

Prélèvement cœur Maastricht 3 en France

Conditions et Problématiques du Protocole PFS 20-004



 **agence de la
biomédecine**

Julien Guihaire

Pôle Cardiologique Adulte - Hôpital Marie Lannelongue

Unité de Recherche et d'Innovation – Inserm U999

Groupe Hospitalier Paris-St Joseph

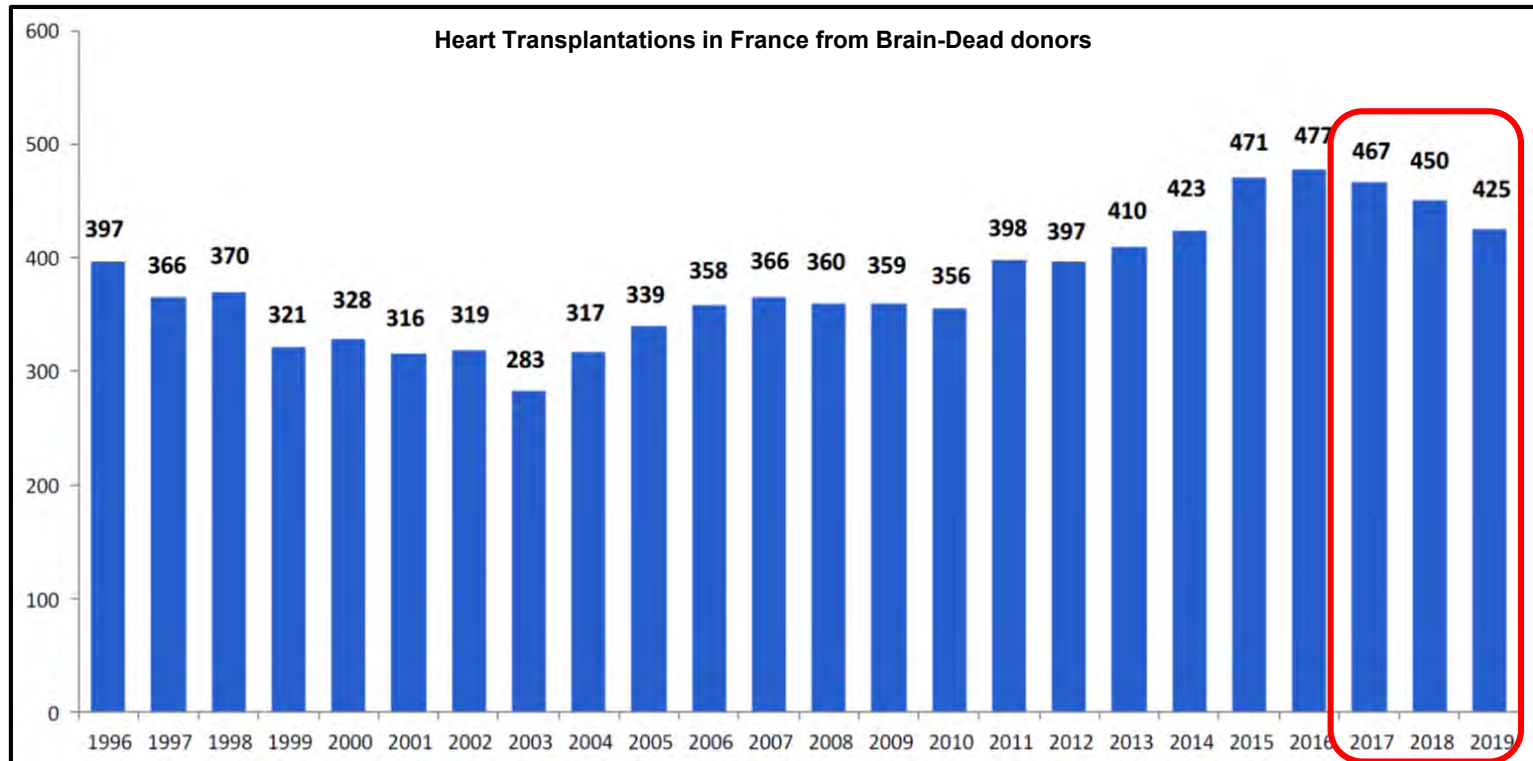
Université Paris Saclay, Le Plessis Robinson, France



