14.5] 6.7 ^e -08 [0-inf]	0.17
Quantité de cardioplégie perfusée dans le greffon (ml)		1 [1-1.001]	0.42
Durée de perfusion du greffon en cardioplégie (min)		1.19 [0.9-1.59]	0.22
Mode de transport du greffon	Routier Aérien	0.71 [0.36-1.41] 0.88 [0.2-3.94]	0.62
Heure durant laquelle l'aorte du receveur est déclamée	1h00 - 1h59 2h00 - 2h59 3h00 - 3h59 4h00 - 4h59 5h00 - 5h59 6h00 - 6h59 7h00 - 7h59 8h00 - 8h59 9h00 - 9h59 10h00 - 10h59 11h00 - 11h59 12h00 - 12h59 13h00 - 13h59 14h00 - 14h59 15h00 - 15h59 16h00 - 16h59 17h00 - 17h59 18h00 - 18h59 19h00 - 19h59 20h00 - 20h59 21h00 - 21h59 22h00 - 22h59 23h00 - 23h59	4.63e-09 [0-inf] 5.93e-01 [0.16-2.25] 2.57e-01 [0.03-2.27] 3.77e-01 [0.04-3.24] 4.59e-09 [0-inf] 4.67e-09 [0-inf] / / / 5.25e-01 [0.06-4.51] 4.66e-09 [0-inf] 4.73e-09 [0-inf] 1.4 [0.42-4.69] 1.57 [0.36-6.82] 9.5e-01 [0.18-4.94] 6.85e-01 [0.18-2.6] 4.85e-01 [0.12-2] 2.56e-01 [0.03-2.22] 6.88e-01 [0.16-2.9] 4.5e-01 [0.05-3.87] / 2.94e-01 [0.08-1.12] 4.91e-01 [0.12-2.07]	0.045**
Durée d'ischémie froide (min)		1 [0.99-1.004]	0.33
Durée d'ischémie chaude (min)		1.003 [0.98-1.03]	0.76
Lors des procédures de type « Heart Donation after Circulatory Death », durée de la première ischémie chaude (min)		1.05 [0.92-1.19]	0.48
Durée d'ischémie totale (min)		1 [0.99-1.01]	0.45
Type de suture	Biatriculaire	<0.0001 [0-inf]	1
Complications immédiates après la transplantation	Oui	2.1394 [1.14-4.01]	0.02
Durée de circulation extra-corporelle (min)		1.0143 [1.01-1.02]	0.0001
Durée de circulation extra-corporelle supérieur ou égale à 111 minutes	Oui	4.1914 [2.2-7.98]	<0.0001
Durée de clampage aortique (min)		1.01 [1-1.03]	0.17

Durée de reperfusion entre la fin du clampage aortique et la fin de la circulation extra-corporelle (min)		1.01 [1-1.03]	0.051
Perfusion en mode pulsé lors du clampage aortique	Oui	0.68 [0.37-1.25]	0.21
Quantité totale d'héparine administrée au cours de la transplantation (ml)		1 [1-1]	0.27
Température per-opératoire minimale du receveur (°C)		0.93 [0.82-1.06]	0.26
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle (ml)		1.0016 [1.001-1.003]	0.003
Diurèse du receveur au cours de la circulation extra-corporelle supérieure à 270 ml	Oui	2.2988 [1.09-4.84]	0.03
Quantité de sang aspirée par le récupérateur laveur de globules (ml)		1.0001 [1-1]	0.003**
Quantité de sang récupérée après traitement par le récupérateur laveur de globules (ml)		1.0003 [1-1]	0.001**
Nombre de perfusions de concentrés érythrocytaires transfusées au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		1.0531 [1.03-1.07]	<0.0001
Nombre de perfusions de plasma frais congelé transfusées au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		1.2121 [1.12-1.31]	<0.0001
Nombre de perfusions de plaquettes (pool et cup confondus) transfusées au receveur durant la période d'hospitalisation (en poches)		1.0446 [1.02-1.07]	<0.0001
Bilan hydrique du receveur à la fin de la circulation extra-corporelle		1 [1-1]	0.34

