



HAL
open science

Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation

E. Savier, Raffaele Brustia, J.-L. Golmard, O. Scatton, A. Mallet, D. Cherqui,
R. Adam, O. Ciacio, G. Pittau, B. Trechot, et al.

► **To cite this version:**

E. Savier, Raffaele Brustia, J.-L. Golmard, O. Scatton, A. Mallet, et al.. Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation. *Journal of Visceral Surgery*, 2020, 157 (2), pp.87-97. 10.1016/j.jviscsurg.2019.09.001 . hal-02297135

HAL Id: hal-02297135

<https://hal.science/hal-02297135>

Submitted on 23 Mar 2020

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

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

Influence de 4 solutions de préservation sur la durée de réanimation, la survie du greffon et du patient après transplantation hépatique

Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation

Titre courant

Solution de préservation en greffe de foie

Auteurs

Eric SAVIER¹, Raffaele BRUSTIA¹, Jean-Louis GOLMARD², Olivier SCATTON¹ et collaborateurs

Collaborateurs

Alain MALLET², Daniel CHERQUI³, René ADAM³, Oriana CIACIO³, Gabriella PITTAU³, Boris TRECHOT³, Karim BOUDJEMA⁴, Pauline HOUSSEL-DEBRY⁴, Aude MERDIGNAC⁴, Michel RAYAR⁴, Olivier SOUBRANE⁵, Safi DOKMAK⁵, Federica DONDERO⁵, Ailton SEPULVEDA⁵, Philippe BACHELLIER⁶, Pietro-Francesco ADDEO⁶, François FAITOT⁶, Francis NAVARRO⁷, Astrid HERRERO⁷, Samir JABER⁸, Georges-Philippe PAGEAUX⁷, Jean-Christophe VAILLANT¹, Geraldine ROUSSEAU¹, Jean-Michel SIKSIK¹, Yves Patrice LE TREUT⁹, Emilie GREGOIRE⁹, Jean HARDWIGSEN⁹, Philippe COMPAGNON¹⁰, Chetana LIM¹⁰, Chady SALLOUM¹⁰, Mircea CHIRICA¹¹, Julio ABBA¹¹, Christian LETOUBLON¹¹, François-René PRUVOT¹², Emmanuel BOLESLAWSKI¹², Ephrem SALAME¹³, Louise BARBIER¹³, Jean Yves MABRUT¹⁴, Kayvan MOHKAN¹⁴, Bertrand SUC¹⁵, Charlotte MAULAT¹⁵, Laurence CHICHE¹⁶, Christophe LAURENT¹⁶, Florence JEUNE¹⁷, Fabiano PERDIGAO¹⁷, Thong DAO¹⁸, Andréa MULLIRI¹⁸, Jean GUGENHEIM¹⁹, Olivier BOILOT²⁰, Emmanuel BUC²¹, Sophie BRANCHEREAU²², Christophe CHARDOT²³, Bruno HEYD²⁴.

Affiliations

¹Service de Chirurgie Digestive, Hépatobilio-Pancréatique et Transplantation Hépatique, CHU Pitié Salpêtrière, AP-HP, Faculté de médecine Sorbonne Université, 75013 Paris, France.

²Unités de Recherche Clinique (URC) cfx Pitié Salpêtrière (HUPSLCFX), CHU Pitié Salpêtrière, AP- HP, Faculté de médecine Sorbonne Université, 75013 Paris, France.

³Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, 94000 Villejuif, France.

⁴Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive, CIC 1414, CHU de Rennes, 35033 Rennes Cedex 9, France,.

⁵Service de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation Hépatique, Hôpital Beaujon, AP-HP, 92110 Clichy, France.

⁶Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation , Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg, France.

⁷Unité de Transplantation Hépatique, Département de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique, CHU Saint-Eloi Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

⁸Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (DAR B), Saint Eloi University Hospital and Montpellier School of Medicine Research Unit INSERM U1046, Montpellier, France.

⁹Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hopital de la Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France.

¹⁰Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, CHU Henri Mondor, GHMAC, AP-HP, 94000 Créteil, France.

¹¹Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital Albert-Michallon, 38043 Grenoble, France.

¹²Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille, 59000 Lille, France.

¹³Service de Chirurgie Digestive, Oncologique, Endocrinienne et Transplantation Hépatique, Unité hépatobiliaire et transplantation hépatique, Hôpital Trousseau, 37170, CHRU Tours, FHU SUPPORT, INSERM U1082, IRTOMIT, Poitiers, France.

¹⁴Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Groupement Hospitalier Nord, (Croix Rousse), 69317 Lyon Cedex 04, France.

¹⁵Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France.

¹⁶Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Groupe Hospitalier Pellegrin, 33076 Bordeaux, France.

¹⁷Service de chirurgie digestive. Transplantation hépatique, AP-HP, Sorbonne Universités UPMC Univ Paris 06, 75012 Paris, France.

¹⁸Service de Chirurgie Hépatobiliaire, CHU de Caen, 14033 Caen, France.

¹⁹Service de Chirurgie Digestive, Centre de Transplantation Hépatique, CHU de Nice, Université de Nice Sophia Antipolis – Hôpital Archet 2, 06200 Nice, France.

²⁰Service de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique, Hôpital Mère Enfant Edouard Herriot, 69677 Bron, France.

²¹Service de Chirurgie Digestive, Université Clermont Auvergne, Inserm U1071, M2iSH, USC-INRA 2018, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France.

²²Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

²³Service de Chirurgie Pédiatrique,, Hôpital Necker –Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, 75743 Paris, France.

²⁴Service de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique, CHU Jean Minjoz, 25030 Besançon, France.

Auteur correspondant

Eric SAVIER, M.D.

Service de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

47-83 boulevard de l'Hôpital

75651 Paris Cedex 13

France

Tel: +33 (0) 1 42 17 56 17

Fax: +33 (0) 1 42 17 56 13

eric.savier@aphp.fr

Résumé (250/250 mots)

But de l'étude : évaluer le rôle pronostique de 4 solutions de conservation en transplantation hépatique (TH). Patients et méthode : étude rétrospective à partir de toutes les TH (4928) de tous les centres français (22) enregistrées dans la base de données prospective de l'Agence de la Biomédecine entre 2008 à 2013. Les critères d'exclusion étaient : solution inconnue ou inhomogène ou solution HTK (3%). L'analyse statistique était uni- et multivariée basée sur l'analyse des courbes de survie selon un modèle de Cox et le logarithme de la durée de réanimation selon un modèle linéaire. Résultats : Les solutions utilisées étaient Celsior (n=1452), IGL-1(n=2191), SCOT 15 (n=477) et UW (n=808). La survie des patients était de 86%, 80% et 74% à 1, 3 et 5 ans, respectivement, sans différence entre les 4 solutions (p=0.78). La survie des greffons était de 82%, 75% et 69% à 1, 3 et 5 ans, respectivement (p=0.80). La solution utilisée n'influait ni la survie des patient (p=0.23) ni celle des greffons (p=0.37). Le séjour en réanimation était différent selon la solution utilisée (analyse univariée, p<0.001), mais cet effet disparaissait en multivarié en tenant compte du centre de greffe. Les facteurs associés à une diminution de la durée de réanimation étaient la taille du receveur (p<0.001), le statut en attente (p<0.001), une tumeur maligne sur l'explant (p=0.022) et un arrêt cardiaque récupéré du donneur (p=0.003). Conclusion : Celsior, IGL-1, SCOT 15 ou UW n'ont pas d'influence sur la survie des patients ou des greffons après TH.

Mots clefs

Solution de préservation, humain, multicentrique, transplantation hépatique, durée de réanimation

Preservation solution, human, multicentric, liver transplantation, ICU stay

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est considérée comme le meilleur traitement des défaillances hépatiques terminales aiguës ou chroniques ou de ses complications comme le carcinome hépatocellulaire (CHC)(1), avec des survies à 1 et 5 ans de 77-83% et 64-69%, respectivement, en Europe (2), et de 87-88% et 73-74%, respectivement, aux USA (d'après la figure Figure LI 55) (3). Cependant, le succès de la TH a perpétué le manque d'organe, conduisant ainsi à l'utilisation de greffons marginaux avec un risque accru de retard à la reprise de fonction (4,5). Si les caractéristiques du donneur ne peuvent être changées, il y a une place pour l'optimisation des conditions de préservation afin de réduire les lésions d'ischémie-reperfusion. Actuellement, de nombreux travaux font état des résultats des machines de perfusion pour y arriver (6-10). Cependant, ces techniques sont complexes, coûteuses et leurs indications n'ont pas été clairement définies.

De manière parallèle, la qualité et la composition des solutions de conservation a évolué. La solution de référence, développée il y a une trentaine d'années à l'Université de Wisconsin (Belzer UW®, Bridge to Life, Wandsworth, UK) a une concentration en potassium proche du milieu intra-cellulaire et de l'hydroxyéthyl starch comme agent oncotique. Des solutions plus modernes comme Celsior (CELSIOR®, Institut Georges Lopez, Lissieu, France), IGL-1 (IGL-1®, Institut Georges Lopez, Lissieu France), SCOT 15 (SCOT 15®, MacoPharma, Mouvaux, France) et HTK (Custodiol®, EUSA Pharma, Lyon, France) ont des compositions proches du milieu extracellulaire. Celsior et HTK ne comportent pas de macromolécules, ce qui leur confère une faible viscosité et un bénéfice théorique de meilleure performance pour la perfusion des artérioles canaux biliaires (11,12). Inversement IGL-1 et SCOT 15 comporte du polyéthylène glycol (PEG)

1
2
3
4 dans leur composition (PEG 35kDa 1g/L pour IGL-1, PEG 20kDa 15g/L pour SCOT 15), avec un
5
6
7 rôle potentiel d'amélioration de la microcirculation au moment de la reperfusion (13), de
8
9
10 meilleure préservation des foies stéatosiques (14), de diminution des taux postopératoires en
11
12 cytokines (15) et d'amélioration des résultats à long terme sans immunosuppression (16,17).

13
14 D'un autre côté, les données de la littérature sur les résultats des solutions de préservation sont
15
16
17 divergents. La méta-analyse de 16 essais prospectifs randomisés (18) incluant 1619 greffons
18
19
20 hépatiques ne montraient aucune différence entre HTK, UW ou Celsior. Une analyse récente du
21
22 European Liver Transplant Registry (ELTR) à propos de 42 869 TH réalisées entre 2003 et 2012
23
24
25 identifiait HTK comme un facteur de risque indépendant de perte de greffon, ainsi qu'une
26
27 sérologie VHC ou VIH positive, un donneur de plus de 65 ans, une défaillance hépatique aiguë,
28
29 un greffon partagé, un receveur de plus de 60 ans, un greffe ABO incompatible et une ischémie
30
31 froide de plus de 12 heures (2). Ces résultats ont soulevé un débat en raison de l'hétérogénéité
32
33 des expériences et des résultats entre les différents centres Européens (19,20).

34
35
36
37 Notre hypothèse était que l'analyse d'une expérience nationale, homogène pourrait éviter ce
38
39
40 biais, tout en offrant une large cohorte de TH homogènes en termes d'indication et d'expertise
41
42 médicale et chirurgicale. En effet, en France, le système de recensement est assuré par un seul
43
44
45 organisme d'Etat: l'Agence de la Biomédecine (ABM). L'attribution des greffons est régulée par
46
47
48 l'ABM selon des règles d'équité préétablies. D'un autre côté chaque centre de prélèvement
49
50
51 peut choisir une solution de préservation indépendamment des équipes de transplantation.

52
53
54 Enfin, le système de remboursement des coûts est le même pour chaque hôpital. Le but de
55
56
57 l'étude était donc d'évaluer le rôle pronostic des différentes solutions de conservation sur la
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 survie des patients, la survie des greffons et la durée de séjour en réanimation parmi une
5
6
7 grande cohorte nationale et homogène de patients transplantés hépatiques.
8
9

10 **Patients et Méthode**

14 **Type d'étude**

15
16
17 Etude observationnelle nationale, multicentrique, rétrospective à partir de la base de données
18
19
20 CRISTAL de l'ABM mise à jour de manière prospective.
21
22

23 **Objectifs**

24
25
26 L'objectif primaire était la survie des patients selon les différentes solutions de conservation
27

28 Les objectifs secondaires étaient la survie des greffons et la durée de séjour en réanimation. 

31 **Mise en place de l'étude**

32
33
34 L'étude a été approuvée en 2016 par le comité d'éthique de l'ABM et était conforme aux
35
36
37 recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1975. Le promoteur de l'étude était
38
39
40 l'ABM qui a également attribué une dotation pour sa réalisation. L'étude était basée sur
41
42
43 l'activité française de TH de 2008 à 2013, avec un suivi d'au moins 3 ans. Tous les centres de
44
45
46 greffe hépatiques (n=22) étaient éligibles et ont participé à l'étude. Les données des donneurs
47
48
49 et receveurs étaient systématiquement et prospectivement colligées et enregistrées CRISTAL,
50
51
52 qui est une base de données sécurisée en ligne, déclarée à la Commission Nationale de
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Participants

Toutes les TH consécutives réalisées en France entre 1/1/2008 et le 31/12/2013 étaient

éligibles et ont été incluses. Cependant, certaines TH ont été exclues pour les raisons suivantes :

- Différence entre la solution de préservation utilisée pendant le prélèvement et celle utilisée pour rincer le greffon sur backtable
- Solution préservation non documentée
- Ischémie froide < 60 minutes ou > 21 heures
- Solution HTK en raison du faible effectif de cette catégorie (n=136/6347, 3%)

Variables, sources des données, mesures

Les données cliniques et biologiques étaient systématiquement enregistrées dans CRISTAL au moment de l'inscription sur liste d'attente de transplantation et après la greffe avec mise à jour des données préopératoires. Le suivi était réalisé au moins 1 fois par an. Un consentement écrit d'accès aux données anonymisées a été fourni par chaque responsable de greffe hépatique de chaque centre avant l'extraction des données. Chaque coordination de chaque centre était contactée par téléphone ou courriel pour compléter les données manquantes, permettant d'obtenir une exhaustivité de 92% pour 66 items du receveur et de 99% pour 55 items du donneur. Pour l'analyse, 31 items du receveur et 9 items du donneur ont été considérés comme pertinents et sélectionnés pour l'analyse statistique (Tableau 1). 

Biais

Les biais possibles de l'étude ont été isolés afin de les minimiser

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
- Biais d'éventail de données : parmi les différentes solutions analysées, nous avons exclu celle qui représentaient moins de 5% des données afin d'éviter un groupe sous-représenté.
 - Biais de support financier : cette étude était sponsorisée par le gouvernement sous l'égide de l'ABM. Aucun support par des compagnies industrielles n'était autorisé.
 - Biais de donnée manquante : chaque centre était contacté par téléphone ou courriel de manière répétée si ses données étaient manquantes. Les items ayant plus de 10% de données manquantes étaient exclus.
 - Biais d'analyse statistique : la durée de séjour en réanimation dépend non seulement de la sévérité du patient et de ses comorbidités mais également des habitudes de chaque centre dans le management des soins. Par conséquent, un « effet centre » a été inclus dans le modèle statistique.
 - Biais de perdu de vue : toutes les patients étaient inclus, y compris les perdues de vues. La mise à jour obligatoire de chaque centre de déclarer le suivi de ses patients a contribué à minimiser ce biais.
 - Biais de l'observateur : les données ont été extraites par le Pôle Qualité de Données de l'ABM, le contrôle des données a été réalisé par l'auteur principal (ES), les analyses statistiques par un statisticien indépendant (JLG). Chaque intervenant était indépendant des autres.
 - Autres biais : la distribution des solutions de préservation sur le territoire français était dépendant du choix de chaque centre de prélèvement et donnait une image de la répartition du marché commercial (Fig. 2). Ce biais a été minimisé par la prise en compte

1
2
3
4 de l'effet centre. Treize TH à partir de Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire (DDAC)
5
6
7 de type 2 et décrit ailleurs ont été inclus (21). Cependant, l'influence statistique de ce
8
9 groupe de TH (0.3%) a été considérée comme négligeable. Les DDAC de type 3 n'était
10
11 pas autorisée en France au moment de l'étude.
12
13

14 **Analyses statistiques**

15
16
17
18 Les statistiques descriptives ont été réalisées par des moyennes \pm déviation standard pour les
19
20 variables quantitatives et des effectifs (pourcentages) pour les variables qualitatives.
21
22

23
24 Pour la survie des patients et la survie des greffons, l'analyse statistique est basée sur la
25
26 méthodologie des courbes de survie : pour la survie des patients, l'événement considéré est le
27
28 décès du patient. Pour la survie des greffons, l'évènement est la retransplantation pour la
29
30 première greffe ou le décès. Les courbes de survie sont estimées par la méthode de Kaplan-
31
32 Meier. L'analyse des facteurs pronostiques est d'abord effectuée en analyse univariée par des
33
34 modèles de Cox univariés, puis dans un second temps les variables significatives au seuil de 10%
35
36 ont été incluses dans une régression pas-à-pas ascendante. Les variables retenues dans le
37
38 modèle multivarié final sont celles qui ont un degré de signification inférieur à 5% par le test de
39
40 Wald, à part le liquide de conservation, qui a été « forcé » à rester dans le modèle. 
41
42
43