Marie Lannelongue

Introduction

- Heart transplantations in France since 2017



Agence de la Biomédecine, France



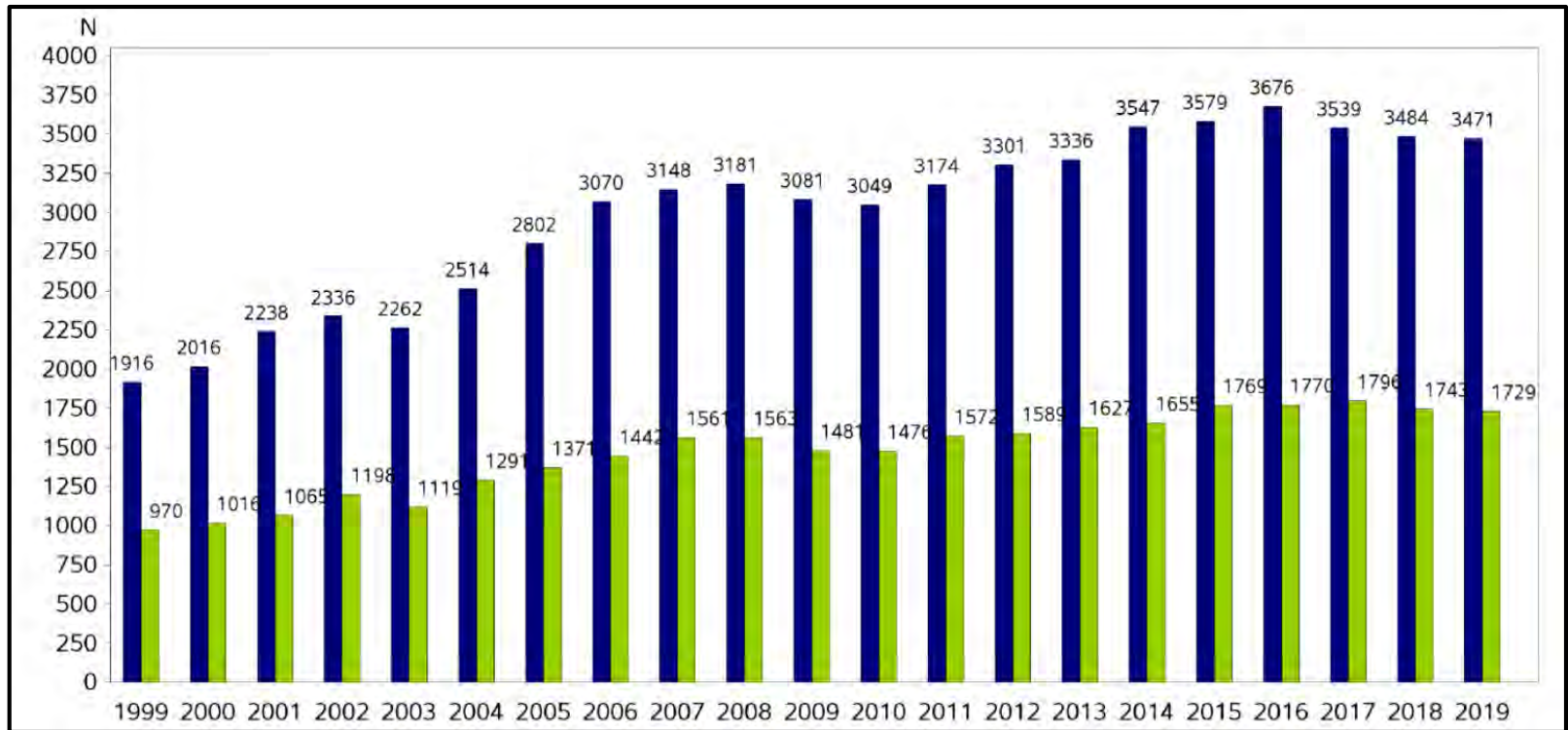
Marie Lannelongue



GROUPE
HOSPITALIER
PARIS
SAINT-JOSEPH

Introduction

- ↘ Brain-dead donors since 2017



Agence de la Biomédecine, France

■ Identified donors

■ Harvested donors



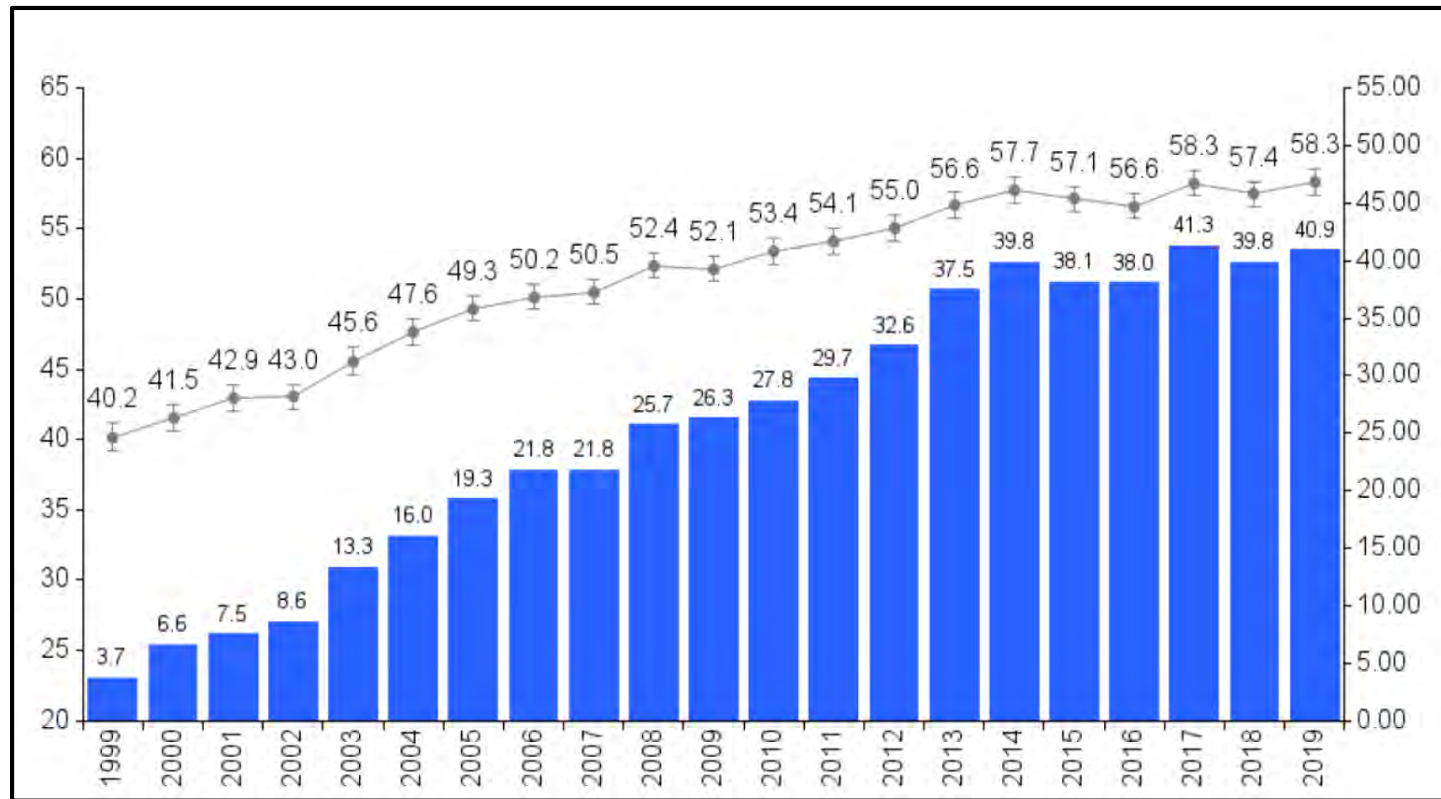
Marie Lannelongue



GROUPE
HOSPITALIER
PARIS
SAINT-JOSEPH

Introduction

- Despite increasing use of donors with extended criteria



Agence de la Biomédecine, France

■ % Donors ≥ 65 years

— Average age [IC 95%]



Marie Lannelongue



GROUPE
HOSPITALIER
PARIS
SAINT-JOSEPH

Why using a heart that has just stopped beating ?

- **1960's**: heart donation after circulatory death (DCD)
- **2000's**: ↑ rate of **donation after cardiac arrest**
- **2004**: 3 DCD pediatric heart transplantations



Boucek M, *N Engl J Med*, 2008

- **2015**: 3 DCD heart transplantations with *ex situ* perfusion
(*Organ Care System*, Transmedics®, Andover, USA)

Dhital K, *Lancet*, 2015

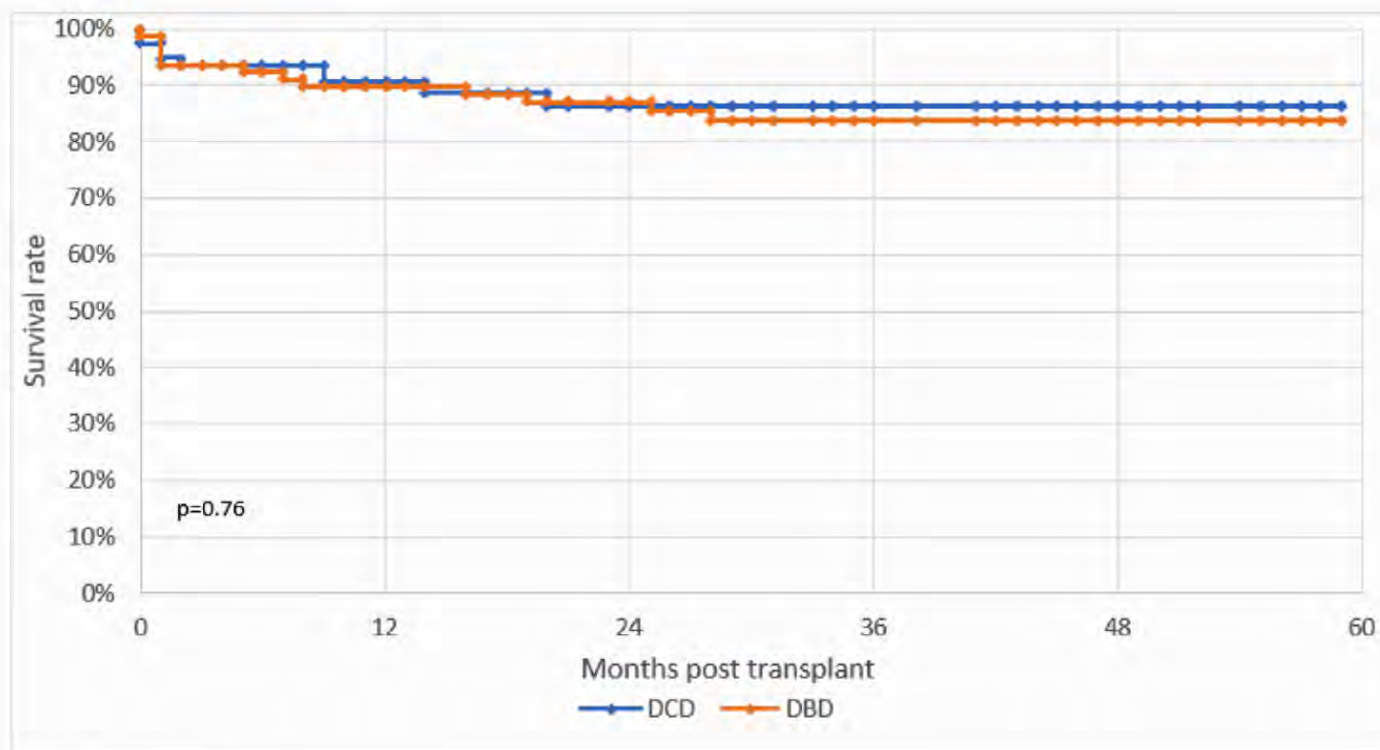
→ Since 2015: **>145 DCD heart transplantations**