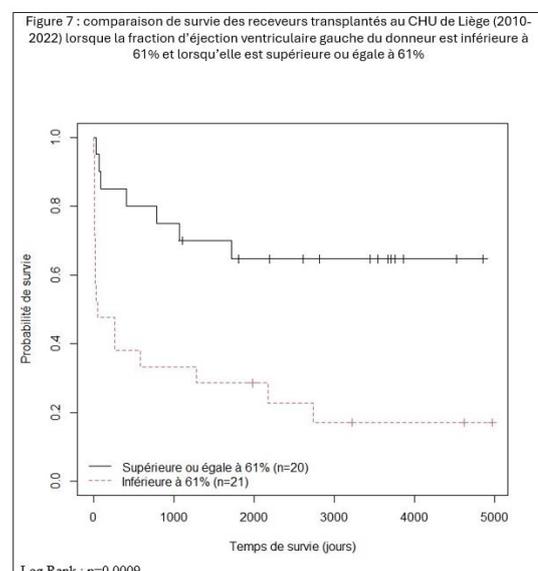
- * n=0

- ** bien que p-valeur < 0.05, le Hazard Ratio comprend la borne « 1 ». Par conséquent, la variable n'est pas considérée comme statistiquement significative.

- *Annexe IV : discussion des variables écartées*
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche du donneur

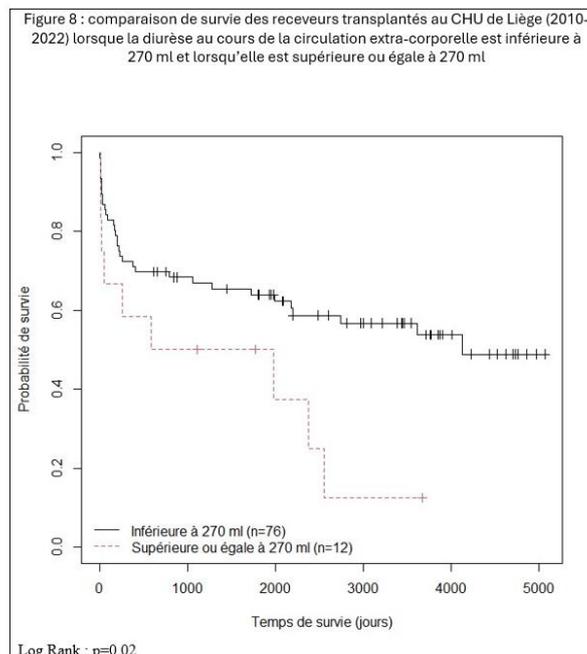
La fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) du donneur au moment du prélèvement est une donnée peu référencée dans les dossiers *Eurotransplant* des receveurs. Sur les 89 transplantations cardiaques effectuées au CHU de Liège entre 2010 et 2022, seules 41 FEVG des donneurs ont été référencées. Le traitement statistique des données n'a pas permis de mettre en évidence l'impact de la FEVG du donneur sur la survie du receveur ($p=0,06$). Cependant, lorsque le donneur présente une FEVG inférieure à 61%, la mortalité du receveur triple en comparaison à un donneur dont la FEVG est supérieure ou égale à 61% ($p=0,002$)(figure 7, ci-dessous). L'âge et l'IMC du donneur, variables abordées précédemment, ne permettent pas d'expliquer sa FEVG au moment du prélèvement (respectivement $p=0,61$ et $p=0,41$). Variable plusieurs fois abordée dans la littérature scientifique, la FEVG du donneur n'impacte pas, selon une des études consultées, la survie du receveur mais augmente l'incidence des infections post-opératoires ($p=0,03$) et prolonge la durée d'hospitalisation de ce dernier ($P<0,05$)(51). D'après une récente étude menée sur plusieurs dizaines de milliers de transplantations cardiaques, un donneur présentant une FEVG inférieure à 50% n'aura d'impact sur la survie du receveur que si la durée d'ischémie du greffon est supérieure à 3 heures ($p<0,001$)(52). Toutefois, une FEVG inférieure à 60% chez un donneur en mort circulatoire (cas des prélèvements HDCD) augmente la mortalité du receveur (53). D'après les conclusions obtenues par les études citées ci-dessus, un greffon provenant d'un donneur présentant une FEVG inférieure à 60%, voire 50%, peut être accepté uniquement s'il s'agit d'un prélèvement HDBD et si la durée d'ischémie reste inférieure à 3 heures sous peine d'impacter la survie du receveur (51,52).