44
45
46 La durée d'hospitalisation en réanimation a été étudiée après une transformation en
47
48 logarithme népérien pour normaliser sa distribution (Fig. 3). Les durées de réanimation
49
50 supérieures à 365 jours ont été exclues (n=2). Pour l'étape univariée, la relation entre la log-
51
52 durée et les variables quantitatives ont été testées par le test du coefficient de corrélation des
53
54 rangs de Spearman (la transformation en log ne modifie pas ces résultats) et les variables
55
56 qualitatives ont été testées par des ANOVAs. Les variables significatives au seuil de 10% ont été
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 incluses dans un modèle linéaire multiple estimé par une méthode pas-à-pas descendante. Les
5
6 variables avec un degré de signification inférieur à 5% ont été conservées dans le modèle final.
7
8

9 Les liquides de conservation ont été comparés deux à deux par des tests de Tukey.
10

11 Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SAS V9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)
12
13 et les figures avec le logiciel SigmaStat version 12.0 (Systat Software Inc., Erkrath, Germany).
14
15
16
17

18 **Résultats**

19
20
21 Parmi 6347 TH réalisés en France entre 2008 et 2013, 4928 (77.6%) remplissaient les critères
22
23 d'inclusion et formait la cohorte de l'étude (Fig. 1), avec un suivi de 41.1 ± 26.6 mois (suivi
24
25 médian : 39.4). Les caractéristiques descriptives sont reportées dans le tableau 1, avec la durée
26
27 de réanimation brute et logarithmique, les pertes précoces de greffon à 7 et 30 jours
28
29 postopératoires (Tableau 1). En analyse univariée, tous les paramètres considérés influençaient
30
31 la survie des patients ou la survie des greffons ou la durée de réanimation à l'exception du
32
33 poids du receveur, le groupe sanguin, la présence d'anticorps anti Epstein Barr virus, anti
34
35 Hépatite Bc, anti toxoplasmose et la taille du donneur (Tableau 2).
36
37
38
39
40
41
42

43 **Objectif primaire : survie du patient**

44
45 Les taux de survie étaient de 86%, 80% et 74% à 1, 3 and 5 ans, respectivement. Comme
46
47 indiqué dans la Figure 4, il n'y avait pas de différence de survie après TH selon la solution de
48
49 préservation ($p=0.78$)(Tableau 2). En analyse multivariée, les facteurs indépendants de
50
51 mortalité étaient la retransplantation, l'âge, le sexe du receveur, la dialyse et la ventilation
52
53 mécanique avant la TH, la présence d'anticorps anti VHC ou anti VIH et la présence d'un cancer
54
55 sur l'explant (tableau 3).
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Objectif secondaire : survie patient

Les taux de survie du greffon étaient 82%, 75% and 69% à 1, 3 et 5 ans, respectivement. Comme indiqué sur la Figure 4, il n'y avait pas de différence selon la solution de préservation ($p=0.80$)(Tableau 2). En analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs de perte de greffon après TH étaient les mêmes que ceux de la survie patient, à l'exception de la présence d'un cancer sur l'explant (Tableau 3).

Objectif secondaire : durée de réanimation

En analyse multivariée les facteurs prédictifs à un séjour prolongé étaient le score MELD, le statut durant l'attente (Statut UNOS), une hémorragie digestive ou la ventilation mécanique avant la TH, une greffe combinée (foie-rein, cœur-foie, poumon-foie), un syndrome hépato-rénal, une sérologie VHC positive et l'Euro-Transplant Donor Risk Index (ET-DRI)(Tableau 3). Inversement, la taille du receveur, la présence d'un cancer sur l'explant et un arrêt cardiaque temporaire du donneur avant le prélèvement étaient associés à un séjour plus court en réanimation (Tableau 3). Curieusement, la durée d'ischémie froide (IF) diminuait la durée de réanimation en analyse univariée uniquement (Tableau 2). Or, les TH dont les durées d'IF étaient > 480 min. avaient un score MELD significativement inférieur à celles qui avaient une durée d'IF < 480 min (MELD 19.9 ± 10.6 vs. 21.1 ± 11.2 , respectivement, $n=2595$ et 2331 , $p<0.001$). Une explication pouvait être l'influence des foies partagés (split : $n=267$, 4.7%) pour lesquels la durée d'IF était de 587.5 ± 153.3 min. contre 478.0 ± 136.9 min. pour les foies entiers. Les split avaient un donneur plus jeune (split : 28.4 ± 12.8 ans vs. 53.8 ± 18.0 ans) et une fonction hépatique moins altérée (MELD des split : 14.4 ± 7.3 vs. 20.9 ± 11.0). Au total, en

1
2
3
4 analyse multivariée, l'ischémie froide n'influçait ni la survie des patients, ni celle des greffons,
5
6
7 ni la durée de réanimation.

8
9 Le type de solution de préservation était significativement associé à la durée de réanimation en
10
11 analyse univariée (Tableau 2), mais en analyse multivariée l'effet du centre greffe masquait cet
12
13 effet solution (Tableau 3).
14
15
16
17

18 **Discussion**

19
20
21 Le principe de la conservation statique des organes repose sur l'hypothermie et le
22
23 remplacement du sang par une solution de préservation, afin de limiter les conséquences de
24
25 l'ischémie-reperfusion à court moyen et long terme.
26
27
28
29

30 **Résultats essentiels**

31 **Survie des patients et des greffons**

32
33 Notre étude n'a pas trouvé de différence entre les 4 solutions de préservation en terme de
34
35 survie des patients ou des greffons (Fig. 4) à 1, 3 et 5 ans après TH, en concordance avec les
36
37 résultats de l'ELTR (2).
38
39
40
41
42
43

44 **Durée de réanimation**

45
46 La durée de réanimation est un paramètre semi-quantitatif, qui peut être influencée par des
47
48 critères non-objectif et en particulier l'hospitalisation post-réanimation (transfert en lits
49
50 d'hospitalisation standard ou lits orientés soins intensifs, non disponibilité temporaire de lits,
51
52 habitudes de réhabilitation plus ou moins rapide, ...etc). De manière plus importante, les
53
54 complications postopératoires peuvent augmenter la durée de réanimation de plusieurs
55
56 semaines voire plusieurs mois, comme en témoigne les écart-types que nous avons observés
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 dans cette étude (Tableau 1). L'utilisation de la transformation logarithmique nous a permis
5
6 une interprétation plus fiable de nos observations (Fig. 3)(Tableau 2). En analyse univariée, la
7
8 durée de réanimation était influencée par le liquide de préservation et par le centre de greffe.
9
10 Une difficulté statistique était de savoir si l'effet centre et l'effet liquide étaient confondus,
11
12 auquel cas ils ne devaient pas être analysés ensemble. Dans un modèle statistique qui n'inclut
13
14 pas l'effet centre, l'effet liquide était prédictif de la durée de réanimation en analyse
15
16 multivariée ($p < 0.001$), avec la plus courte durée pour le SCOT 15. Pour expliquer ce résultat,
17
18 une hypothèse cohérente était la diminution des médiateurs pro-inflammatoires ou cytokines
19
20 après la reperfusion avec le SCOT 15 (15). Cependant, la distribution inhomogène des solutions
21
22 de préservation parmi les 7 inter régions françaises (Fig. 2) introduisait un biais statistique. Nous
23
24 avons donc introduit l'effet centre dans le modèle statistique, ce qui a fait disparaître ou
25
26 masqué l'effet solution. Parmi les autres facteurs qui influençaient la durée de réanimation,
27
28 nous en avons observés 2 qui méritent un commentaire. Le premier facteur était l'effet de
29
30 l'arrêt cardiaque récupéré du donneur qui diminuait la durée de réanimation. Cette observation
31
32 suggérait un effet de préconditionnement, bien que cet effet soit largement débattu (22). Par
33
34 ailleurs, nos résultats allaient dans le sens d'autres observations qui suggéraient que l'arrêt
35
36 cardiaque chez le donneur n'est pas une contre-indication au prélèvement de foie (23). Le
37
38 second facteur associé à une durée plus courte de réanimation était la présence d'un cancer sur
39
40 l'explant. Une explication vraisemblable était la moindre gravité de la fonction hépatique de ces
41
42 patients en attente de TH, comme en témoignait le score de MELD (MELD avec tumeur sur
43
44 l'explant : 15.2 ± 8.5 (n=1611) vs MELD sans tumeur sur l'explant 23.5 ± 10.9 (n=3070),
45
46 $p < 0.001$). Il est intéressant de noter que le VHC était un facteur d'augmentation de la durée de
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 réanimation (Tableau 3). Mais, durant la période de l'étude, les traitements anti-VHC n'était pas
5
6 disponibles.
7

10 **Limitations**

11
12 En dépit de la taille de la cohorte, cette étude est rétrospective et ne permet pas d'écarter
13
14 formellement des biais. Certains paramètres importants en TH n'ont pas été pris en compte ;
15
16 Ainsi la stéatose n'a pas pu être étudiée car non reportée dans 56.2% des cas ou bien le compte
17
18 rendu d'anatomie pathologique n'était pas suffisamment informatif (24,25). Egalement, parce
19
20 que les données biologiques postopératoires n'étaient pas enregistrées dans la base de
21
22 données, nous n'avons pas pu calculer les critères classiques de dysfonctionnement précoces
23
24 (4,26). Cependant, nous avons inclus dans notre analyse l'ET-DRI et avons observés qu'il était
25
26 associé à une augmentation de la durée de réanimation, et cet effet était plus important que
27
28 celui du MELD (Tableau 3). En revanche, l'ET-DRI n'influençait pas la survie des patients ni des
29
30 greffons, contrairement à la publication originale de Braat et coll. (27).
31
32
33
34
35
36
37
38
39

40 **Conclusion (97/100 mots)**

41
42 Cette étude compare les résultats des TH en fonction des solutions de préservation utilisées :
43
44 Celsior, IGL-1 et SCOT 15 et UW. La cohorte était l'expérience française sur 5ans, considérée
45
46 comme homogène. Parmi les 4 solutions, il n'a pas été observé de différence en termes de
47
48 survie des patients ou des greffons. La durée de réanimation était influencée par l'effet liquide
49
50 mais également par l'effet centre. Ceci qui ne permettait pas de conclure à l'équivalence des
51
52 solutions. Des méthodes plus précises doivent être utilisées pour comparer les effets des
53
54 solutions sur les lésions d'ischémie-reperfusion en TH.
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Remerciements

Les auteurs remercient l'Agence de la BioMédecine pour son support financier ainsi que techniciens et techniciennes d'étude clinique de chaque centre qui ont participé au recueil des données.

References

1. Yang JD, Larson JJ, Watt KD et al. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15: 767-775.
2. Adam R, Delvart V, Karam V et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry. Am J Transplant 2015;15: 395-406.
3. Kim WR, Lake JR, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. Am J Transplant 2018;18 Suppl 1: 172-253.
4. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. Liver Transpl 2010;16: 943-949.
5. Durand F, Renz JF, Alkofer B et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. Liver Transpl 2008;14: 1694-1707.

- 1
2
3
4 6. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D et al. Preliminary single-center Canadian
5
6
7 experience of human normothermic ex vivo liver perfusion: Results of a clinical trial. Am J
8
9 Transplant 2017;17: 1071-1080.
10
- 11
12 7. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H et al. Liver transplantation after ex vivo
13
14 normothermic machine preservation: A phase 1 (first-in-man) clinical trial. Am J Transplant
15
16
17 2016;16: 1779-1787.
18
- 19
20 8. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J et al. Normothermic ex vivo liver perfusion
21
22 using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results.
23
24 Liver Transpl 2016;22: 1501-1508.
25
- 26
27 9. Hoyer DP, Mathe Z, Gallinat A et al. Controlled oxygenated rewarming of cold
28
29 stored livers prior to transplantation: First clinical application of a new concept. Transplantation
30
31 2016;100: 147-152.
32
- 33
34 10. van Rijn RR, Karimian N, Matton APM et al. Dual hypothermic oxygenated
35
36 machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. Br J Surg 2017;104: 907-
37
38 917.
39
- 40
41 11. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G et al. Incidence of and risk factors for ischemic-
42
43 type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. Transpl Int 2010;23: 14-22.
44
45
- 46
47 12. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM et al. Comparison of histidine-tryptophan-
48
49 ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver donors.
50
51 Liver Transpl 2008;14: 365-373.
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4 13. Franco-Gou R, Mosbah IB, Serafin A, Abdennebi HB, Rosello-Catafau J, Peralta C.
5
6
7 New preservation strategies for preventing liver grafts against cold ischemia reperfusion injury.
8
9 J Gastroenterol Hepatol 2007;22: 1120-1126.
10
11 14. Ben M, I, Rosello-Catafau J, Franco-Gou R et al. Preservation of steatotic livers in
12
13 IGL-1 solution. Liver Transpl 2006;12: 1215-1223.
14
15
16 15. Brisson H, Arbelot C, Monsel A et al. Impact of graft preservation solutions for
17
18 liver transplantation on early cytokine release and postoperative organ dysfunctions. A pilot
19
20 study. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017;41: 564-574.
21
22
23 16. Thuillier R, Renard C, Rogel-Gaillard C et al. Effect of polyethylene glycol-based
24
25 preservation solutions on graft injury in experimental kidney transplantation. Br J Surg 2010.
26
27
28 17. Thuillier R, Giraud S, Favreau F et al. Improving long-term outcome in allograft
29
30 transplantation: role of ionic composition and polyethylene glycol. Transplantation 2011;91:
31
32 605-614.
33
34
35 18. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. The effect of preservation
36
37 solutions for storage of liver allografts on transplant outcomes: a systematic review and meta-
38
39 analysis. Ann Surg 2014;260: 46-55.
40
41
42 19. Nashan B, Spetzler V, Schemmer P, Kirste G, Rahmel A. Regarding "Compared
43
44 efficacy of preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from
45
46 the European Liver Transplant Registry". Am J Transplant 2015;15: 3272-3273.
47
48
49 20. Adam R, Delvart V, Karam V. Reply to letter regarding "Compared efficacy of
50
51 preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from the
52
53 European Liver Transplant Registry". Am J Transplant 2015;15: 3274-3275.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4 21. Savier E, Dondero F, Vibert E et al. First experience of liver transplantation with
5
6
7 type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl* 2015;21: 631-643.
8
9
10 22. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Ischaemic preconditioning for
11
12 liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006315.
13
14
15 23. Levesque E, Hoti E, Khalfallah M et al. Impact of reversible cardiac arrest in the
16
17 brain-dead organ donor on the outcome of adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:
18
19 1159-1166.
20
21
22 24. Holowko W, Mazurkiewicz M, Grat M et al. Reliability of frozen section in the
23
24 assessment of allograft steatosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46: 2755-2757.
25
26
27 25. D'Alessandro E, Calabrese F, Gringeri E, Valente M. Frozen-section diagnosis in
28
29 donor livers: error rate estimation of steatosis degree. *Transplant Proc* 2010;42: 2226-2228.
30
31
32
33 26. Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G, Ferraz-Neto BH. A proposal to grade the
34
35 severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. *Einstein (Sao Paulo)* 2013;11:
36
37 23-31.
38
39
40 27. Braat AE, Blok JJ, Putter H et al. The Eurotransplant donor risk index in liver
41
42 transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012;12: 2789-2796.
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Légendes des figures

Figure 1: diagramme décrivant la sélection des transplantations hépatiques

A partir de toutes les greffes hépatiques réalisées en France entre 2008 et 2013, 4928 ont été incluses dans le modèle statistique afin de comparer la survie des patients, des greffons et la durée de réanimation.

Figure 2: Nombre de transplantation et distribution des solutions de conservation parmi les 7 interrégions françaises

Panneau A: proportion des solutions de préservation dans chacune des 7 interrégions françaises (ZIPR: Zone Interrégionale de Prélèvement et de Répartition). Panneau B: nombre de transplantations hépatiques stratifiées par solution de conservation et selon les 7 ZIPR.

Figure 3 : Durée de séjour en réanimation

Panneau A : Après transplantation hépatique, la durée de séjour en réanimation est décrite en fonction de la solution de préservation en histogramme et points indiquant la médiane, 25th-75th percentiles, 10th-90th percentiles et les valeurs minimales et maximales. Panneau B : Représentation après transformation des valeurs en logarithme népérien.

Figure 4: Survie des patients et des greffons

La survie des patients ou des greffons après transplantation hépatique n'était pas modifiée par la solution de préservation utilisée en analyse uni- ou multivariée. Survie à 5 ans des patients : Celsior: 0.74 ± 0.013 ; IGL-1: 0.74 ± 0.011 ; SCOT 15: 0.74 ± 0.024 ; UW: 0.75 ± 0.017 (Celsior: n=1385; IGL-1: n=2077; SCOT 15: n=449; UW: n=767). Survie à 5 ans des greffons : Celsior: 0.69 ± 0.014 ; IGL-1: 0.69 ± 0.11 ; SCOT 15: 0.67 ± 0.025 ; UW: 0.69 ± 0.017 (Celsior: n=1452; IGL-1: n=2191; SCOT 15: n=477; UW: n=808).