Messer S, *JHLT*, 2016/2017/2018



Current results of DCD heart transplantation



Number at risk

time [months]	0	3	6	12	24	36	48	60
DCD	79	70	67	53	36	23	14	1
DBD	79	74	72	65	59	44	36	25



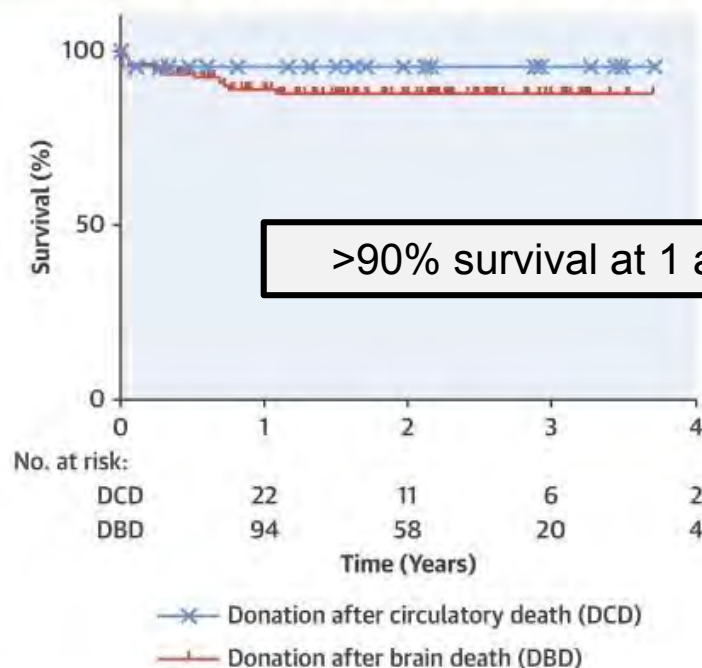
Current results of DCD heart transplantation

Heart were retrieved from 33 of 45 DCD donors

Exclusion : **non-viability of the heart (8)**, technical issue (2)

→ **23** DCD heart transplantations

CENTRAL ILLUSTRATION: Recipient Survival After Cardiac Transplantation Using Donation After Circulatory Death Versus Donation After Brain Death



Chew, H.C. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(12):1447-59.



Risks of primary graft failure

Donation after circulatory death

Initial phase

- **Withdrawal of life supportive therapies**

Agonal phase

- **mPAS <45 mm Hg (functional warm ischemic time)**
- **Cessation of circulation, asystole**

Hands-off period

- **5 min**

NRP

- **10 to 15 min** for canulation
- **Time to go to the operating room**

Cardiac insult

Profound **hypoxia**

Increased pulmonary vascular resistance
Significant **right ventricular distension**

Marked increase in catecholamine release

Myocardial **ischemia**

Myocardial **ischemia**

Biventricular **distension**

Myocardial **ischemia**

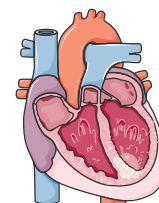
Biventricular **distension**



Myocardial ischemia: reversible and irreversible changes

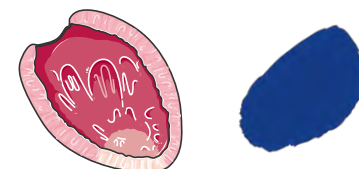
1) Reversible phase: <30 minutes

- ↓ wall tension (impaired availability/sensitivity to Ca^{2+} secondary to acidosis)
- ↓ contractility (lack of ATP)
- electrophysiologic changes and K^+
- ventricular arrhythmia



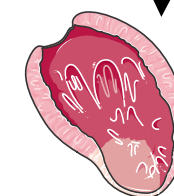
2) Irreversible phase: >30 minutes

- glycolytic shift
- ↑ reactive oxygen species
- ↑ membrane permeability



3) Reperfusion phase

- Cardiomyocyte swelling
- Altered Ca^{2+} homeostasis → severe ATP depletion



Carmeliet E, *Circulation* 1984



Current protocols for cardiac donation after circulatory death

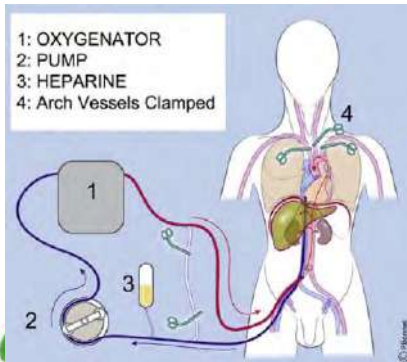
1) Direct procurement + cold stage



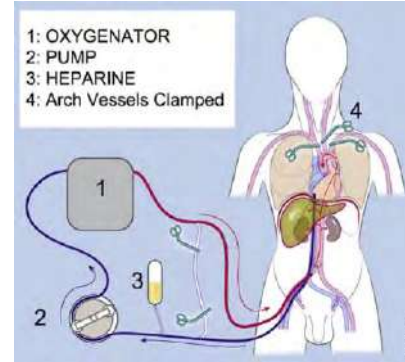
2) Direct procurement + *ex situ* normothermic perfusion



3) Normothermic perfusion + *ex situ* normothermic perfusion



4) Normothermic perfusion + cold storage



Current protocols for cardiac donation after circulatory death

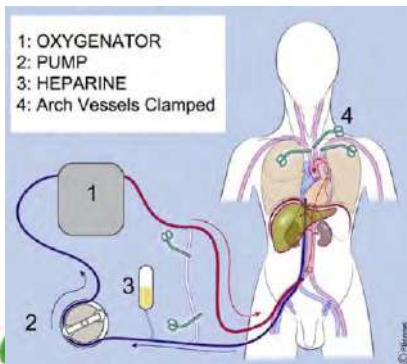
1) Direct procurement + cold stage



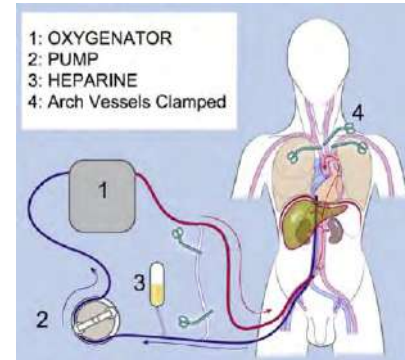
2) Direct procurement + *ex situ* normothermic perfusion