Les résultats obtenus concernant l'influence de la FEVG du donneur sur la survie du receveur sont à considérer avec précaution. En effet, peu de FEVG ont été référencées dans les dossiers *Eurotransplant* des donneurs et la mesure de la FEVG est opérateur dépendante.



- Diurèse durant la circulation extra-corporelle

Il est d'usage de penser que l'observation d'une diurèse pendant la période de CEC est le signe d'une bonne fonction rénale. Cependant, les analyses statistiques ont démontré que la quantité de diurèse du receveur est inversement proportionnelle à la durée de survie. En effet, par millilitre d'urine récoltée dans le collecteur au cours de la durée de CEC, la mortalité augmente de 0,16% ($p=0,003$). Un receveur urinant 270 ml ou plus durant la période de CEC voit son risque de mortalité augmenter de 129.88% en comparaison à un receveur urinant moins de 270 ml ($p=0,03$)(figure 8, ci-dessous). Une régression linéaire a été effectuée afin de s'assurer que la quantité de diurèse n'est pas biaisée par la durée de CEC ($p=0,21$). Une régression linéaire a mis en évidence que plus la quantité de diurèse est importante durant la durée de CEC et plus le taux d'hémoglobine au J+1 est bas ($p=0,02$). Cela pourrait s'expliquer par une hémodilution importante au cours de la CEC qui favoriserait la diurèse, réduirait le taux hémoglobine au J+1 et réduirait, par conséquent, la survie des receveurs. Une étude menée sur des patients opérés de pontages aorto-coronariens a démenti l'impact de la quantité de diurèse au cours de la CEC sur la survenue d'insuffisance rénale aiguë (54), complication post-opératoire augmentant le taux de mortalité chez les receveurs (55).



- Urémie

Autre donnée significative mise en évidence par les analyses statistiques, la différence entre l'urémie pré-opératoire et l'urémie au J+7 influence négativement la survie des receveurs. Par variation d'un gramme par litre de l'urémie pré-opératoire, tant par augmentation que par diminution de celle-ci, la mortalité augmente de 136,34% ($p=0,014$). Chez les receveurs dont l'urémie avait varié de moins de 0,29 g/l entre la période pré-opératoire et le J+7, la survie était de 60%. Lorsque l'urémie avait varié de 0,29 g/l ou plus, le taux de survie chutait à 33,3% ($p=0.02$). Cela pourrait s'expliquer par une insuffisance rénale aiguë post-opératoire, responsable d'une augmentation de l'urémie et d'une augmentation de la mortalité. La présence de complications post-opératoires, quelles qu'elles soient, a été relevée au cours de la collecte des données et a permis d'analyser leur incidence en fonction de l'urémie du receveur. Parmi les receveurs dont l'urémie avait varié de 0.29 g/l ou plus, 66,7% ont développé des complications contre 46% chez les receveurs dont l'urémie avait varié de moins de 0,29 g/l. Face à ces constatations, il semble pertinent de veiller à maintenir une urémie stable par rapport au taux mesuré en pré-opératoire afin d'éviter toute hyperurémie (signe d'insuffisance rénale aiguë) ou hypo-urémie (signe d'insuffisance hépatique (56)) à la suite de la transplantation.