1
2
3
4 **Lien d'intérêt**
5
6
7

8 E.S. Conférence : invitations en qualité d'intervenant à un symposium (Congrès de l'ESOT) et
9
10 prise en charge des frais d'inscription au congrès de la Société Française de Transplantation par
11
12
13 MacoPharma.
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tableau 1: Description de la population



					Moyenne \pm déviation standard ou effectif (%)
n (%)	Celsior	IGL-1	SCOT 15®	UW	
Variable	1452 (29.5)	2191 (44.5)	477 (9.7)	808 (16.4)	4928 (100)
Receveurs					
Nombre de TH par receveur	1.111 \pm 0.361	1.105 \pm 0.342	1.103 \pm 0.33	1.1 \pm 0.32	1.106 \pm 0.343
Retransplantation	140 (9.6)	208 (9.5)	45 (9.4)	76 (9.4)	469 (9.5)
Age (année)	52.796 \pm 12.506	51.784 \pm 12.94	52.973 \pm 12.454	51.616 \pm 12.656	52.17 \pm 12.728
Sexe F/M	422 (29.1) / 1030 (70.9)	621 (28.3) / 1570 (71.7)	128 (26.8) / 349 (73.2)	230 (28.5) / 578 (71.5)	1401 (28.4) / 3527 (71.6)
Poids (kg)	73.732 \pm 17.79	74.383 \pm 17.982	73.615 \pm 17.093	73.909 \pm 18.1	74.048 \pm 17.853
Taille (cm)	168.802 \pm 13.371	169.057 \pm 14.977	169.824 \pm 13.19	169.309 \pm 13.574	169.097 \pm 14.122
Score de MELD	21.099 \pm 11.047	20.592 \pm 11.031	21.239 \pm 10.74	18.912 \pm 10.427	20.528 \pm 10.934
Dialyse ⁽¹⁾	122 (8.5)	168 (7.7)	31 (6.5)	66 (8.2)	387 (7.9)
Foie entier (non partagé)	1385 (95.4)	2050 (93.6)	459 (96.2)	763 (94.4)	4657 (94.5)
Urgence (régionale ou nationale)	115 (7.9)	194 (8.9)	35 (7.3)	96 (11.9)	440 (8.9)
Attente sur liste⁽¹⁾					
Domicile	923 (63.6)	1434 (65.4)	315 (66)	554 (68.6)	3226 (65.5)
Hospitalisation	198 (13.6)	309 (14.1)	48 (10.1)	93 (11.5)	648 (13.1)
Réanimation	271 (18.7)	447 (20.4)	114 (23.9)	159 (19.7)	991 (20.1)
Hémorragie digestive ⁽¹⁾	88 (6.1)	183 (8.4)	20 (4.2)	37 (4.6)	328 (6.7)
Hydrothorax ⁽¹⁾	74 (5.1)	152 (6.9)	16 (3.4)	21 (2.6)	263 (5.3)
Hypertension artérielle pulmonaire ⁽¹⁾	40 (2.8)	78 (3.6)	10 (2.1)	16 (2)	144 (2.9)
Infection d'ascite ⁽¹⁾	104 (7.2)	190 (8.7)	24 (5)	43 (5.3)	361 (7.3)
Ventilation mécanique ⁽¹⁾	146 (10.1)	232 (10.6)	50 (10.5)	73 (9)	501 (10.2)
Transplantation multiorgane	75 (5.2)	117 (5.3)	26 (5.5)	31 (3.8)	249 (5.1)
Pneumopathie ⁽¹⁾	91 (6.3)	45 (2.1)	15 (3.1)	34 (4.2)	185 (3.8)
Cross-match positif	91 (6.3)	45 (2.1)	15 (3.1)	34 (4.2)	185 (3.8)
Septicémie ⁽¹⁾	73 (5)	147 (6.7)	29 (6.1)	47 (5.8)	296 (6)
Syndrome hépato-renal ⁽¹⁾	145 (10)	259 (11.8)	41 (8.6)	65 (8)	510 (10.3)
Groupe sanguin ABO					
O	554 (38.2)	877 (40)	174 (36.5)	314 (38.9)	1919 (38.9)

A	659 (45.4)	972 (44.4)	226 (47.4)	361 (44.7)	2218 (45)
B	160 (11)	239 (10.9)	58 (12.2)	98 (12.1)	555 (11.3)
AB	79 (5.4)	103 (4.7)	19 (4)	35 (4.3)	236 (4.8)
CMV anticorps-positif	762 (52.5)	1309 (59.7)	263 (55.1)	409 (50.6)	2743 (55.7)
EBV anticorps-positif	1026 (70.7)	1855 (84.7)	358 (75.1)	579 (71.7)	3818 (77.5)
HBc anticorps-positif	54 (3.7)	121 (5.5)	33 (6.9)	45 (5.6)	253 (5.1)
HBs anticorps-positif	91 (6.3)	241 (11)	45 (9.4)	78 (9.7)	455 (9.2)
HCV anticorps-positif	249 (17.1)	484 (22.1)	92 (19.3)	155 (19.2)	980 (19.9)
VIH anticorps-positif ⁽²⁾	31 (2.1)	53 (2.4)	7 (1.5)	21 (2.6)	112 (2.3)
Toxoplasmosis anticorps-positif	729 (50.2)	1250 (57.1)	206 (43.2)	358 (44.3)	2543 (51.6)
HBs antigène-positif	53 (3.7)	141 (6.4)	26 (5.5)	50 (6.2)	270 (5.5)
Tumeur sur l'explant	503 (34.6)	692 (31.6)	151 (31.7)	265 (32.8)	1611 (32.7)
Séjour en réanimation					
Durée (jours)	12.955 ± 17.244	15.979 ± 21.924	12.779 ± 23.959	11.915 ± 15.933	15.884 ± 114.124
Log durée	2.092 ± 0.914	2.304 ± 0.908	1.886 ± 1.046	1.972 ± 0.972	2.149 ± 0.946
Médiane (jours) [25%–75%]	8.000 [4.0–14.0]	9.000 [6.0–17.0]	6.000 [3.0–12.0]	7.000 [3.0–13.0]	8.000 [5.0–15.0]
Suivi (mois)	43.159 ± 27.287	37.702 ± 24.508	37.02 ± 22.516	49.066 ± 30.883	41.107 ± 26.643
Perte précoce du greffon					
Retransplantation ≤ 7 days	30 (2.1)	40 (1.8)	8 (1.7)	23 (2.8)	101 (2.0)
Retransplantation ou décès ≤ 7 days	61 (4.2)	101 (4.6)	20 (4.2)	45 (5.6)	227 (4.6)
Retransplantation ou décès ≤ 30 days	113 (7.8)	169 (7.7)	38 (8)	74 (9.2)	394 (8.0)
Donneur					
Durée d'ischémie froide (min)	493.716 ± 150.899	459.583 ± 130.893	505.888 ± 123.582	519.651 ± 141.667	483.986 ± 140.098
age (année)	52.678 ± 18.219	52.505 ± 19.113	52.78 ± 19.016	51.239 ± 18.041	52.375 ± 18.672
Sexe M/F	821 (56.5) / 631 (43.5)	1200 (54.8) / 991 (45.2)	247 (51.8) / 230 (48.2)	453 (56.1) / 355 (43.9)	2721 (55.2) / 2207 (44.8)
Poids (kg)	71.667 ± 15.243	71.888 ± 15.4	73.547 ± 15.779	72.509 ± 15.097	72.085 ± 15.347
Taille (cm)	168.895 ± 10.713	169.379 ± 10.379	169.48 ± 10.973	169.564 ± 10.914	169.276 ± 10.625
Index de masse corporelle (kg/m ²)	25.037 ± 4.6	24.94 ± 4.457	25.528 ± 4.818	25.15 ± 4.696	25.06 ± 4.577
Eurotransplant Donor Risk Index	1.755 ± 0.348	1.735 ± 0.37	1.676 ± 0.336	1.709 ± 0.351	1.731 ± 0.358
Groupe Sanguin ABO					
O	608 (41.9)	959 (43.8)	201 (42.1)	360 (44.6)	2128 (43.2)
A	647 (44.6)	944 (43.1)	215 (45.1)	342 (42.3)	2148 (43.6)
B	134 (9.2)	208 (9.5)	48 (10.1)	80 (9.9)	470 (9.5)

AB	63 (4.3)	80 (3.7)	13 (2.7)	26 (3.2)	182 (3.7)
Arrêt cardiaque temporaire récupéré	339 (23.3)	546 (24.9)	126 (26.4)	173 (21.4)	1184 (24)

MELD: Model of End Stage Liver Disease

(1): Avant la transplantation hépatique

(2): VIH1 or 2 or HTLV1 or 2

Accepted manuscript

Tableau 2: Analyse univariée de la survie des patients, des greffons et de la durée de séjour en réanimation après transplantation hépatique

Variable	Survie des patient		Survie des greffons		Durée de séjour	
	HR [95% CI]	<i>p</i>	HR [95% CI]	<i>p</i>	Log durée: <i>r</i> ou moyenne ± erreur standard ou paramètre (erreur standard)	<i>p</i>
Solution de préservation		0.78		0.80		<0.001
IGL-1	1.083 [0.916–1.279]		1.016 [0.878–1.175]		2.3045 ± 0.0202	
Celsior	1.042 [0.873–1.242]		0.984 [0.844–1.148]		2.0924 ± 0.0251	
Scot 15	1.092 [0.861–1.384]		1.080 [0.880–1.325]		1.8858 ± 0.0439	
UW	1		1		1.9723 ± 0.0340	
<i>Caractéristiques des receveurs</i>						
Equipe de greffe		<0.001		0.006		<0.001
Nombre de TH préalable	1.593 [1.394–1.819]	<0.001	1.513 [1.341–1.707]	<0.001	0.09	<0.001
Age (année)	1.015 [1.010–1.020]	<0.001	1.006 [1.002–1.011]	0.004	-0.01	0.36
Sexe F/M	0.811 [0.709–0.928]	0.0023	0.857 [0.762–0.963]	0.010	0.1057 (0.0304)	<0.001
Poids (kg)	1.002 [0.999–1.006]	0.22	1.000 [0.997–1.003]	0.98	-0.02	0.21
Taille (cm)	1.004 [1.000–1.009]	0.0547	1.004 [1.000–1.008]	0.063	-0.06	<0.001
Score de MELD ⁽¹⁾	1.017 [1.011–1.022]	<0.001	1.012 [1.007–1.017]	<0.001	0.25	<0.001
Dialyse ⁽¹⁾	2.056 [1.726–2.448]	<0.001	1.778 [1.512–2.090]	<0.001	0.5427 (0.0503)	<0.001
Foie entier (non partagé)	1.202 [0.910–1.588]	0.19	1.027 [0.818–1.290]	0.81	-0.1236 (0.0610)	0.043
Urgence (régionale ou nationale)	1.584 [1.322–1.897]	<0.001	1.454 [1.233–1.713]	<0.001	0.5560 (0.0474)	<0.001
Attente sur liste ⁽¹⁾		<0.001		<0.001		<0.001
Domicile	0.484 [0.423–0.553]		0.565 [0.501–0.637]		-0.7295 (0.0335)	
Hospitalisation	0.564 [0.463–0.687]		0.608 [0.509–0.726]		-0.3908 (0.0464)	
Réanimation	1		1		0	
Hémorragie digestive ⁽¹⁾	1.060 [0.827–1.358]	0.64	1.060 [0.827–1.358]	0.64	0.3518 (0.0550)	<0.001
Hydrothorax ⁽¹⁾	1.086 [0.827–1.426]	0.55	1.086 [0.827–1.426]	0.55	0.3466 (0.0609)	<0.001
Hypertension artérielle pulmonaire ⁽¹⁾	1.254 [0.913–1.721]	0.16	1.126 [0.842–1.507]	0.42	0.1815 (0.0809)	0.025
Infection d'ascite ⁽¹⁾	1.116 [0.893–1.394]	0.33	1.031 [0.843–1.260]	0.76	0.2928 (0.0522)	<0.001
Ventilation mécanique ⁽¹⁾	2.404 [2.051–2.819]	<0.001	2.033 [1.757–2.352]	<0.001	0.7102 (0.0444)	<0.001
Transplantation multiorgane	1.245 [0.979–1.583]	0.074	1.057 [0.842–1.328]	0.63	0.2581 (0.0635)	<0.001
Pneumopathie ⁽¹⁾	1.598 [1.260–2.025]	<0.001	1.378 [1.106–1.717]	0.005	0.3539 (0.0647)	<0.001
Cross-match positif	0.994 [0.717–1.378]	0.97	1.084 [0.824–1.425]	0.56	0.1025 (0.0743)	0.16
Septicémie ⁽¹⁾	1.243 [0.980–1.578]	0.074	1.187 [0.960–1.467]	0.11	0.3651 (0.0579)	<0.001

Syndrome hépato-rénal ⁽¹⁾	1.698 [1.435–2.009]	<0.001	1.487 [1.275–1.735]	<0.001	0.4934 (0.0446)	<0.001
Groupe sanguin ABO		0.15		0.21		0.14
O	1.234 [1.004–1.517]		1.177 [0.984–1.408]		-0.0200 (0.0464)	
A	1.132 [0.923–1.389]		1.085 [0.909–1.296]		-0.0556 (0.0457)	
B	1.029 [0.738–1.437]		1.018 [0.762–1.360]		-0.1483 (0.0751)	
AB	1		1		0	
CMV anticorps-positif	1.089 [0.961–1.234]	0.18	1.091 [0.977–1.219]	0.12	0.0804 (0.285)	0.0048
EBV anticorps-positif	1.066 [0.776–1.463]	0.69	0.955 [0.732–1.247]	0.73	-0.0161 (0.0682)	0.81
HBc anticorps-positif	1.154 [0.917–1.451]	0.33	1.141 [0.935–1.392]	0.19	0.0361 (0.0507)	0.47
VHC anticorps-positif	1.332 [1.158–1.533]	<0.001	1.395 [1.235–1.577]	<0.001	0.0816 (0.0341)	0.017
VIH anticorps-positif ⁽²⁾	1.846 [1.356–2.512]	<0.001	1.748 [1.325–2.305]	<0.001	0.1389 (0.0917)	0.13
Toxoplasmosis anticorps-positif	1.042 [0.895–1.213]	0.59	1.035 [0.904–1.184]	0.62	0.0312 (0.0342)	0.36
HBs antigen-positif	0.937 [0.720–1.219]	0.62	0.986 [0.785–1.238]	0.90	-0.1161 (0.0583)	0.047
Tumeur sur l'explant	1.179 [1.043–1.333]	0.009	1.087 [0.974–1.212]	0.13	-0.2987 (0.0295)	<0.001
<i>Caractéristiques des donneurs</i>						
Durée d'ischémie froide (min)	1.000 [1.000–1.001]	0.137	1.000 [1.000–1.001]	0.132	-0.08	<0.001
Age (yrs)	1.009 [1.006–1.012]	<0.001	1.008 [1.005–1.011]	<0.001	0.003	0.81
Sexe F/M	1.113 [0.991–1.251]	0.072	1.112 [1.003–1.232]	0.044	-0.0079 (0.0277)	0.77
Poids (kg)	1.000 [0.997–1.004]	0.86	1.000 [0.997–1.003]	0.96	-0.03	0.044
Taille (cm)	0.998 [0.992–1.003]	0.43	0.996 [0.991–1.001]	0.105	-0.03	0.066
Eurotransplant Donor Risk Index	1.343 [1.128–1.598]	<0.001	1.202 [1.027–1.407]	0.022	0.07	<0.001
Groupe sanguin ABO		0.021		0.014		<0.001
O	1.301 [1.042–1.624]		1.239 [1.022–1.502]		0.0863 (0.0489)	
A	1.190 [0.953–1.487]		1.149 [0.947–1.393]		-0.0096 (0.0489)	
B	0.871 [0.585–1.296]		0.817 [0.574–1.163]		-0.1842 (0.0842)	
AB	1		1		0	
Arrêt cardiaque temporaire récupéré	0.946 [0.823–1.086]	0.43	0.894 [0.790–1.012]	0.078	-0.0717 (0.0322)	0.027

MELD : Model of End Stage Liver Disease, TH: Transplantation Hépatique, HR : hasard ratio

(1): Avant la TH

(2): VIH1 ou 2 ou HTLV1 ou 2

Tableau 3: Analyse multivariée de la survie des patients, des greffons et de la durée de séjour en réanimation après transplantation hépatique