3) Normothermic perfusion + *ex situ* normothermic perfusion

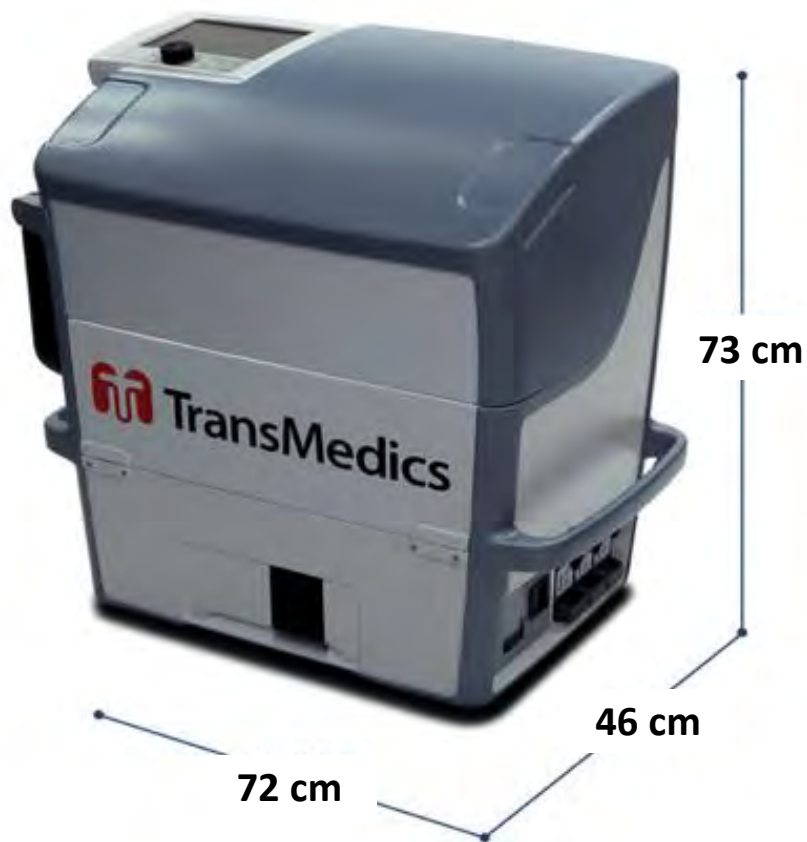


4) Normothermic perfusion + cold storage



Machine de perfusion cœur *ex vivo*

 OCS™ Heart



Marie Lannelongue



TransMedics®

Bringing new life to organ transplant™

Machine de perfusion cœur *ex vivo*

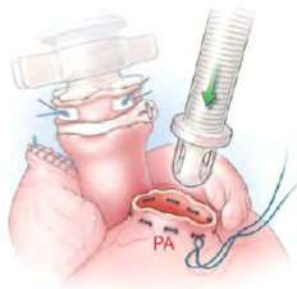
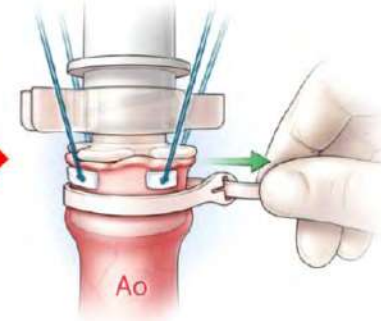
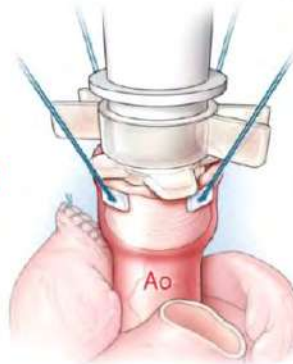


Machine de perfusion cœur *ex vivo*

4 points en U appuyés sur attelles de feutrine interne et externe



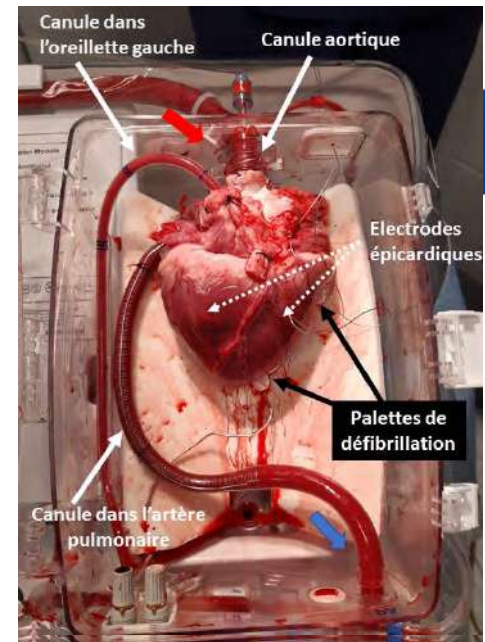
Introduction puis fixation de la canule de perfusion aortique rétrograde



Introduction de la canule de drainage dans l'artère pulmonaire



Fixation de la canule de drainage veineux



Paramètres de perfusion cardiaque *ex vivo*

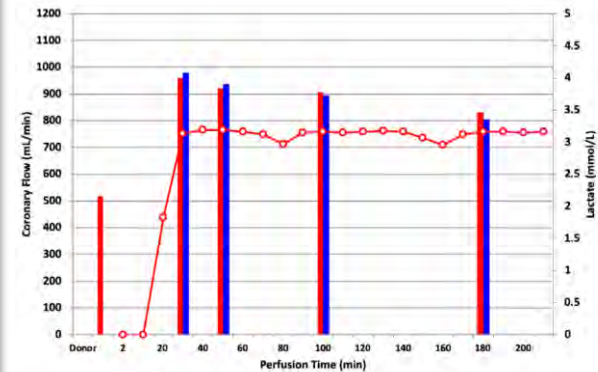
- Débit coronaire : **650 à 850 mL/min**
- Pression aortique : **75 à 85 mmHg**
- Fréquence cardiaque : **80/min**
- Température de perfusion : **34°C**
- PaO₂: **>150 mmHg**
- Hématocrite : **≥20%**
- Glycémie : **1 à 1,5 g/L**
- Calcémie : **>2 mmol/L**



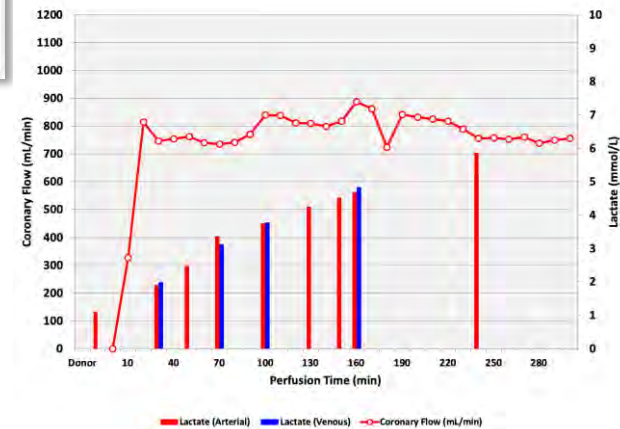
Objectifs de perfusion

Lactate artériel <5 mmol/L après 2 heures de perfusion, <2 mmol/L après 4 heures de perfusion

Lactate artériel > lactate veineux



Favorable lactate trend

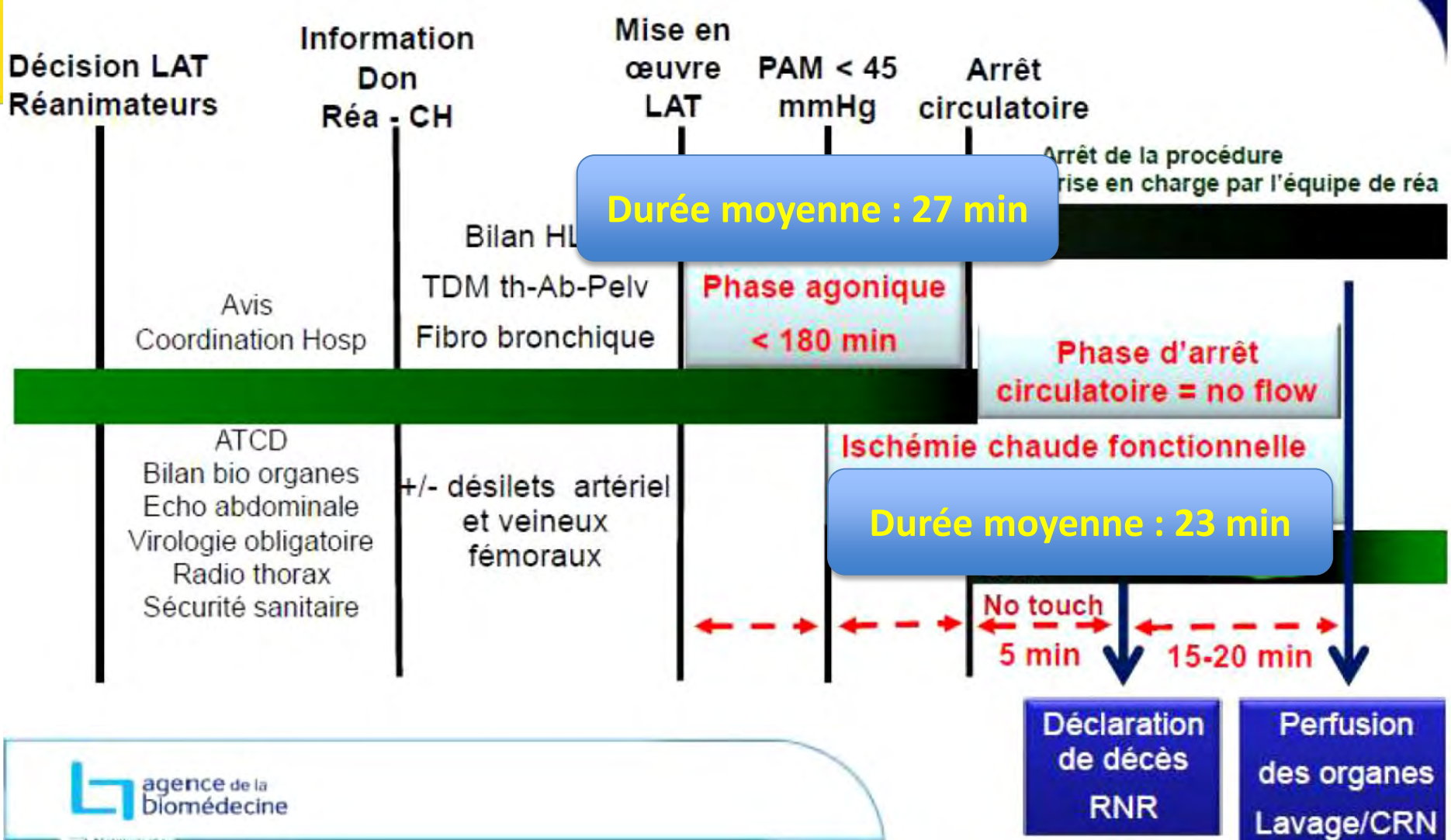


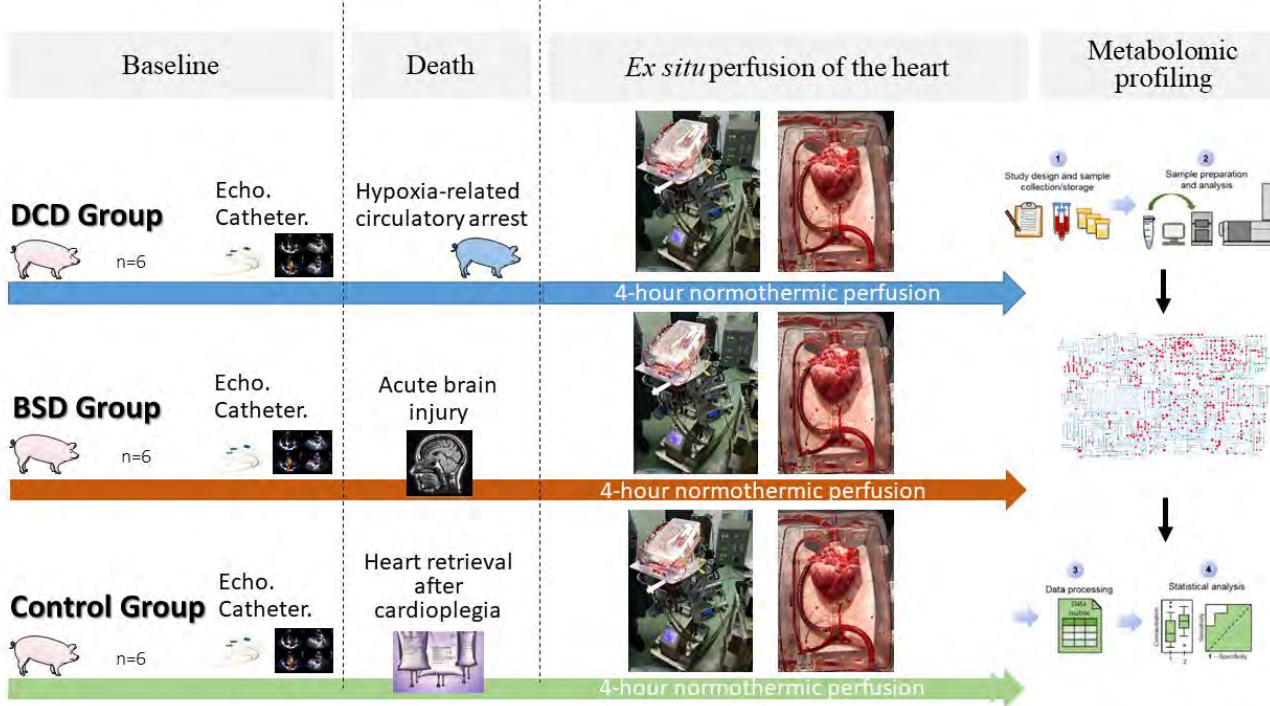
Adverse lactate trend



DCD Heart Transplantation in France ?