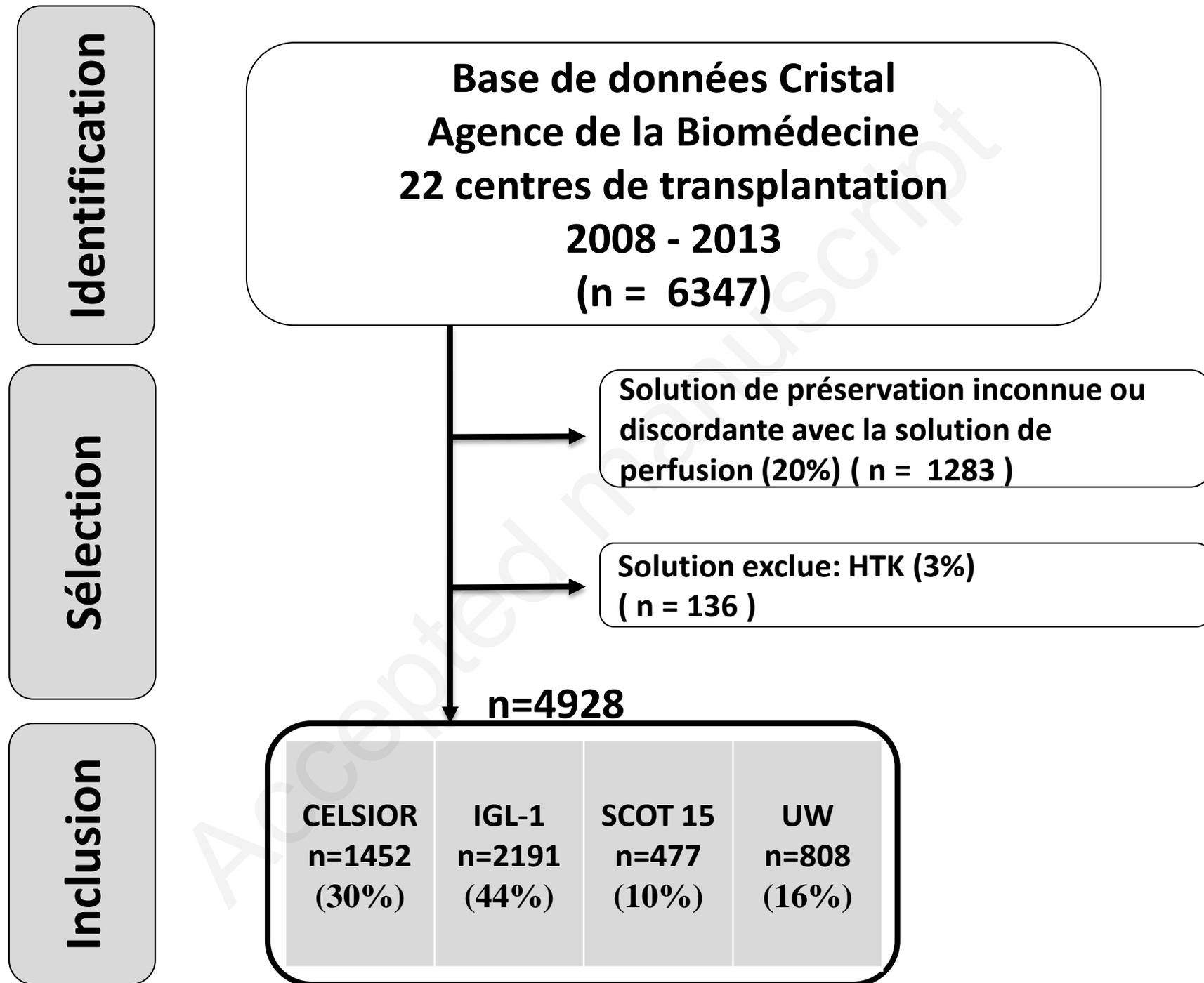
Variable	Survie des patients		Survie des greffons		Durée de séjour en réanimation	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p	Log durée: r ou moyenne ± erreur standard ou paramètre (erreur standard)	p
Solution de préservation		NS		NS		NS
<i>Caractéristiques des receveurs</i>						
Equipe de greffe	NS		NS		<i>Random effect, included but not estimated</i>	
Nombre de TH préalable	1.487 [1.224–1.805]	<0.001	1.317 [1.116–1.555]	0.002		NS
Age (année)	1.018 [1.011–1.025]	<0.001	1.009 [1.004–1.015]	0.002	–	–
SexeF/M	0.839 [0.708–0.994]	0.043	0.858 [0.746–0.988]	0.033		NS
Taille (cm)		NS	–	–	-0.0055 (0.0012)	<0.001
Score de MELD ⁽¹⁾		NS		NS	0.0073 (0.0018)	<0.001
Dialyse ⁽¹⁾	1.485 [1.163–1.897]	0.002	1.376 [1.107–1.710]	0.004		NS
Attente sur liste ⁽¹⁾		<0.001		0.019		<0.001
Domicile	0.606 [0.476–0.771]		0.754 [0.615–0.925]		-0.4247 (0.0581)	
Hospitalisation	0.799 [0.601–1.062]		0.854 [0.667–1.092]		-0.2778 (0.0612)	
Réanimation	1		1		0	
Hémorragie digestive ⁽¹⁾	–	–	–	–	0.1763 (0.0580)	0.015
Ventilation mécanique ⁽¹⁾	1.683 [1.294–2.189]	<0.001	1.574 [1.250–1.982]	<0.001	0.3075 (0.0689)	<0.001
Transplantation multiorgane	–	–	–	–	0.2436 (0.0689)	<0.001
Syndrome hépato-rénal ⁽¹⁾		NS		NS	0.1058 (0.05164)	NS
VHC anticorps-positif	1.221 [1.032–1.445]	0.021	1.380 [1.202–1.585]	<0.001	0.1789 (0.0357)	<0.001
VIH anticorps-positif	1.930 [1.360–2.738]	<0.001	1.637 [1.216–2.204]	0.002	–	–
Tumeur sur l'explant	1.321 [1.111–1.570]	0.002	–	–	-0.0799 (0.0347)	0.007
<i>Donor characteristics</i>						
Eurotransplant Donor Risk Index		NS	–	–	0.2402 (0.0473)	<0.001
Arrêt cardiaque temporaire récupéré	–	–		NS	-0.1062 (0.0348)	0.008

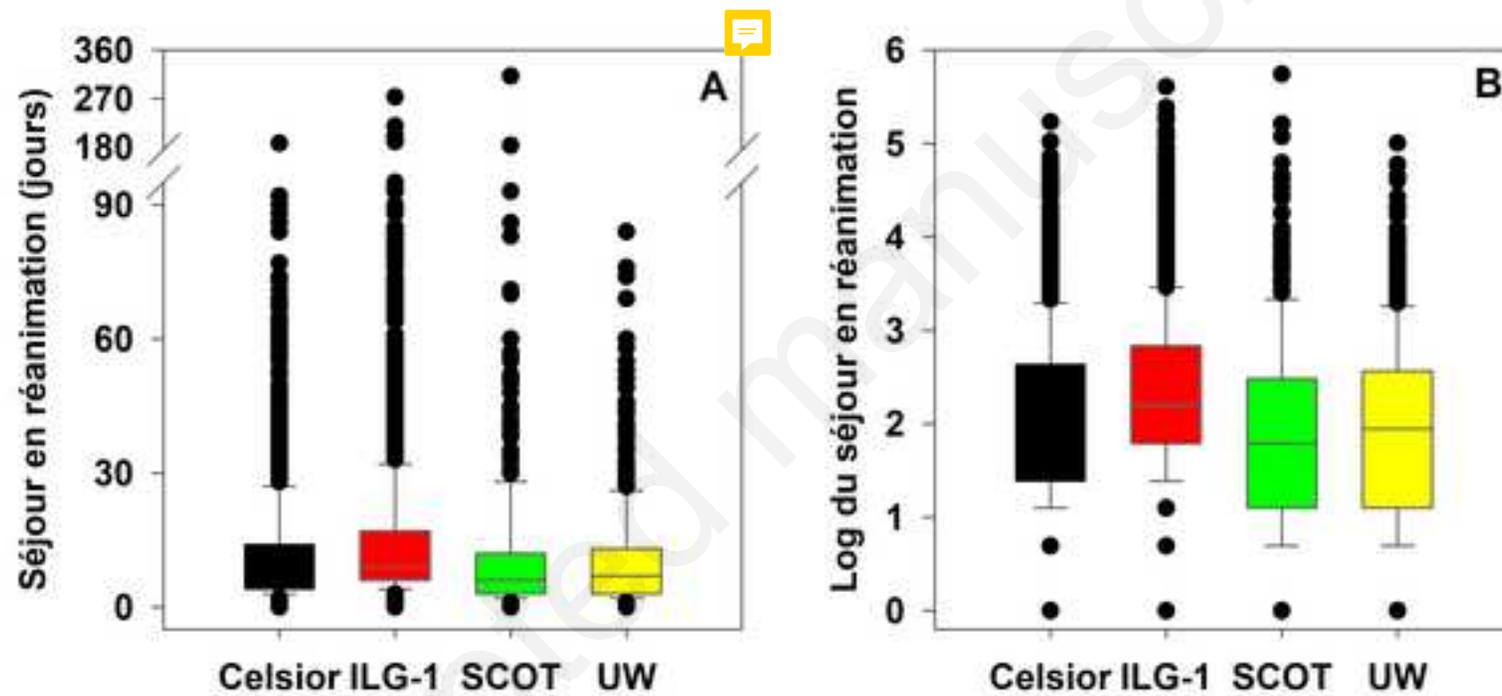
MELD : Model of End Stage Liver Disease, TH: Transplantation Hépatique, HR : hasard ratio (1): Avant la TH

(2): VIH1 ou 2 ou HTLV1 ou 2

NS: non significatif en analyse multivarée mais p<0.1 en analyse univarée

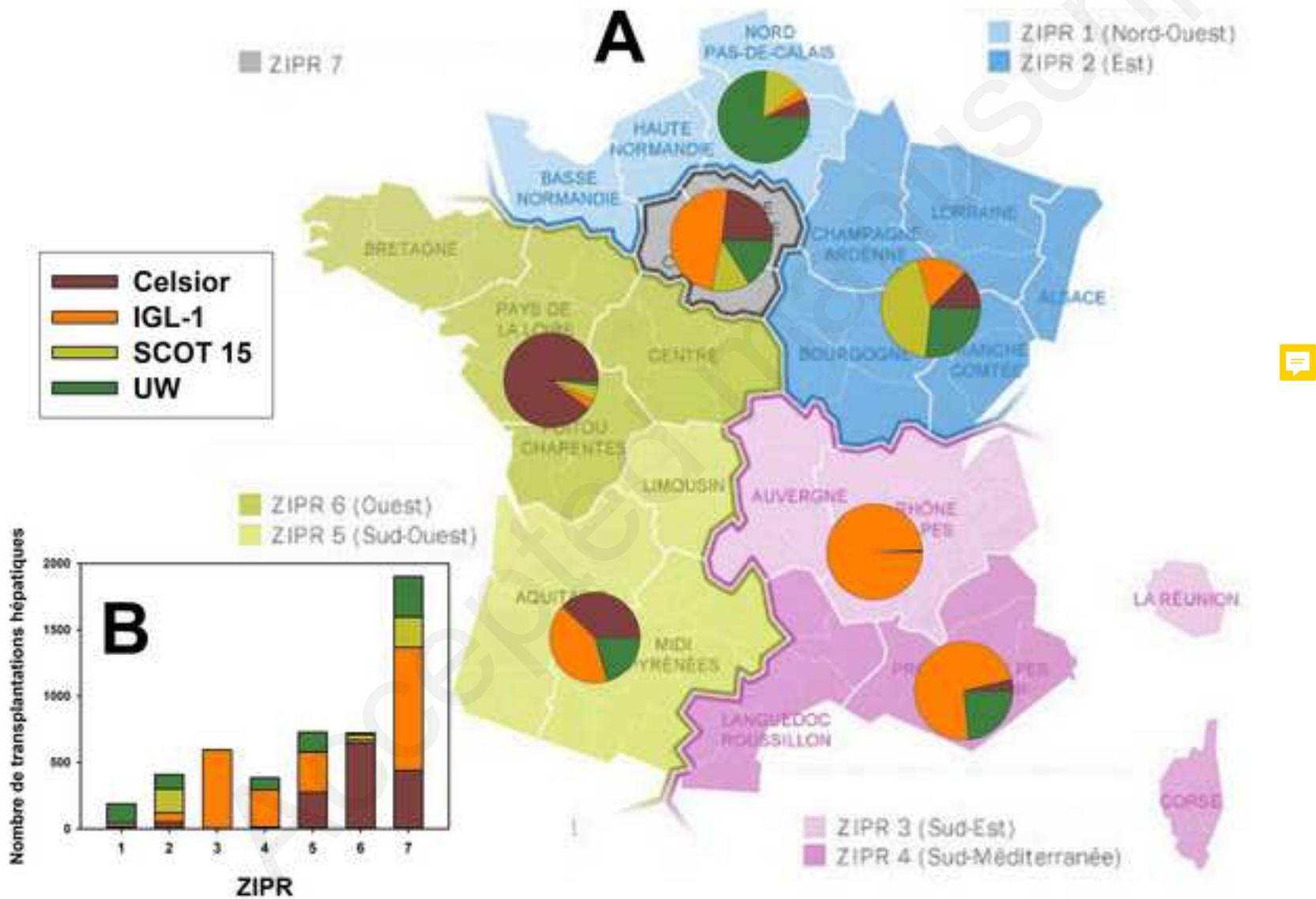
– : non calculé en raison de p>0.10 en analyse univarée





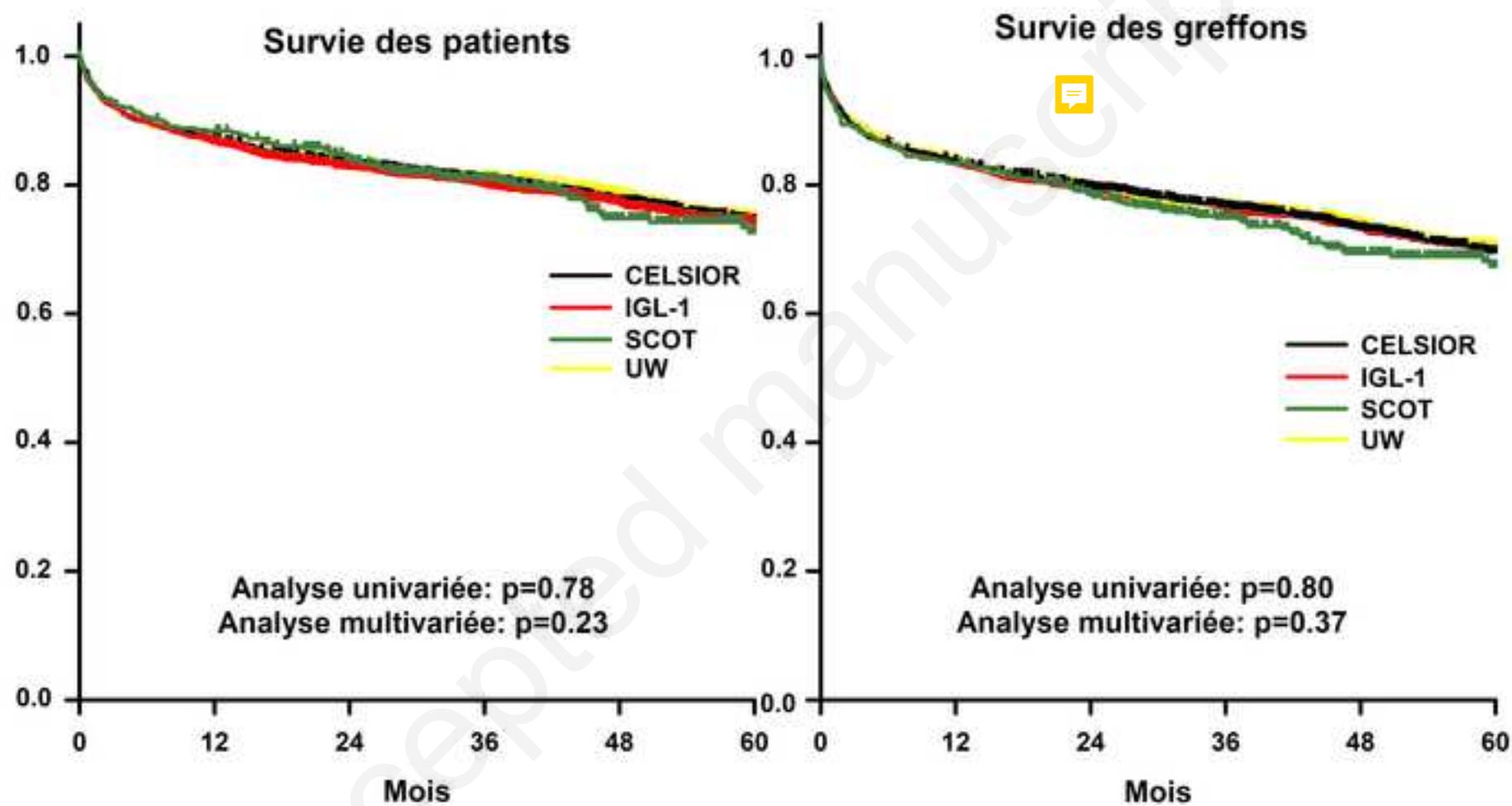
Figure

[Click here to download high resolution image](#)



Figure

[Click here to download high resolution image](#)



Influence de 4 solutions de préservation sur la durée de réanimation, la survie du greffon et du patient après transplantation hépatique

Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation

Titre courant

Solution de préservation en greffe de foie

Eric SAVIER¹, Raffaele BRUSTIA^{1,2}, Jean-Louis GOLMARD³, Olivier SCATTON¹ et collaborateurs

Collaborateurs

Alain MALLET², Daniel CHERQUI³, René ADAM³, Oriana CIACIO³, Gabriella PITTAU³, Boris TRECHOT³, Karim BOUDJEMA⁴, Pauline HOUSSEL-DEBRY⁴, Aude MERDIGNAC⁴, Michel RAYAR⁴, Olivier SOUBRANE⁵, Safi DOKMAK⁵, Federica DONDERO⁵, Ailton SEPULVEDA⁵, Philippe BACHELLIER⁶, Pietro-Francesco ADDEO⁶, François FAITOT⁶, Francis NAVARRO⁷, Astrid HERRERO⁷, Samir JABER⁸, Georges-Philippe PAGEAUX⁷, Jean-Christophe VAILLANT^{1,y}, Geraldine ROUSSEAU^{1,y}, Jean-Michel SIKSIK¹, Yves Patrice LE TREUT⁹, Emilie GREGOIRE⁹, Jean HARDWIGSEN⁹, Philippe COMPAGNON¹⁰, Chetana LIM¹⁰, Chady SALLOUM¹⁰, Mircea CHIRICA¹¹, Julio ABBA¹¹, Christian LETOUBLON¹¹, François-René PRUVOT¹², Emmanuel BOLESZLAWSKI¹², Ephrem SALAME¹³, Louise BARBIER¹³, Jean Yves MABRUT¹⁴, Kayvan MOHKAM¹⁴, Bertrand SUC¹⁵, Charlotte MAULAT¹⁵, Laurence CHICHE¹⁶, Christophe LAURENT¹⁶, Florence JEUNE¹⁷, Fabiano PERDIGAO¹⁷, Thong DAO¹⁸, Andréa MULLIRI¹⁸, Jean GUGENHEIM¹⁹, Olivier BOILOT²⁰, Emmanuel BUC²¹, Sophie BRANCHEREAU²², Christophe CHARDOT²³, Bruno HEYD²⁴.