Protocole : Prélèvement d'organes Maastricht III - DGMS/DPGOT - Version n°6-Mai 2016



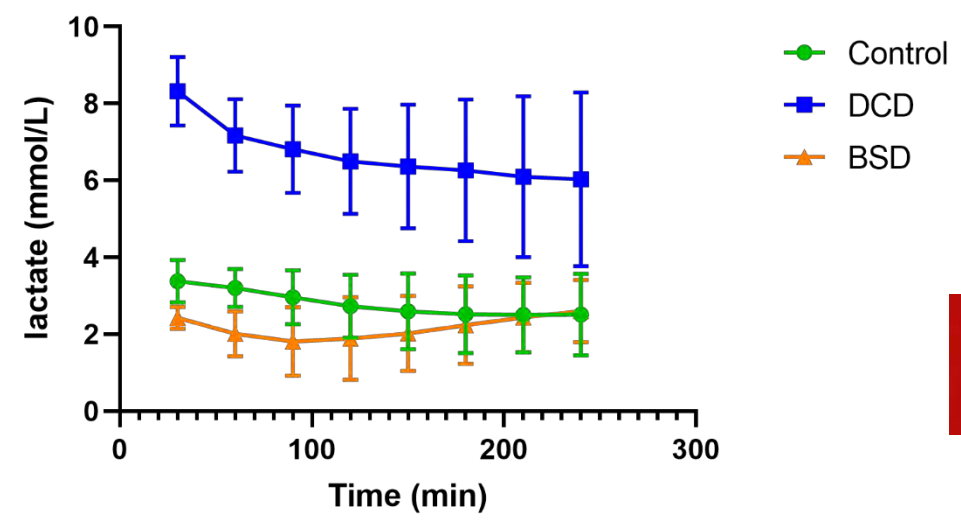


« Metabolomic profiling of cardiac allografts after circulatory death »

ISHLT Shumway Award 2019



Arterial lactate trend



Marie Lannelongue

Protocole PFS 20-004

Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Critères d'inclusion

- **Donneur décédé d'arrêt circulatoire contrôlé (DDAC M3)** pour lequel un arrêt des thérapeutiques actives a été décidé du fait de la gravité du pronostic
- Donneur DDAC M3 requérant une sternotomie car éligible à un **prélèvement pulmonaire à visée thérapeutique**
- Age du donneur : **≥ 18 ans et < 55 ans**
- **Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $> 50\%$**



Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Critères de non-inclusion (1)

- Absence d'identité du donneur
- Absence de diagnostic sur la pathologie initiale
- Etat septique non contrôlé
- Antécédent de **chirurgie cardiaque**, de **coronaropathie** documentée (syndrome coronarien aigu, infarctus du myocarde, angioplastie coronaire), de valvulopathie significative
- **Insuffisance aortique** $\geq$ grade 2
- Arrêt cardiaque avec **Low flow** > 40 minutes



Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Critères de non-inclusion (2)

- Choc cardiogénique sous **support inotrope pharmacologique** (dobutamine ou adrénaline) **ou mécanique** (ballon de contre-pulsion intra-aortique, assistance circulatoire de courte durée de type ECMO ou Impella)
- Présence de **troubles du rythme ventriculaire soutenus** de type tachycardie ou fibrillation ventriculaire (avant et durant la phase agonique)
- **Noradrénaline >2 mg.h-1** (depuis le bilan d'inscription sur Cristal jusqu'à la limitation des thérapeutiques actives)



Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Impératifs

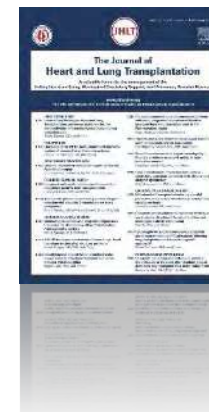
- Accord des proches pour le PFS
- Absence d'ostacle médico-légal
- Arrêt des thérapeutiques actives **au bloc opératoire**
- Commande de **culots globulaires** (priming OCS) et traitement par Cell Saver



Banked blood for normothermic machine perfusion of the donor heart: A clinical perspective

Hong Chee Chew, PhD, Sarah Scheuer, MD, Kumud Dhital, PhD, and Peter Macdonald, PhD

Chew HC, *J Heart Lung Transpl* 2020



Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Prélèvement

1) Arrêt des thérapeutiques actives **au bloc**

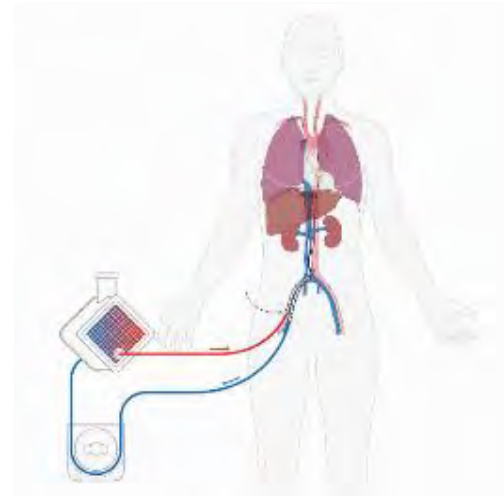
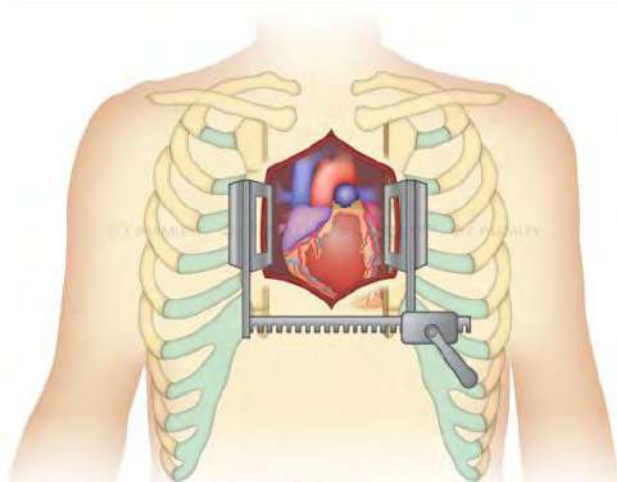


Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Prélèvement

- 1) Arrêt des thérapeutiques actives au bloc
- 2) **Sternotomie + Canulation fémorale (CRN)**
après 5 min d'arrêt circulatoire

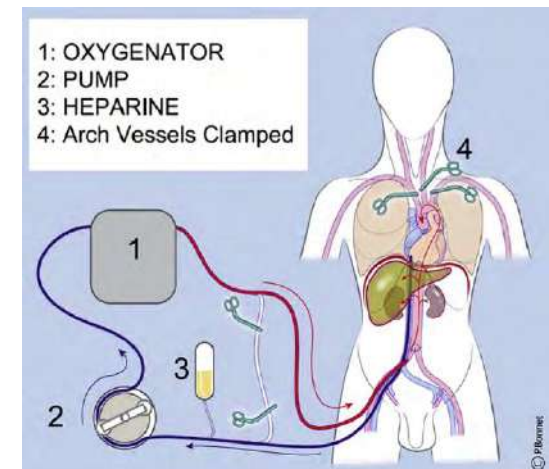


Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Prélèvement

- 1) Arrêt des thérapeutiques actives au bloc
- 2) Sternotomie + Canulation fémorale (CRN)
après 5 min d'arrêt circulatoire
- 3) **Occlusion aorte** thoracique descendante
- 4) **Cardioplégie** et **Pneumoplégie**