Affiliations

¹Service de Chirurgie Digestive, Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation Hépatique, CHU Pitié Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France.

²Unité de Recherche BQR SSPC « Simplification des Soins des Patients Complexes » Université

de Picardie Jules Verne, 80080 Amiens, France

³Unités de Recherche Clinique (URC) cfx Pitié Salpêtrière (HUPSLCFX), CHU Pitié Salpêtrière, AP- HP, Faculté de médecine Sorbonne Université, 75013 Paris, France.

⁴Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, AP-HP, 94000 Villejuif, France.

⁵Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Digestive, CIC 1414, CHU de Rennes, 35033 Rennes Cedex 9, France,.

⁶Service de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique et Transplantation Hépatique, Hôpital Beaujon, AP-HP, 92110 Clichy, France.

⁷Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation , Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg, France.

⁸Unité de Transplantation Hépatique, Département de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique, CHU Saint-Eloi Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 5, France.

⁹Department of Critical Care Medicine and Anesthesiology (DAR B), Saint Eloi University Hospital and Montpellier School of Medicine Research Unit INSERM U1046, Montpellier, France.

¹⁰Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hopital de la Timone, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France.

¹¹Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, CHU Henri Mondor, GHHMAC, AP-HP, 94000 Créteil, France.

¹²Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital Albert-Michallon, 38043 Grenoble, France.

¹³Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital Claude Huriez, CHRU de Lille, 59000 Lille, France.

¹⁴Service de Chirurgie Digestive, Oncologique, Endocrinienne et Transplantation Hépatique, Unité hépatobiliaire et transplantation hépatique, Hôpital Trousseau, 37170, CHRU Tours, FHU SUPPORT, INSERM U1082, IRTOMIT, Poitiers, France.

¹⁵Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Groupement Hospitalier Nord, (Croix Rousse), 69317 Lyon Cedex 04, France.

¹⁶Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France.

¹⁷Service de Chirurgie Digestive et de Transplantation Hépatique, Groupe Hospitalier Pellegrin, 33076 Bordeaux, France.

¹⁸Service de chirurgie digestive. Transplantation hépatique, AP-HP, Sorbonne Universités UPMC Univ Paris 06, 75012 Paris, France.

¹⁹Service de Chirurgie Hépatobiliaire, CHU de Caen, 14033 Caen, France.

²⁰Service de Chirurgie Digestive, Centre de Transplantation Hépatique, CHU de Nice, Université de Nice Sophia Antipolis – Hôpital Archet 2, 06200 Nice, France.

²¹Service de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique, Hôpital Mère Enfant Edouard Herriot, 69677 Bron, France.

²²Service de Chirurgie Digestive, Université Clermont Auvergne, Inserm U1071, M2iSH, USC-INRA 2018, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1, France.

²³Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital Bicêtre, AP-HP, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France.

²⁴Service de Chirurgie Pédiatrique,, Hôpital Necker –Enfants Malades, AP-HP, Université Paris Descartes, 75743 Paris, France.

²⁵Service de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique, CHU Jean Minjot, 25030 Besançon, France.

Auteur correspondant

Eric SAVIER, M.D.
Service de Chirurgie Digestive et Transplantation Hépatique
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13
France
Tel: +33 (0) 1 42 17 56 17
Fax: +33 (0) 1 42 17 56 13
eric.savier@aphp.fr

Résumé (239/250 mots)

But de l'étude : Le but de l'étude était d'évaluer le rôle pronostique de 4 solutions de conservation en transplantation hépatique (TH).

Patients et méthode : il s'agit d'une étude rétrospective à partir de toutes les TH de tous les centres français (n=22) enregistrées dans la base de données prospective de l'Agence de la Biomédecine (Cristal) entre 2008 à 2013. Les solutions de préservation utilisées étaient : Celsior, IGL-1, SCOT 15 ou UW. Les critères d'exclusion étaient : solution inconnue ou inhomogène ou solution HTK (3%). Le critère principal de jugement était la survie des patients. Les critères secondaires étaient la survie des greffons et la durée de réanimation.

Résultats : Parmi 6347 TH réalisées, 4928 ont été incluses pour lesquelles la solution de préservation utilisée étaient Celsior (30%), IGL-1(44%), SCOT 15 (10%) et UW (16%). La survie des patients était de 86%, 80% et 74% à 1, 3 et 5 ans, respectivement, sans différence entre les 4 solutions (p=0.78). La survie des greffons était respectivement de 82%, 75% et 69% à 1, 3 et 5 ans, sans différence entre les 4 solutions (p=0.80). Le séjour en réanimation était différent selon la solution utilisée en analyse univariée (p<0.001), mais cet effet disparaissait en analyse multivariée en tenant compte du centre de greffe.

Conclusion : Le type de solution de conservation utilisée (Celsior, IGL-1, SCOT 15 ou UW) n'a pas d'influence sur la survie des patients ou des greffons après TH.

Mots clefs

Solution de préservation, humain, multicentrique, transplantation hépatique

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est considérée comme le meilleur traitement des défaillances hépatiques terminales aiguës ou chroniques ou de ses complications comme le carcinome hépatocellulaire (CHC)(1), avec des survies à 1 et 5 ans de 77-83% et 64-69%, respectivement, en Europe (2), et de 87-88% et 73-74%, respectivement, aux USA (d'après la figure Figure LI 55) (3). Cependant, le succès de la TH a accru le nombre de candidats. Malgré l'augmentation concomitante du nombre de donneurs, les données de l'Agence de la Biomédecine (ABM) révèlent une proportion de 2,4 candidats à la TH pour chaque greffon hépatique proposé (4)Le manque d'organe conduit ainsi à l'utilisation de greffons marginaux avec une risque de retard à la reprise de fonction hépatique du greffon (5,6). Si les caractéristiques du donneur ne peuvent être changées, il y a une place pour l'optimisation des conditions de préservation afin de réduire les lésions d'ischémie-reperfusion. Actuellement, de nombreux travaux font état des résultats des machines de perfusion pour y arriver (7-11). Cependant, ces techniques sont complexes, coûteuses et leurs indications n'ont pas été clairement définies.

De manière parallèle, la composition des solutions de conservation a évolué (Tableau supplémentaire 1). La solution de référence, développée il y a une trentaine d'années à l'Université de Wisconsin (Belzer UW®, Bridge to Life, Wandsworth, UK) a une concentration en potassium proche du milieu intra-cellulaire et de l'hydroxyethyl amidon comme agent oncotique. Des solutions plus récentes comme Celsior (CELSIOR®, Institut Georges Lopez, Lissieu, France), IGL-1 (IGL-1®, Institut Georges Lopez, Lissieu France), SCOT 15 (SCOT 15®, MacoPharma, Mouvaux, France) et HTK (Custodiol®, EUSA Pharma, Lyon, France) ont des compositions proches du milieu extra-cellulaire.

1
2
3
4 En France, le système de recensement des donneurs est assuré par un seul organisme d'Etat:
5
6 l'Agence de la Biomédecine (ABM). Chaque centre de prélèvement peut choisir une solution de
7
8 conservation indépendamment des équipes de transplantation. Le but de l'étude était donc
9
10 d'évaluer le rôle pronostique des différentes solutions de conservation sur la survie des
11
12 patients, la survie des greffons et la durée de séjour en réanimation parmi une grande cohorte
13
14 nationale et homogène de patients transplantés hépatiques.
15
16
17
18
19
20

21 **Patients et Méthode**

22 **Type d'étude**

23
24
25 Etude observationnelle nationale, multicentrique, rétrospective à partir de la base de données
26
27 du registre CRISTAL de l'ABM mise à jour de manière prospective. La présentation de cette
28
29 étude de cohorte est conforme aux recommandations STROBE (12).
30
31
32
33
34
35

36 **Objectifs**

37
38 L'objectif primaire était la survie des patients selon les différentes solutions de conservation.
39
40 Les objectifs secondaires étaient la survie des greffons et la durée de séjour en réanimation.
41
42
43
44

45 **Mise en place de l'étude**

46
47 L'étude a été approuvée en 2016 par le comité d'éthique de l'ABM et était conforme aux
48
49 recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki de 1975. Le promoteur de l'étude est
50
51 l'ABM qui a également attribué une dotation pour sa réalisation. L'étude était basée sur
52
53 l'activité française de TH de 2008 à 2013, avec un suivi d'au moins 3 ans. Tous les centres de
54
55 greffe hépatiques (n=22) étaient éligibles et ont participé à l'étude. Les données des donneurs
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 et receveurs étaient systématiquement et prospectivement colligées et enregistrées CRISTAL,
5
6
7 qui est une base de données sécurisée en ligne, approuvée par la Commission Nationale de
8
9
10 l'Informatique et de Libertés (Délibération n°96-025 du 19 mars 1996).

11 12 13 **Participants**

14
15
16 Toutes les TH consécutives réalisées en France entre 1/1/2008 et le 31/12/2013 étaient
17
18 éligibles et ont été incluses. Cependant, certaines TH ont été exclues pour les raisons
19
20
21 suivantes (Fig. 1):

- 22
23 • Différence entre la solution de préservation utilisée pendant le prélèvement et
24
25 celle utilisée pour rincer le greffon sur backtable
- 26
27 • Solution de préservation non documentée
- 28
29 • Solution HTK en raison du faible effectif de cette catégorie (n=136/6347, 3%)
30
31
32

33 34 35 **Variables, sources des données, mesures**

36
37
38 Les données cliniques et biologiques étaient systématiquement enregistrées dans CRISTAL au
39
40 moment de l'inscription sur liste d'attente de transplantation et après la greffe avec mise à jour
41
42 des données préopératoires. Le suivi était réalisé au moins 1 fois par an. Un consentement écrit
43
44 d'accès aux données anonymisées a été fourni par chaque responsable de greffe hépatique de
45
46 chaque centre avant l'extraction des données. Chaque coordination de chaque centre était
47
48 contactée par téléphone ou courriel pour compléter les données manquantes, permettant
49
50
51 d'obtenir une exhaustivité de 92% pour les items du receveur et de 99% pour ceux du donneur
52
53
54
55
56 (Tableau supplémentaire 2).

1
2
3
4 Le critère de jugement principal était la survie des patients, calculée à partir de l'événement d'intérêt
5
6 (décès du patient), indépendamment de la cause de ce dernier, pendant la période d'observation
7
8 (suivi) après la transplantation hépatique.
9

10 Parmi les critères de jugement secondaires, la survie du greffon était calculée à partir de l'événement
11
12 d'intérêt (perte du greffon, définie par la retransplantation ou le décès du patient), indépendamment
13
14 de la cause de ce dernier, pendant la période d'observation (suivi) après la transplantation hépatique.
15

16 La durée de séjour de réanimation était la différence calculée entre la date de sortie de réanimation et
17
18 la date de la transplantation hépatique.
19
20
21

22 23 24 25 26 **Biais**

27
28 Les biais possibles de l'étude ont été isolés afin de les minimiser
29

- 30 • Eventail de données : parmi les différentes solutions analysées, nous avons exclu celles
31
32 qui représentaient moins de 5% des données afin d'éviter un groupe sous-représenté.
33
34
- 35 • Support financier : cette étude était sponsorisée par le gouvernement sous l'égide de
36
37 l'ABM. Aucun support par des compagnies industrielles n'était autorisé.
38
39
- 40 • Donnée manquante : chaque centre était contacté par téléphone ou courriel de manière
41
42 répétée si ses données étaient manquantes. Les items ayant plus de 10% de données
43
44 manquantes étaient exclus. De plus, aucune méthode statistique de type imputation
45
46 stochastique n'a été considérée pour cette étude, en cas de données manquantes.
47
48
- 49 • Analyse statistique : Un « effet centre » a été inclus dans le modèle statistique.
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
- Perdus de vue : toutes les patients étaient inclus, y compris les perdus de vues. La mise à jour obligatoire de chaque centre de déclarer le suivi de ses patients a contribué à minimiser ce biais.
 - Autres biais : la distribution des solutions de préservation sur le territoire français était dépendant du choix de chaque centre de prélèvement et donnait une image de la répartition du marché commercial (Fig. 2). Ce biais a été minimisé par la prise en compte de l'effet centre. Treize TH à partir de Donneur Décédé après Arrêt Circulatoire (DDAC) de type 2 et décrit ailleurs ont été inclus (13). Cependant, l'influence statistique de ce groupe de TH (0.3%) a été considérée comme négligeable. Les DDAC de type 3 n'était pas autorisée en France au moment de l'étude.

Analyses statistiques

31
32
33
34
35
36
37
38

Les statistiques descriptives ont été réalisées par des moyennes \pm déviation standard pour les variables quantitatives et des effectifs (pourcentages) pour les variables qualitatives.

39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Pour la survie des patients et la survie des greffons, l'analyse statistique est basée sur la méthodologie des courbes de survie : pour la survie des patients, l'évènement considéré est le décès du patient. Pour la survie des greffons, l'évènement est la retransplantation pour la première greffe ou le décès. Les courbes de survie sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse des facteurs pronostiques est d'abord effectuée en analyse univariée par des modèles de Cox univariés, puis dans un second temps les variables significatives au seuil de 10% ont été incluses dans une régression pas-à-pas ascendante. Les variables retenues dans le modèle multivarié final sont celles qui ont un degré de signification inférieur à 5% par le test de

1
2
3
4 Wald, à part le liquide de conservation, qui a été « forcé » à rester dans le modèle, puisque
5
6 étant la variable d'intérêt.

7
8
9 La durée d'hospitalisation en réanimation a été étudiée après une transformation en
10
11 logarithme népérien pour normaliser sa distribution (Fig. supplémentaire 1). Les durées de
12
13 réanimation supérieures à 365 jours ont été exclues (n=2). Pour l'étape univariée, la relation
14
15 entre la log-durée et les variables quantitatives ont été testées par le test du coefficient de
16
17 corrélation des rangs de Spearman (la transformation en log ne modifie pas ces résultats) et les
18
19 variables qualitatives ont été testées par des ANOVAs. Les variables significatives au seuil de
20
21 10% ont été incluses dans un modèle linéaire multiple estimé par une méthode pas-à-pas
22
23 descendante. Les variables avec un degré de signification inférieur à 5% ont été conservées
24
25 dans le modèle final. Les liquides de conservation ont été comparés deux à deux par des tests
26
27 de Tukey.

28
29 Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel SAS V9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)
30
31 et les figures avec le logiciel SigmaStat version 12.0 (Systat Software Inc., Erkrath, Germany).
32
33
34

35 36 37 38 39 40 41 **Résultats**

42
43
44 Parmi 6347 TH réalisés en France entre 2008 et 2013, 4928 (77.6%) remplissaient les critères
45
46 d'inclusion et formaient la cohorte de l'étude (Fig. 1), avec un suivi de 41.1 ± 26.6 mois (suivi
47
48 médian : 39.4). Les caractéristiques descriptives sont reportées dans le tableau supplémentaire
49
50 2, avec la durée de réanimation brute et logarithmique, les pertes précoces de greffon à 7 et 30
51
52 jours postopératoires. En analyse univariée, tous les paramètres considérés influençaient la
53
54 survie des patients ou la survie des greffons ou la durée de réanimation à l'exception du poids
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 du receveur, le groupe sanguin, la présence d'anticorps anti Epstein Barr virus, anti HBc, anti
5
6
7 toxoplasmose et la taille du donneur (Tableau 1).
8
9

10 **Critère de jugement principal : survie du patient**

11
12 Les taux de survie étaient respectivement de 86%, 80% et 74% à 1, 3 and 5 ans. Comme indiqué
13
14 dans la Figure 3, il n'y avait pas de différence de survie après TH selon la solution de
15
16 préservation ($p=0.78$) (Tableau 1). En analyse multivariée, les facteurs indépendants de
17
18 mortalité étaient la retransplantation, l'âge, le sexe du receveur, la dialyse et la ventilation
19
20 mécanique avant la TH, la présence d'anticorps anti-hépatite C ou anti-Virus de
21
22 l'Immunodéficience Humaine et la présence d'un cancer sur l'explant (Tableau 2).
23
24
25
26
27
28

29 **Critères de jugement secondaires: survie greffon**

30
31 Les taux de survie du greffon étaient respectivement de 82%, 75% and 69% à 1, 3 et 5 ans,
32
33 respectivement. Comme indiqué sur la Figure 3, il n'y avait pas de différence selon la solution
34
35 de préservation ($p=0.80$) (Tableau 1). En analyse multivariée, les facteurs indépendants
36
37 prédictifs de perte de greffon après TH étaient les même que ceux de la survie patient, à
38
39 l'exception de la présence d'un cancer sur l'explant (Tableau 2).
40
41
42
43
44
45

46 **Objectif secondaire : durée de réanimation**

47
48 Les durées logarithmiques de réanimation allaient suivant la solution de $1,886 \pm 1,046$ à $2,304 \pm$
49
50 $0,908$ (Tableau supplémentaire 2) (Fig. supplémentaire 1) ($p<0.001$) et suivant chaque équipe
51
52 de $1,057 \pm 0,780$ à $2,768 \pm 0,878$ (Fig. 4) ($p<0.001$). En analyse multivariée les facteurs prédictifs
53
54 d'une réanimation prolongée étaient le score de MELD (Model of End Stage Liver Disease), le statut
55
56 du patient durant l'attente (domicile, hospitalisation, réanimation), une hémorragie digestive
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 ou la ventilation mécanique avant la TH, une greffe combinée (foie-rein, cœur-foie, poumon-
5
6
7 foie), une sérologie VHC positive et l'Euro-Transplant Donor Risk Index (ET-DRI) (Tableau 2).
8
9
10 Inversement, la taille du receveur, la présence d'un cancer sur l'explant et un arrêt cardiaque
11
12 temporaire du donneur avant le prélèvement étaient associés à un séjour plus court en
13
14 réanimation (Tableau 2). La durée d'ischémie froide (IF) diminuait la durée de réanimation en
15
16 analyse univariée (Tableau 1) mais, en analyse multivariée cet effet disparaissait.
17
18
19 Le type de solution de préservation était significativement associé à la durée de réanimation en
20
21 analyse univariée (Fig. supplémentaire 1) (Tableau 1), mais le centre de transplantation
22
23 également (Fig. 2 et 4) (Tableau 1). Aussi, en analyse multivariée l'effet du centre masquait
24
25 l'effet solution (Tableau 2).
26
27
28
29
30

31 **Discussion**

32
33
34 Des études préliminaires sur les solutions de conservation ont mis en évidence des avantages
35
36 théoriques pour chacune d'elle : ainsi Celsior et HTK ne comportent pas de macromolécules, ce
37
38 qui leur confère une faible viscosité et un bénéfice théorique de meilleure performance pour la
39
40 perfusion des artérioles canaux biliaires (14,15).
41
42
43

44
45 Inversement IGL-1 et SCOT 15 comportent du polyéthylène glycol (PEG) dans leur composition
46
47 (PEG 35kDa 1g/L pour IGL-1, PEG 20kDa 15g/L pour SCOT 15), avec un rôle potentiel
48
49 d'amélioration de la microcirculation au moment de la reperfusion (16), de meilleure
50
51 préservation des foies stéatosiques (17), de diminution des taux postopératoires en cytokines
52
53 (18) et d'amélioration des résultats à long terme sans immunosuppression (19,20).
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 D'un autre côté, les données de la littérature sur les résultats des solutions de préservation sont
5
6
7 divergents. La méta-analyse de 16 essais prospectifs randomisés (21) incluant 1619 greffons
8
9
10 hépatiques ne montraient aucune différence entre HTK, UW ou Celsior. Une analyse récente du
11
12 European Liver Transplant Registry (ELTR) à propos de 42 869 TH réalisées entre 2003 et 2012
13
14 identifiait HTK, parmi d'autres variables, comme un facteur de risque indépendant de perte de
15
16 greffon. (2). Ces résultats ont soulevé un débat en raison de l'hétérogénéité des expériences et
17
18 des résultats entre les différents centres Européens (22,23).
19
20
21

22 Cette étude de cohorte à large effectif n'a pas montré de différence entre les 4 solutions de
23
24 préservation en termes de survie des patients ou des greffons (Fig. 3) à 1, 3 et 5 ans après TH,
25
26 en concordance avec les résultats de l'European Liver Transplant Registry (2). En revanche, la
27
28 survie des patients étaient comparables à celle du registre américain (3) et légèrement
29
30 supérieure à celle du registre Européen (2).
31
32
33

34 A côté des critères robustes comme la durée de survie du patient et du greffon, nous avons
35
36 analysé également la durée de réanimation. Ce critère en plus d'être un reflet indirect de la
37
38 reprise de fonction du greffon, offre également des informations sur l'impact médico-
39
40 économique de la greffe hépatique (24)
41
42
43

44 En revanche ce paramètre semi-quantitatif, peut être influencée par des critères non-objectifs
45
46 et en particulier l'hospitalisation post-réanimation (transfert en lits d'hospitalisation standard
47
48 *versus* lits orientés soins intensifs, non disponibilité temporaire de lits, habitudes de
49
50 réhabilitation plus ou moins rapide, ...etc). De manière plus importante, les complications
51
52 postopératoires peuvent augmenter la durée de réanimation de plusieurs semaines voire
53
54 plusieurs mois, comme en témoigne les écart-types que nous avons observés dans cette étude
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 (Tableau supplémentaire 2)(Figure supplémentaire 1A). L'utilisation de la transformation
5
6 logarithmique nous a permis une interprétation plus fiable de nos observations (Fig.
7
8 supplémentaire 1B). En analyse univariée, la durée de réanimation était influencée par le
9
10 liquide de préservation et par le centre de greffe (Tableau 1). Une difficulté statistique était de
11
12 savoir si l'effet centre et l'effet liquide étaient confondus. Dans un modèle statistique qui
13
14 n'incluait pas l'effet centre, l'effet liquide était prédictif de la durée de réanimation en analyse
15
16 multivariée ($p < 0.001$), avec la plus courte durée pour le SCOT 15. Pour expliquer ce résultat,
17
18 une hypothèse cohérente était la diminution des médiateurs pro-inflammatoires ou cytokines
19
20 après la reperfusion avec le SCOT 15 (18). Cependant, la distribution inhomogène des solutions
21
22 de préservation parmi les 7 inter-régions françaises (Fig. 2) introduisait un biais statistique.
23
24 Nous avons donc introduit la variable « effet centre » dans le modèle statistique, ce qui a fait
25
26 disparaître ou a masqué l'effet solution. Comme illustré dans la figure 4, la durée de
27
28 réanimation observée était propre à chaque centre pour des raisons logistiques et
29
30 d'organisation. Au sein de chaque centre et entre l'ensemble des centres, la distribution des
31
32 solutions était inhomogène, pour des raisons de territoires commerciaux. En l'état, la variable
33
34 « solution » était indissociable de la variable « centre ». Si la répartition de chaque solution
35
36 avait été homogène au sein de chaque équipe, alors l'analyse multivariée aurait probablement
37
38 pu différencier le poids de la variable « centre » et celui de la variable « solution ».
39
40 Parmi les autres facteurs qui influençaient la durée de réanimation, nous en avons observés 4
41
42 qui méritent un commentaire. Premièrement, l'arrêt cardiaque récupéré du donneur diminuait
43
44 la durée de réanimation. Cette observation suggérait un effet de pré-conditionnement, bien
45
46 qu'il soit largement débattu (25). Par ailleurs, nos résultats allaient dans le sens d'autres
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 observations qui suggéraient que l'arrêt cardiaque chez le donneur n'est pas une contre-
5
6 indication au prélèvement de foie (26). Deuxièmement une durée plus courte de réanimation
7
8 était liée à la présence d'un cancer sur l'explant. Une explication vraisemblable était la moindre
9
10 gravité de la fonction hépatique de ces patients en attente de TH, comme en témoignait le
11
12 score de MELD (MELD avec tumeur sur l'explant : 15.2 ± 8.5 (n=1611) vs MELD sans tumeur sur
13
14 l'explant 23.5 ± 10.9 (n=3070), $p < 0.001$). Troisièmement, il était surprenant de constater que la
15
16 durée d'ischémie froide (IF) était associée à une diminution de la durée de réanimation
17
18 (Tableau 1). Deux explications pouvaient être avancées : 1) les TH dont les durées d'IF étaient >
19
20 480 min. avaient un score MELD significativement inférieur à celles qui avaient une durée d'IF <
21
22 480 min (MELD 19.9 ± 10.6 vs. 21.1 ± 11.2 , respectivement, n=2595 et 2331, $p < 0.001$) ; 2)
23
24 l'influence des foies partagés (split : n=267, 4.7%) pour lesquels la durée d'IF était de $587.5 \pm$
25
26 153.3 min. contre 478.0 ± 136.9 min. pour les foies entiers. Or, les split concernaient des
27
28 donneurs plus jeunes (split : 28.4 ± 12.8 ans vs. 53.8 ± 18.0 ans) pour des receveurs dont la
29
30 fonction hépatique était moins altérée (MELD des split : 14.4 ± 7.3 vs. 20.9 ± 11.0). Ceci
31
32 explique pourquoi l'effet IF disparaissait en analyse multivariée. Quatrièmement, il est
33
34 intéressant de noter que le VHC était un facteur d'augmentation de la durée de réanimation
35
36 (Table 2) et que durant la période de l'étude, les traitements anti-VHC n'étaient pas
37
38 disponibles.

39
40 En dépit de la taille de la cohorte, cette étude rétrospective a des limites qui ne permettent pas
41
42 d'écartier formellement des biais. Certains paramètres importants en TH n'ont pas été pris en
43
44 compte, comme par exemple la variable stéatose, car non reportée dans 56,2% des cas ou bien
45
46 parce que le compte rendu d'anatomie pathologique n'était pas suffisamment informatif
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 (27,28). Egalement, parce que les données biologiques postopératoires n'étaient pas
5
6
7 enregistrées dans la base de données, nous n'avons pas pu calculer les critères classiques de
8
9
10 dysfonctionnement précoces (5,29). Cependant, à partir des données biologiques
11
12 préopératoires, nous avons inclus dans notre analyse l'ET-DRI et avons observés qu'il était
13
14 associé à une augmentation de la durée de réanimation, et cet effet était plus important que
15
16
17 celui du MELD (Tableau 2). En revanche, l'ET-DRI n'influçait pas la survie des patients ni des
18
19 greffons, contrairement à la publication originale de Braat et coll. (30).
20
21

22 23 **Conclusion**

24
25
26 Cette étude de registre portant sur près de 5000 TH réalisées en France pendant 6 années
27
28 consécutives comparait les résultats des TH en fonction de la solution de préservation utilisée
29
30 (Celsior, IGL-1, SCOT 15, UW). Parmi les 4 solutions, il n'a pas été observé de différence en
31
32 termes de survie des patients ou des greffons. La durée de réanimation était influencée par
33
34 l'effet liquide mais également par l'effet centre, les deux étant indissociables, ne permettant
35
36 pas de conclure à l'équivalence des solutions. Des méthodes plus précises doivent être utilisées
37
38 pour comparer les effets des solutions sur les lésions d'ischémie-reperfusion en TH.
39
40
41
42
43
44

45 **Légendes des figures**

46 47 **Figure 1: diagramme décrivant la sélection des transplantations hépatiques**

48
49 A partir de toutes les greffes hépatiques réalisées en France entre 2008 et 2013, 4928 ont été
50
51 incluses dans le modèle statistique afin de comparer la survie des patients, des greffons et la
52
53 durée de réanimation.
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4 **Figure 2: Nombre de transplantation et distribution des solutions de conservation parmi les 7**
5 **inter-régions françaises**
6
7

8
9 Panneau A: proportion des solutions de préservation dans chacune des 7 inter-régions
10 françaises (ZIPR: Zone Interrégionale de Prélèvement et de Répartition). Panneau B: nombre de
11 transplantations hépatiques stratifiées par solution de conservation et selon les 7 ZIPR.
12
13
14
15
16

17 **Figure 3: Survie des patients et des greffons**
18

19 La survie des patients ou des greffons après transplantation hépatique n'était pas modifiée par
20 la solution de préservation utilisée en analyse uni- ou multivariée. Survie à 5 ans des patients :
21
22 Celsior: 0.74 ± 0.013 ; IGL-1: 0.74 ± 0.011 ; SCOT 15: 0.74 ± 0.024 ; UW: 0.75 ± 0.017 (Celsior:
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
n=1385; IGL-1: n=2077; SCOT 15: n=449; UW: n=767). Survie à 5 ans des greffons : Celsior: 0.69
± 0.014 ; IGL-1: 0.69 ± 0.11 ; SCOT 15: 0.67 ± 0.025 ; UW: 0.69 ± 0.017 (Celsior: n=1452; IGL-1:
n=2191; SCOT 15: n=477; UW: n=808).

66 **Figure 4 : Durée de réanimation selon l'équipe**
67

68 Représentation de la durée de réanimation ($5,228 \pm 14,066$ jours à $24,336 \pm 30,939$ jours)
69 transformée en logarithme népérien ($1,057 \pm 0,780$ à $2,768 \pm 0,878$)($p < 0.001$), ainsi que de la
70 proportion des solutions de préservation utilisée, en fonction des 22 équipes participantes.
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

101 **Figure supplémentaire 1 : Durée de séjour en réanimation selon la solution de préservation**
102

103 Panneau A : Après transplantation hépatique, la durée de séjour en réanimation est décrite en
104 fonction de la solution de préservation. Histogrammes et points indiquent médiane, 25th-75th
105 percentiles, 10th-90th percentiles, valeurs minimales et maximales. Panneau B : Représentation
106 après transformation des valeurs en logarithme népérien.
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165

References

1. Yang JD, Larson JJ, Watt KD et al. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15: 767-775.
2. Adam R, Delvart V, Karam V et al. Compared efficacy of preservation solutions in liver transplantation: a long-term graft outcome study from the European Liver Transplant Registry. *Am J Transplant* 2015;15: 395-406.
3. Kim WR, Lake JR, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant* 2018;18 Suppl 1: 172-253.
4. Rapport de l'Agence de la biomédecine . 2016. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
5. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16: 943-949.
6. Durand F, Renz JF, Alkofer B et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14: 1694-1707.
7. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D et al. Preliminary single-center Canadian experience of human normothermic ex vivo liver perfusion: Results of a clinical trial. *Am J Transplant* 2017;17: 1071-1080.
8. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: A phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant* 2016;16: 1779-1787.

- 1
2
3
4 9. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using
5 steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American
6 results. *Liver Transpl* 2016;22: 1501-1508.
7
8
9
- 10
11 10. Hoyer DP, Mathe Z, Gallinat A et al. Controlled oxygenated rewarming of cold stored
12 livers prior to transplantation: First clinical application of a new concept.
13 *Transplantation* 2016;100: 147-152.
14
15
16
- 17
18 11. van Rijn RR, Karimian N, Matton APM et al. Dual hypothermic oxygenated machine
19 perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg* 2017;104: 907-
20 917.
21
22
23
- 24
25 12. von Elm E., Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The
26 Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)
27 statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370: 1453-1457.
28
29
30
- 31
32 13. Savier E, Dondero F, Vibert E et al. First experience of liver transplantation with type 2
33 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl* 2015;21: 631-643.
34
35
36
- 37
38 14. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type
39 biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010;23: 14-22.
40
41
42
- 43
44 15. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM et al. Comparison of histidine-tryptophan-
45 ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in extended criteria liver
46 donors. *Liver Transpl* 2008;14: 365-373.
47
48
49
- 50
51 16. Franco-Gou R, Mosbah IB, Serafin A, Abdennebi HB, Rosello-Catafau J, Peralta C. New
52 preservation strategies for preventing liver grafts against cold ischemia reperfusion
53 injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22: 1120-1126.
54
55
56
- 57
58 17. Ben M, I, Rosello-Catafau J, Franco-Gou R et al. Preservation of steatotic livers in IGL-1
59 solution. *Liver Transpl* 2006;12: 1215-1223.
60
61
62
63
64
65

- 1
2
3
4 18. Brisson H, Arbelot C, Monsel A et al. Impact of graft preservation solutions for liver
5 transplantation on early cytokine release and postoperative organ dysfunctions. A pilot
6 study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017;41: 564-574.
7
8
9
- 10
11 19. Thuillier R, Renard C, Rogel-Gaillard C et al. Effect of polyethylene glycol-based
12 preservation solutions on graft injury in experimental kidney transplantation. *Br J Surg*
13 2010.
14
15
16
- 17
18 20. Thuillier R, Giraud S, Favreau F et al. Improving long-term outcome in allograft
19 transplantation: role of ionic composition and polyethylene glycol. *Transplantation*
20 2011;91: 605-614.
21
22
23
- 24
25 21. O'Callaghan JM, Morgan RD, Knight SR, Morris PJ. The effect of preservation solutions
26 for storage of liver allografts on transplant outcomes: a systematic review and meta-
27 analysis. *Ann Surg* 2014;260: 46-55.
28
29
- 30
31 22. Nashan B, Spetzler V, Schemmer P, Kirste G, Rahmel A. Regarding "Compared efficacy of
32 preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from
33 the European Liver Transplant Registry". *Am J Transplant* 2015;15: 3272-3273.
34
35
36
- 37
38 23. Adam R, Delvart V, Karam V. Reply to letter regarding "Compared efficacy of
39 preservation solutions in liver transplantation: A long-term graft outcome study from
40 the European Liver Transplant Registry". *Am J Transplant* 2015;15: 3274-3275.
41
42
43
- 44
45 24. Rana A, Witte ED, Halazun KJ et al. Liver transplant length of stay (LOS) index: A novel
46 predictive score for hospital length of stay following liver transplantation. *Clin*
47 *Transplant* 2017;31.
48
49
- 50
51 25. Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Ischaemic preconditioning for liver
52 transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006315.
53
54
55
- 56
57 26. Levesque E, Hoti E, Khalfallah M et al. Impact of reversible cardiac arrest in the brain-
58 dead organ donor on the outcome of adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:
59 1159-1166.
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

27. Holowko W, Mazurkiewicz M, Grat M et al. Reliability of frozen section in the assessment of allograft steatosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2014;46: 2755-2757.