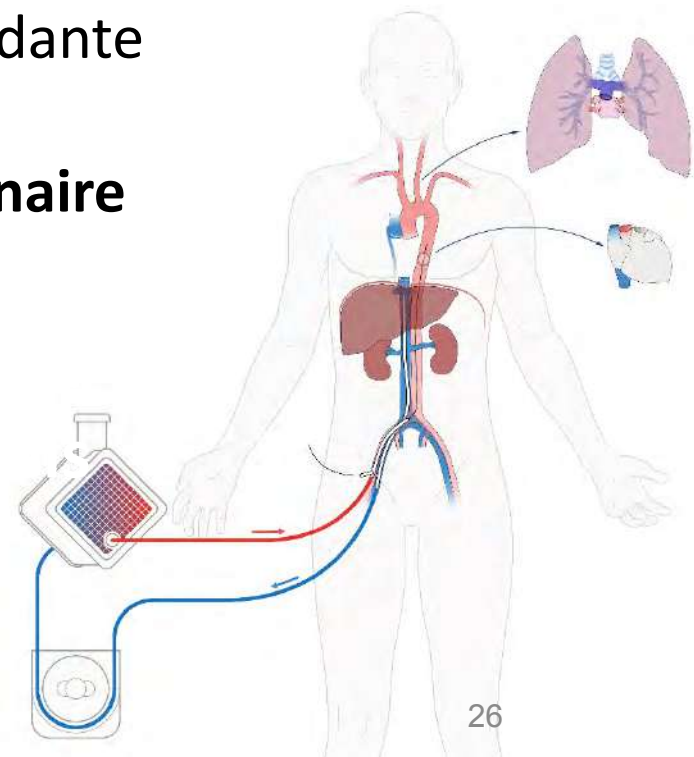


Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Prélèvement

- 1) Arrêt des thérapeutiques actives au bloc
- 2) Sternotomie + Canulation fémorale (CRN)
après 5 min d'arrêt circulatoire
- 3) Occlusion aorte thoracique descendante
- 4) Cardioplégie et Pneumoplégie
- 5) **Prélèvements cardiaque et pulmonaire**

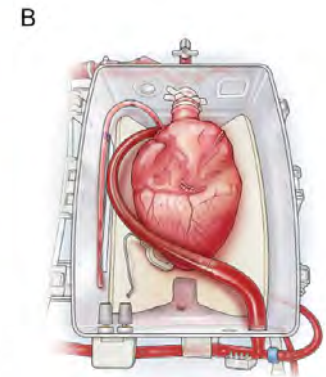
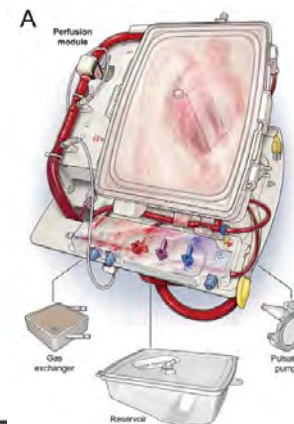


Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Prélèvement

- 1) Arrêt des thérapeutiques actives au bloc
- 2) Sternotomie + Canulation fémorale (CRN)
après 5 min d'arrêt circulatoire
- 3) Occlusion aorte thoracique descendante
- 4) Cardioplégie et Pneumoplégie
- 5) Prélèvements cardiaque et pulmonaire
- 6) **Perfusion cœur *ex situ* normothermique au sang pendant 4 heures**



Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Prélèvement

- 1) Arrêt des thérapeutiques actives au bloc
- 2) Sternotomie + Canulation fémorale (CRN)
après 5 min d'arrêt circulatoire
- 3) Occlusion aorte thoracique descendante
- 4) Cardioplégie et Pneumoplégie
- 5) Prélèvements cardiaque et pulmonaire
- 6) Perfusion cœur *ex situ* normothermique au
sang pendant 4 heures
- 7) **Prélèvements de plasma toutes les 30 min**
- 8) **Biopsies myocardiques toutes les 60 min**



Prélèvement cardiaque à des fins scientifiques sur donneur Maastricht 3

Protocole PFS 20-004

Conditions pour participer à l'étude

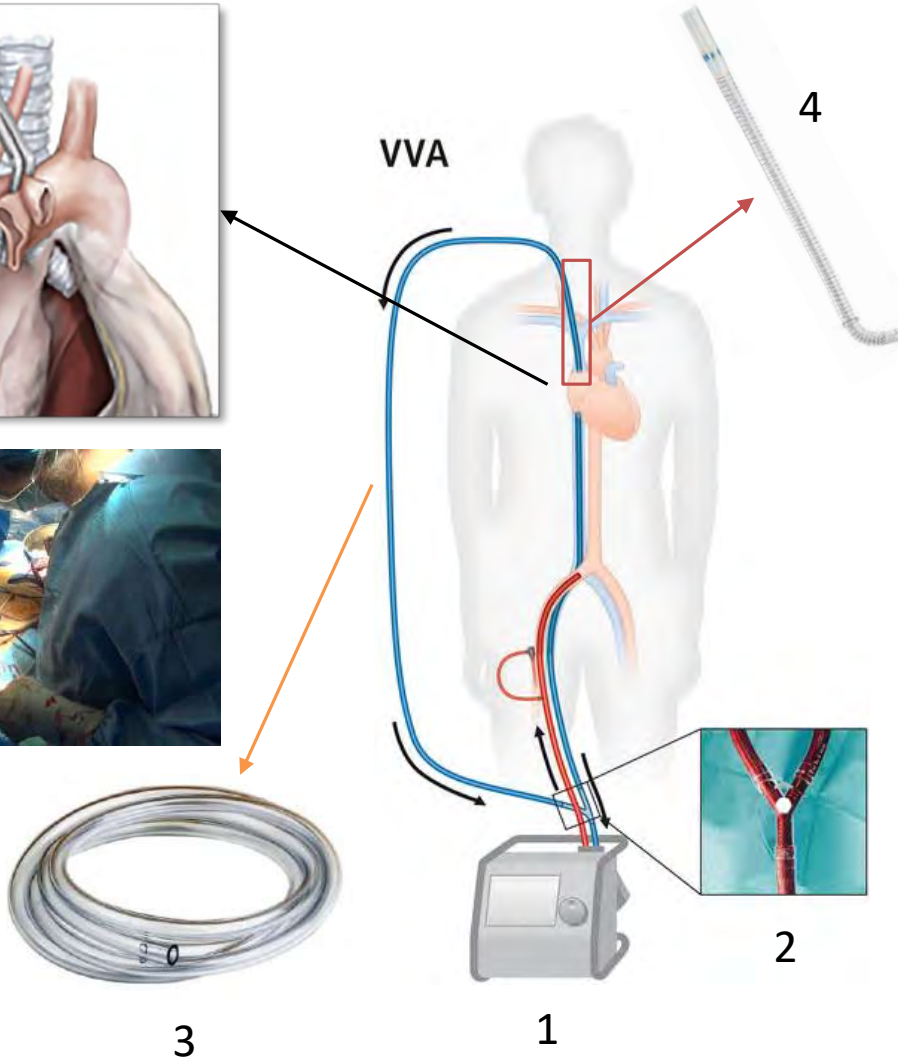
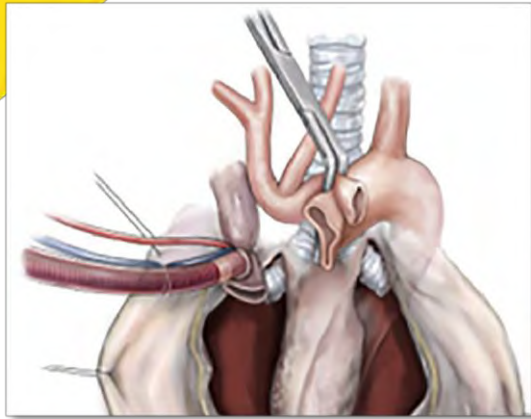
- 1) Centre ayant **une expérience du prélèvement pulmonaire DDAC M3** ($n \geq 2$)
- 2) Le Comité de pilotage local doit être contacté et informé
- 3) Le Comité de pilotage volontaire doit adresser un courrier au **pôle recherche de l'Agence de la Biomédecine** mentionnant:
 - le respect de la volonté des proches du défunt
 - la possibilité de réaliser une échographie cardiaque et par quel professionnel
 - l'appel du PNRG la veille de chaque PFS
 - la validation des modalités du prélèvement cardiaque et la mise du greffon sur machine de perfusion au bloc opératoire
 - l'origine des culots globulaires (EFS) nécessaires pour la perfusion du greffon
 - La responsabilité de l'équipe de recherche pour l'organisation et le financement du transport de ses personnels et de ses prélèvements biologiques