28. D'Alessandro E, Calabrese F, Gringeri E, Valente M. Frozen-section diagnosis in donor livers: error rate estimation of steatosis degree. *Transplant Proc* 2010;42: 2226-2228.

29. Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G, Ferraz-Neto BH. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. *Einstein (Sao Paulo)* 2013;11: 23-31.

30. Braat AE, Blok JJ, Putter H et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012;12: 2789-2796.

Tableau 1

Tableau 1: Analyse univariée de la survie des patients, des greffons et de la durée de séjour en réanimation après transplantation hépatique

Variable	Survie des patient		Survie des greffons		Durée de séjour	
	HR [95% CI]	<i>p</i>	HR [95% CI]	<i>p</i>	Log durée: <i>r</i> ou moyenne ± erreur standard ou paramètre (erreur standard)	<i>p</i>
Solution de préservation		0.78		0.80		<0.001
IGL-1	1.083 [0.916–1.279]		1.016 [0.878–1.175]		2.3045 ± 0.0202	
Celsior	1.042 [0.873–1.242]		0.984 [0.844–1.148]		2.0924 ± 0.0251	
Scot 15	1.092 [0.861–1.384]		1.080 [0.880–1.325]		1.8858 ± 0.0439	
UW	1		1		1.9723 ± 0.0340	
<i>Caractéristiques des receveurs</i>						
Equipe de greffe		<0.001		0.006		<0.001
Nombre de TH préalable	1.593 [1.394–1.819]	<0.001	1.513 [1.341–1.707]	<0.001	0.09	<0.001
Age (année)	1.015 [1.010–1.020]	<0.001	1.006 [1.002–1.011]	0.004	-0.01	0.36
Sexe F/M	0.811 [0.709–0.928]	0.0023	0.857 [0.762–0.963]	0.010	0.1057 (0.0304)	<0.001
Poids (kg)	1.002 [0.999–1.006]	0.22	1.000 [0.997–1.003]	0.98	-0.02	0.21
Taille (cm)	1.004 [1.000–1.009]	0.0547	1.004 [1.000–1.008]	0.063	-0.06	<0.001
Score de MELD ⁽¹⁾	1.017 [1.011–1.022]	<0.001	1.012 [1.007–1.017]	<0.001	0.25	<0.001
Dialyse ⁽¹⁾	2.056 [1.726–2.448]	<0.001	1.778 [1.512–2.090]	<0.001	0.5427 (0.0503)	<0.001
Foie entier (non partagé)	1.202 [0.910–1.588]	0.19	1.027 [0.818–1.290]	0.81	-0.1236 (0.0610)	0.043
Urgence (régionale ou nationale)	1.584 [1.322–1.897]	<0.001	1.454 [1.233–1.713]	<0.001	0.5560 (0.0474)	<0.001
Attente sur liste ⁽¹⁾		<0.001		<0.001		<0.001
Domicile	0.484 [0.423–0.553]		0.565 [0.501–0.637]		-0.7295 (0.0335)	
Hospitalisation	0.564 [0.463–0.687]		0.608 [0.509–0.726]		-0.3908 (0.0464)	
Réanimation	1		1		0	
Hémorragie digestive ⁽¹⁾	1.060 [0.827–1.358]	0.64	1.060 [0.827–1.358]	0.64	0.3518 (0.0550)	<0.001
Hydrothorax ⁽¹⁾	1.086 [0.827–1.426]	0.55	1.086 [0.827–1.426]	0.55	0.3466 (0.0609)	<0.001
Hypertension artérielle pulmonaire ⁽¹⁾	1.254 [0.913–1.721]	0.16	1.126 [0.842–1.507]	0.42	0.1815 (0.0809)	0.025
Infection d'ascite ⁽¹⁾	1.116 [0.893–1.394]	0.33	1.031 [0.843–1.260]	0.76	0.2928 (0.0522)	<0.001
Ventilation mécanique ⁽¹⁾	2.404 [2.051–2.819]	<0.001	2.033 [1.757–2.352]	<0.001	0.7102 (0.0444)	<0.001
Transplantation multiorgane	1.245 [0.979–1.583]	0.074	1.057 [0.842–1.328]	0.63	0.2581 (0.0635)	<0.001
Pneumopathie ⁽¹⁾	1.598 [1.260–2.025]	<0.001	1.378 [1.106–1.717]	0.005	0.3539 (0.0647)	<0.001
Cross-match positif	0.994 [0.717–1.378]	0.97	1.084 [0.824–1.425]	0.56	0.1025 (0.0743)	0.16
Septicémie ⁽¹⁾	1.243 [0.980–1.578]	0.074	1.187 [0.960–1.467]	0.11	0.3651 (0.0579)	<0.001

Syndrome hépato-rénal ⁽¹⁾	1.698 [1.435–2.009]	<0.001	1.487 [1.275–1.735]	<0.001	0.4934 (0.0446)	<0.001
Groupe sanguin ABO		0.15		0.21		0.14
O	1.234 [1.004–1.517]		1.177 [0.984–1.408]		-0.0200 (0.0464)	
A	1.132 [0.923–1.389]		1.085 [0.909–1.296]		-0.0556 (0.0457)	
B	1.029 [0.738–1.437]		1.018 [0.762–1.360]		-0.1483 (0.0751)	
AB	1		1		0	
CMV anticorps-positif	1.089 [0.961–1.234]	0.18	1.091 [0.977–1.219]	0.12	0.0804 (0.285)	0.0048
EBV anticorps-positif	1.066 [0.776–1.463]	0.69	0.955 [0.732–1.247]	0.73	-0.0161 (0.0682)	0.81
HBc anticorps-positif	1.154 [0.917–1.451]	0.33	1.141 [0.935–1.392]	0.19	0.0361 (0.0507)	0.47
VHC anticorps-positif	1.332 [1.158–1.533]	<0.001	1.395 [1.235–1.577]	<0.001	0.0816 (0.0341)	0.017
VIH anticorps-positif ⁽²⁾	1.846 [1.356–2.512]	<0.001	1.748 [1.325–2.305]	<0.001	0.1389 (0.0917)	0.13
Toxoplasmosis anticorps-positif	1.042 [0.895–1.213]	0.59	1.035 [0.904–1.184]	0.62	0.0312 (0.0342)	0.36
HBs antigen-positif	0.937 [0.720–1.219]	0.62	0.986 [0.785–1.238]	0.90	-0.1161 (0.0583)	0.047
Tumeur sur l'explant	1.179 [1.043–1.333]	0.009	1.087 [0.974–1.212]	0.13	-0.2987 (0.0295)	<0.001
<i>Caractéristiques des donneurs</i>						
Durée d'ischémie froide (min)	1.000 [1.000–1.001]	0.137	1.000 [1.000–1.001]	0.132	-0.08	<0.001
Age (yrs)	1.009 [1.006–1.012]	<0.001	1.008 [1.005–1.011]	<0.001	0.003	0.81
Sexe F/M	1.113 [0.991–1.251]	0.072	1.112 [1.003–1.232]	0.044	-0.0079 (0.0277)	0.77
Poids (kg)	1.000 [0.997–1.004]	0.86	1.000 [0.997–1.003]	0.96	-0.03	0.044
Taille (cm)	0.998 [0.992–1.003]	0.43	0.996 [0.991–1.001]	0.105	-0.03	0.066
Eurotransplant Donor Risk Index	1.343 [1.128–1.598]	<0.001	1.202 [1.027–1.407]	0.022	0.07	<0.001
Groupe sanguin ABO		0.021		0.014		<0.001
O	1.301 [1.042–1.624]		1.239 [1.022–1.502]		0.0863 (0.0489)	
A	1.190 [0.953–1.487]		1.149 [0.947–1.393]		-0.0096 (0.0489)	
B	0.871 [0.585–1.296]		0.817 [0.574–1.163]		-0.1842 (0.0842)	
AB	1		1		0	
Arrêt cardiaque temporaire récupéré	0.946 [0.823–1.086]	0.43	0.894 [0.790–1.012]	0.078	-0.0717 (0.0322)	0.027

MELD : Model of End Stage Liver Disease, TH: Transplantation Hépatique, HR : hasard ratio, CI : confidence interval

(1): Avant la TH

(2): VIH1 ou 2 ou HTLV1 ou 2

Tableau 2

Tableau 2: Analyse multivariée de la survie des patients, des greffons et de la durée de séjour en réanimation après transplantation hépatique

Variable	Survie des patients		Survie des greffons		Durée de séjour en réanimation Log durée: r ou moyenne ± erreur standard ou paramètre (erreur standard)	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p		p
Solution de préservation		NS		NS		NS
<i>Caractéristiques des receveurs</i>						
Equipe de greffe	NS		NS		<i>Effet aléatoire inclus mais non estimé</i>	
Nombre de TH préalable	1.487 [1.224–1.805]	<0.001	1.317 [1.116–1.555]	0.002		NS
Age (année)	1.018 [1.011–1.025]	<0.001	1.009 [1.004–1.015]	0.002	–	–
SexeF/M	0.839 [0.708–0.994]	0.043	0.858 [0.746–0.988]	0.033		NS
Taille (cm)		NS	–	–	-0.0055 (0.0012)	<0.001
Score de MELD ⁽¹⁾		NS		NS	0.0073 (0.0018)	<0.001
Dialyse ⁽¹⁾	1.485 [1.163–1.897]	0.002	1.376 [1.107–1.710]	0.004		NS
Attente sur liste ⁽¹⁾		<0.001		0.019		<0.001
Domicile	0.606 [0.476–0.771]		0.754 [0.615–0.925]		-0.4247 (0.0581)	
Hospitalisation	0.799 [0.601–1.062]		0.854 [0.667–1.092]		-0.2778 (0.0612)	
Réanimation	1		1		0	
Hémorragie digestive ⁽¹⁾	–	–	–	–	0.1763 (0.0580)	0.015
Ventilation mécanique ⁽¹⁾	1.683 [1.294–2.189]	<0.001	1.574 [1.250–1.982]	<0.001	0.3075 (0.0689)	<0.001
Transplantation multiorgane	–	–	–	–	0.2436 (0.0689)	<0.001
Syndrome hépato-rénal ⁽¹⁾		NS		NS	0.1058 (0.05164)	NS
VHC anticorps-positif	1.221 [1.032–1.445]	0.021	1.380 [1.202–1.585]	<0.001	0.1789 (0.0357)	<0.001
VIH anticorps-positif	1.930 [1.360–2.738]	<0.001	1.637 [1.216–2.204]	0.002	–	–
Tumeur sur l'explant	1.321 [1.111–1.570]	0.002	–	–	-0.0799 (0.0347)	0.007
<i>Donor characteristics</i>						
Eurotransplant Donor Risk Index ⁽³⁾		NS	–	–	0.2402 (0.0473)	<0.001
Arrêt cardiaque temporaire récupéré	–	–		NS	-0.1062 (0.0348)	0.008

MELD : Model of End Stage Liver Disease, score de gravité qui inclut 4 paramètres : INR, créatinine, bilirubine totale, dialyse. TH: Transplantation Hépatique, HR : hasard ratio (1): Avant la TH. (2): VIH1 ou 2 ou HTLV1 ou 2. (3) : Index de risque du donneur qui inclut 8 paramètres : âge, cause du décès, gGT, mort encéphalique ou par arrêt circulatoire, foie entier ou partagé, attribution locale/régionale/extra-régionale, attribution hors tour après refus par ≥ 5 équipes (règle ABM), durée d'ischémie froide. NS: non significatif en analyse multivariée mais p<0.1 en analyse univariée. _ : non calculé en raison de p>0,10 en analyse univariée

Tableau supplémentaire 1 : Comparaison des solutions de préservation

	Celsior	IGL-1	SCOT 15	UW
IONS (mM)				
Na ⁺	100	120	143	28
K ⁺	15	25	5	125
Ca ²⁺	0,26		1,2	
Mg ²⁺	13	5	1,2	5
Cl ⁻	41,5		129	
SO ₄ ²⁻	1,2	5		5
TAMPON (mM)				
PO4	0	25	0	25
HCO3			25	
Histidine	30			
IMPERMEANTS (mM)				
Raffinose		30		30
Lactobionate	80	100		100
Mannitol	60			
COLLOIDES (g/L)				
Hydroxy-Ethyl Amidon (HEA)				50
PEG 20 kDa			15	
PEG 35 kDa		1		
ANTIOXYDANTS (mM)				
Allopurinol		1		1
Glutathion réduit	3	3		3
Oses, acides aminés, acides organiques (mM)				
Adénosine				5
Glucose			11	
Glutamate	20			
Propriétés physiques				
pH	7,3	7,4	7,3	7,4
Osmolarité (mOsm)	320/360	290	320	320
Viscosité (cSt)	1,15		1,75	3,15

mM : mmol/L, cSt : centiStokes. D'après Eugene, M. et Giraud, S. INSERM, U1082, Poitiers, France.

Tableau 1: Description de la population

	Moyenne ± déviation standard ou effectif (%)				
n (%)	Celsior	IGL-1	SCOT 15®	UW	
Variable	1452 (29.5)	2191 (44.5)	477 (9.7)	808 (16.4)	4928 (100)
Receveurs					
Nombre de TH par receveur	1.111 ± 0.361	1.105 ± 0.342	1.103 ± 0.33	1.1 ± 0.32	1.106 ± 0.343
Retransplantation	140 (9.6)	208 (9.5)	45 (9.4)	76 (9.4)	469 (9.5)
Age (année)	52.796 ± 12.506	51.784 ± 12.94	52.973 ± 12.454	51.616 ± 12.656	52.17 ± 12.728
Sexe F/M	422 (29.1) / 1030 (70.9)	621 (28.3) / 1570 (71.7)	128 (26.8) / 349 (73.2)	230 (28.5) / 578 (71.5)	1401 (28.4) / 3527 (71.6)
Poids (kg)	73.732 ± 17.79	74.383 ± 17.982	73.615 ± 17.093	73.909 ± 18.1	74.048 ± 17.853
Taille (cm)	168.802 ± 13.371	169.057 ± 14.977	169.824 ± 13.19	169.309 ± 13.574	169.097 ± 14.122
Score de MELD	21.099 ± 11.047	20.592 ± 11.031	21.239 ± 10.74	18.912 ± 10.427	20.528 ± 10.934
Dialyse ⁽¹⁾	122 (8.5)	168 (7.7)	31 (6.5)	66 (8.2)	387 (7.9)
Foie entier (non partagé)	1385 (95.4)	2050 (93.6)	459 (96.2)	763 (94.4)	4657 (94.5)
Urgence (régionale ou nationale)	115 (7.9)	194 (8.9)	35 (7.3)	96 (11.9)	440 (8.9)
Attente sur liste⁽¹⁾					
Domicile	923 (63.6)	1434 (65.4)	315 (66)	554 (68.6)	3226 (65.5)
Hospitalisation	198 (13.6)	309 (14.1)	48 (10.1)	93 (11.5)	648 (13.1)
Réanimation	271 (18.7)	447 (20.4)	114 (23.9)	159 (19.7)	991 (20.1)
Hémorragie digestive ⁽¹⁾	88 (6.1)	183 (8.4)	20 (4.2)	37 (4.6)	328 (6.7)
Hydrothorax ⁽¹⁾	74 (5.1)	152 (6.9)	16 (3.4)	21 (2.6)	263 (5.3)
Hypertension artérielle pulmonaire ⁽¹⁾	40 (2.8)	78 (3.6)	10 (2.1)	16 (2)	144 (2.9)
Infection d'ascite ⁽¹⁾	104 (7.2)	190 (8.7)	24 (5)	43 (5.3)	361 (7.3)
Ventilation mécanique ⁽¹⁾	146 (10.1)	232 (10.6)	50 (10.5)	73 (9)	501 (10.2)
Transplantation multiorgane	75 (5.2)	117 (5.3)	26 (5.5)	31 (3.8)	249 (5.1)
Pneumopathie ⁽¹⁾	91 (6.3)	45 (2.1)	15 (3.1)	34 (4.2)	185 (3.8)
Cross-match positif	91 (6.3)	45 (2.1)	15 (3.1)	34 (4.2)	185 (3.8)
Septicémie ⁽¹⁾	73 (5)	147 (6.7)	29 (6.1)	47 (5.8)	296 (6)
Syndrome hépato-renal ⁽¹⁾	145 (10)	259 (11.8)	41 (8.6)	65 (8)	510 (10.3)
Groupe sanguin ABO					
O	554 (38.2)	877 (40)	174 (36.5)	314 (38.9)	1919 (38.9)