1^{er} prélèvement cœur Maastricht 3: le 13 février 2021



Marie Lannelongue

1^{er} prélèvement cœur Maastricht 3: le 13 février 2021



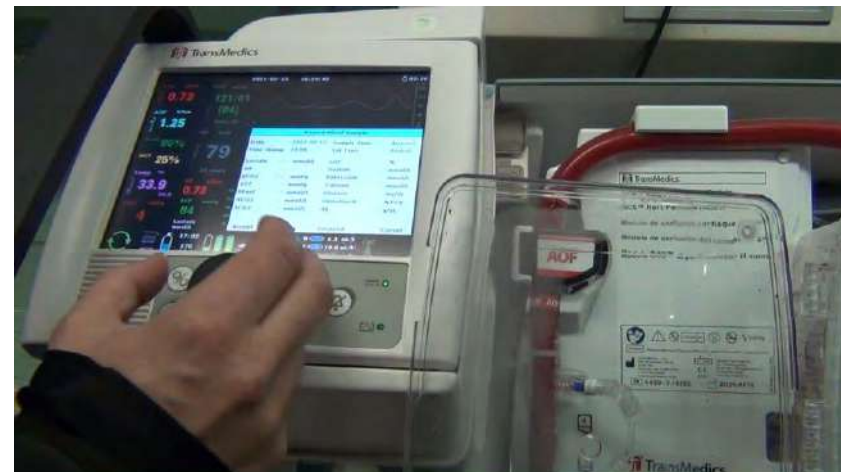
Montage Circulation Régionale Normothermique DCD M3 Cœur-Poumons

1. **Pompe** centrifuge d'assistance circulatoire extracorporelle
2. **Raccord en Y** calibre 3/8 - 3/8 - 3/8 sur la ligne veineuse
3. **Tubing 3/8** pour ligne veineuse cave supérieure
4. **Canule cave supérieure** sélective (coudée ou droite)

1^{er} prélèvement cœur Maastricht 3: le 13 février 2021

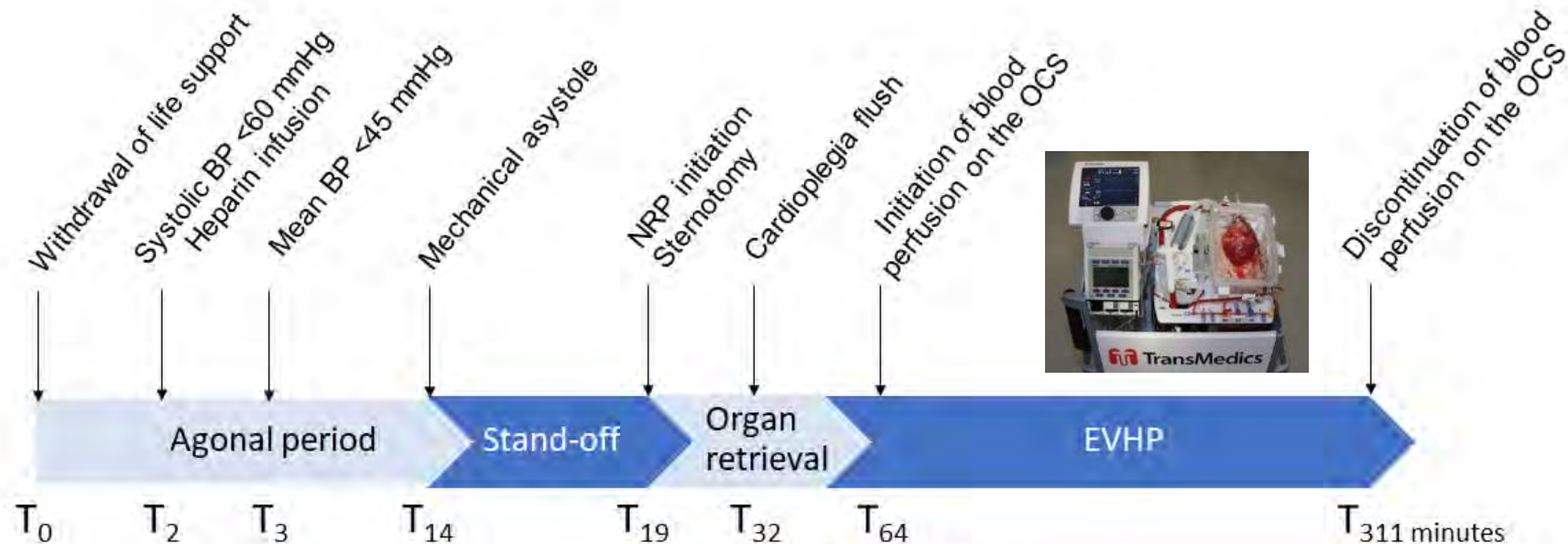


Heart in the box after instrumentation



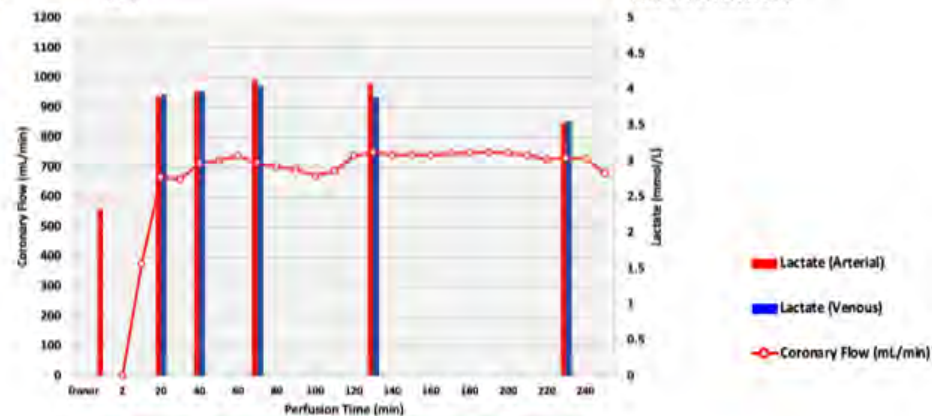
Heart in the box after 240 minutes of EVHP

1^{er} prélèvement cœur Maastricht 3: le 13 février 2021



Functional warm ischemia

Ce cœur était transplantable !



Favorable lactate trend



Marie Lannelongue