A	659 (45.4)	972 (44.4)	226 (47.4)	361 (44.7)	2218 (45)
B	160 (11)	239 (10.9)	58 (12.2)	98 (12.1)	555 (11.3)
AB	79 (5.4)	103 (4.7)	19 (4)	35 (4.3)	236 (4.8)
CMV anticorps-positif	762 (52.5)	1309 (59.7)	263 (55.1)	409 (50.6)	2743 (55.7)
EBV anticorps-positif	1026 (70.7)	1855 (84.7)	358 (75.1)	579 (71.7)	3818 (77.5)
HBc anticorps-positif	54 (3.7)	121 (5.5)	33 (6.9)	45 (5.6)	253 (5.1)
HBs anticorps-positif	91 (6.3)	241 (11)	45 (9.4)	78 (9.7)	455 (9.2)
HCV anticorps-positif	249 (17.1)	484 (22.1)	92 (19.3)	155 (19.2)	980 (19.9)
VIH anticorps-positif ⁽²⁾	31 (2.1)	53 (2.4)	7 (1.5)	21 (2.6)	112 (2.3)
Toxoplasmosis anticorps-positif	729 (50.2)	1250 (57.1)	206 (43.2)	358 (44.3)	2543 (51.6)
HBs antigène-positif	53 (3.7)	141 (6.4)	26 (5.5)	50 (6.2)	270 (5.5)
Tumeur sur l'explant	503 (34.6)	692 (31.6)	151 (31.7)	265 (32.8)	1611 (32.7)
Séjour en réanimation					
Durée (jours)	12.955 ± 17.244	15.979 ± 21.924	12.779 ± 23.959	11.915 ± 15.933	15.884 ± 114.124
Log durée	2.092 ± 0.914	2.304 ± 0.908	1.886 ± 1.046	1.972 ± 0.972	2.149 ± 0.946
Médiane (jours) [25%–75%]	8.000 [4.0–14.0]	9.000 [6.0–17.0]	6.000 [3.0–12.0]	7.000 [3.0–13.0]	8.000 [5.0–15.0]
Suivi (mois)	43.159 ± 27.287	37.702 ± 24.508	37.02 ± 22.516	49.066 ± 30.883	41.107 ± 26.643
Perte précoce du greffon					
Retransplantation ≤ 7 days	30 (2.1)	40 (1.8)	8 (1.7)	23 (2.8)	101 (2.0)
Retransplantation ou décès ≤ 7 days	61 (4.2)	101 (4.6)	20 (4.2)	45 (5.6)	227 (4.6)
Retransplantation ou décès ≤ 30 days	113 (7.8)	169 (7.7)	38 (8)	74 (9.2)	394 (8.0)
Donneur					
Durée d'ischémie froide (min)	493.716 ± 150.899	459.583 ± 130.893	505.888 ± 123.582	519.651 ± 141.667	483.986 ± 140.098
age (année)	52.678 ± 18.219	52.505 ± 19.113	52.78 ± 19.016	51.239 ± 18.041	52.375 ± 18.672
Sexe M/F	821 (56.5) / 631 (43.5)	1200 (54.8) / 991 (45.2)	247 (51.8) / 230 (48.2)	453 (56.1) / 355 (43.9)	2721 (55.2) / 2207 (44.8)
Poids (kg)	71.667 ± 15.243	71.888 ± 15.4	73.547 ± 15.779	72.509 ± 15.097	72.085 ± 15.347
Taille (cm)	168.895 ± 10.713	169.379 ± 10.379	169.48 ± 10.973	169.564 ± 10.914	169.276 ± 10.625
Index de masse corporelle (kg/m ²)	25.037 ± 4.6	24.94 ± 4.457	25.528 ± 4.818	25.15 ± 4.696	25.06 ± 4.577
Eurotransplant Donor Risk Index	1.755 ± 0.348	1.735 ± 0.37	1.676 ± 0.336	1.709 ± 0.351	1.731 ± 0.358
Groupe Sanguin ABO					
O	608 (41.9)	959 (43.8)	201 (42.1)	360 (44.6)	2128 (43.2)
A	647 (44.6)	944 (43.1)	215 (45.1)	342 (42.3)	2148 (43.6)
B	134 (9.2)	208 (9.5)	48 (10.1)	80 (9.9)	470 (9.5)

AB	63 (4.3)	80 (3.7)	13 (2.7)	26 (3.2)	182 (3.7)
Arrêt cardiaque temporaire récupéré	339 (23.3)	546 (24.9)	126 (26.4)	173 (21.4)	1184 (24)

MELD: Model of End Stage Liver Disease

(1): Avant la transplantation hépatique

(2): VIH1 or 2 or HTLV1 or 2

Accepted manuscript

Figure 1

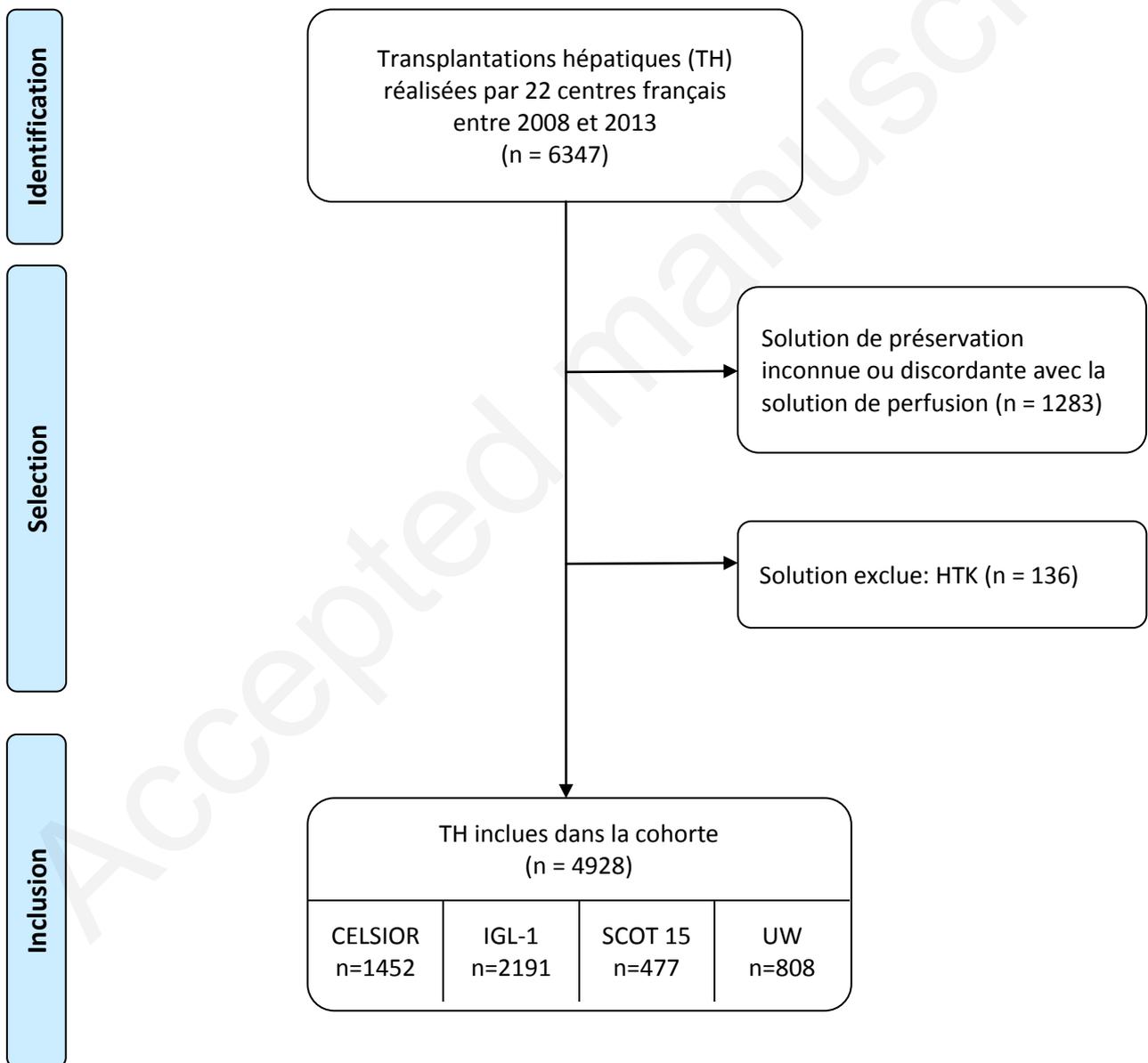


Figure 2
[Click here to download high resolution image](#)

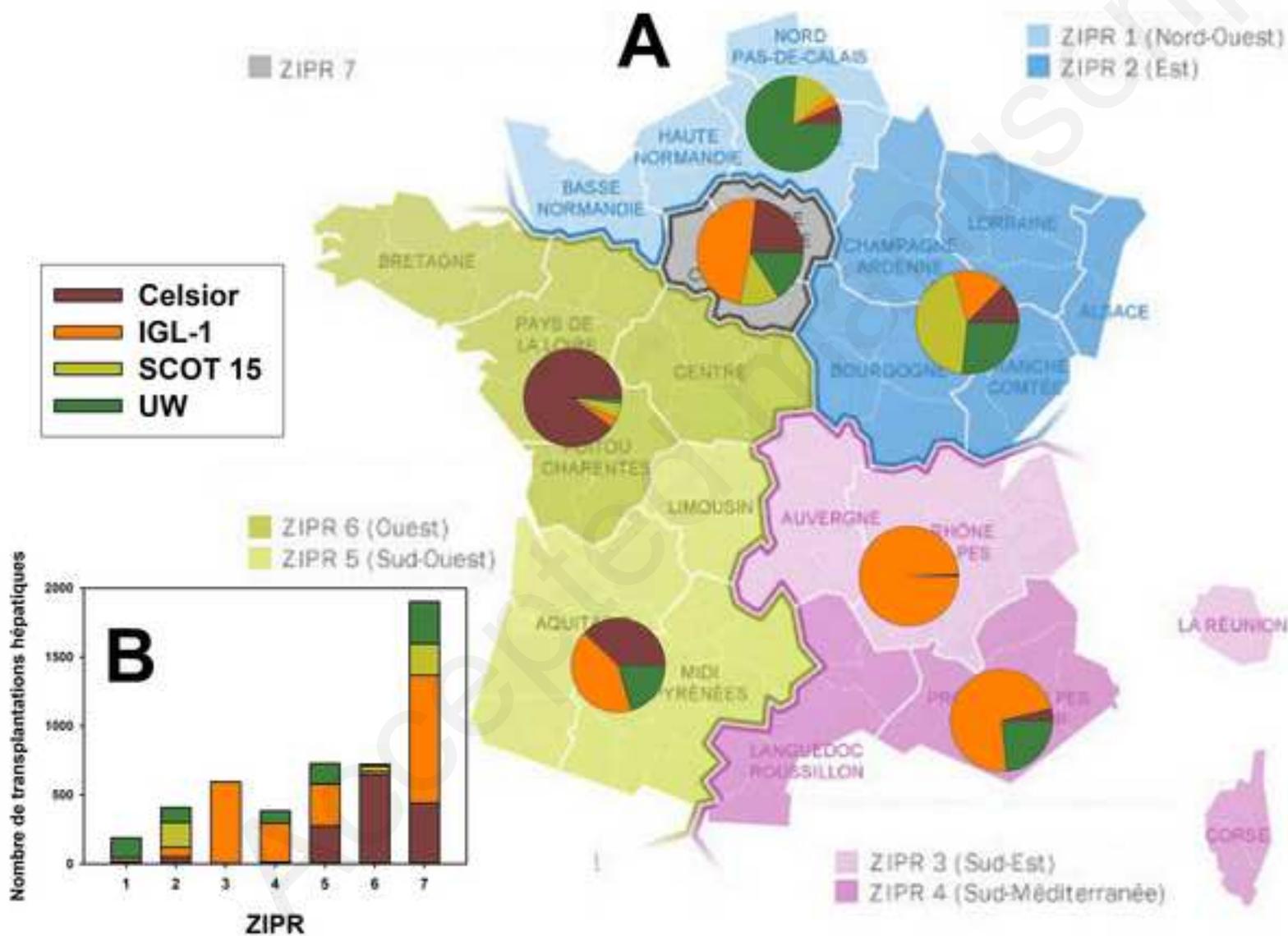


Figure 3
[Click here to download high resolution image](#)

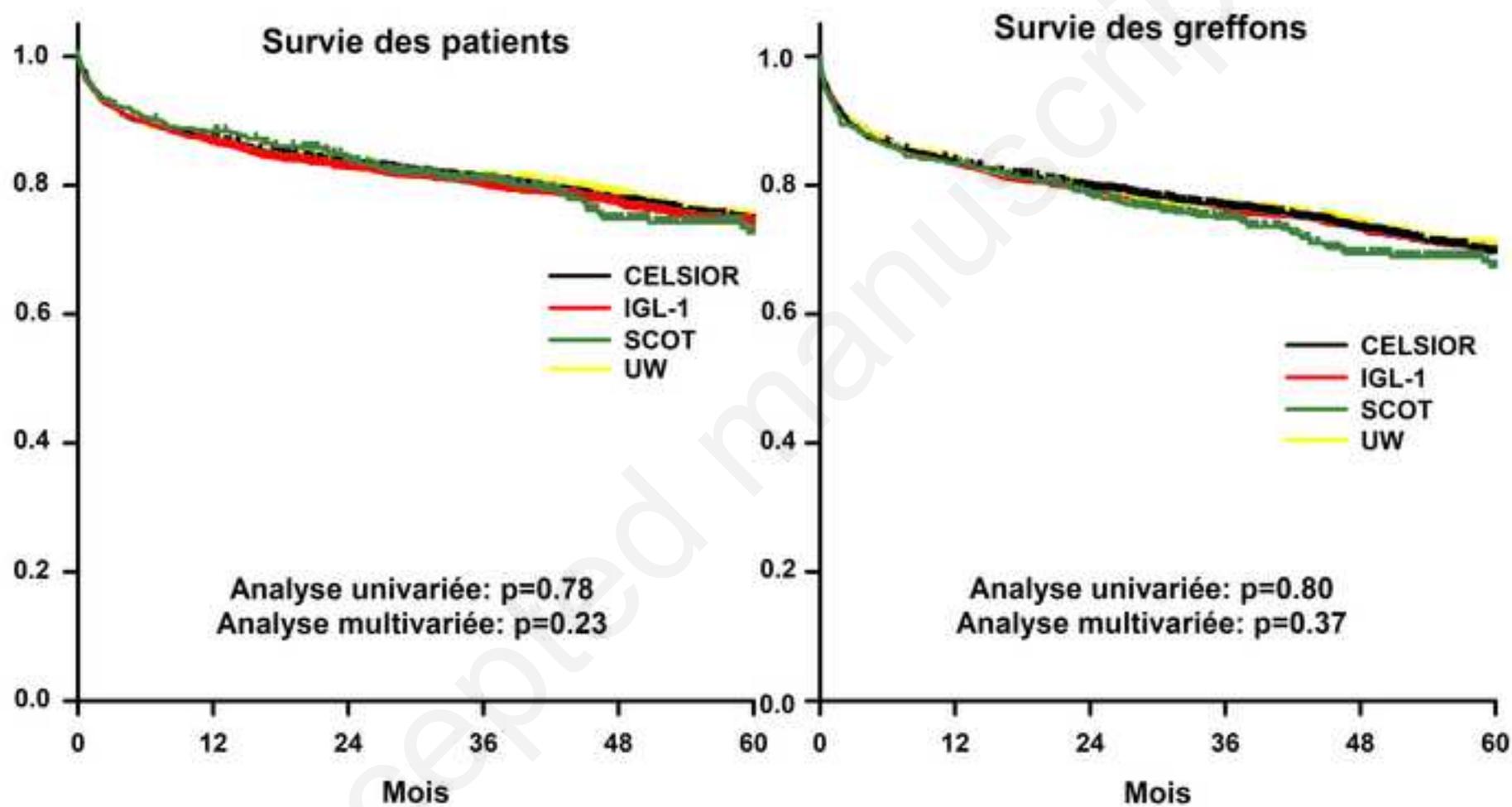


Figure4

[Click here to download high resolution image](#)

