

Dissection 013 - Mars 2022, écrite par :
Christian Hobeika, François Cauchy, Mickaël Lesurtel (Paris)

Journal: Journal of Hepatology
Impact factor: IF: 25.083

A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation

Auteurs : Schlegel A, van Reeve M, Croome K, Parente A, Dolcet A, Widmer J, Meurisse N, De Carlis R, Hessheimer A, Jochmans I, Mueller M, van Leeuwen OB, Nair A, Tomiyama K, Sherif A, Elsharif M, Kron P, van der Helm D, Borja-Cacho D, Bohorquez H, Germanova D, Dondossola D, Olivieri T, Camagni S, Gorgen A, Patrono D, Cescon M, Croome S, Panconesi R, Carvalho MF, Ravaioli M, Caicedo JC, Loss G, Lucidi V, Sapisochin G, Romagnoli R, Jassem W, Colledan M, De Carlis L, Rossi G, Di Benedetto F, Miller CM, van Hoek B, Attia M, Lodge P, Hernandez-Alejandro R, Detry O, Quintini C, Oniscu GC, Fondevila C, Malagó M, Pirenne J, IJzermans JNM, Porte RJ, Dutkowski P, Taner CB, Heaton N, Clavien PA, Polak WG, Muiesan P; DCD Collaborator Group.

Résumé de l'article

Dans cette étude multicentrique, internationale, rétrospective dont le design se basait sur la méthodologie du benchmarking en chirurgie, Schlegel et al. avaient pour objectif de déterminer les meilleurs résultats (valeurs benchmark ou benchmarks) d'une procédure chirurgicale particulière, ici la transplantation hépatique (TH) avec greffons issus de donneurs à cœur arrêté (DDAC) de type Maastricht 3 (M3) (1).

Dix-sept centres Européens (n=11) et Nord-Américains (n=6) ayant réalisé plus de 2000 TH avec greffons issus de DDAC sur une période de 16 ans ont été inclus. Les greffons prélevés et conservés avec des techniques de préservation d'organe « dynamique » (circulation régionale normo thermique (CRN) et/ou machine de perfusion ex-vivo) n'étaient pas inclus. Plus de mille cas ont été sélectionnés au sein des centres comme étant des candidats « idéaux » ou « cas-benchmark » après exclusion basée sur les durées d'ischémie chaude (fonctionnelle ≤ 30 min ; asystolie ≤ 15 min) et le MELD (≤ 20) du receveur. A partir de ces « cas idéaux », des benchmarks (correspondant au 75ème percentile des valeurs médianes au sein de chaque centre) ont été établis pour : (i) des données intra-opératoires (durée TH ($\leq 6,8$ h) ; pertes sanguines (≤ 3 CGR) ; dialyse ($\leq 9,6\%$) ; durée d'hospitalisation (≤ 16 jours)), (ii) des complications spécifiques (non fonction primaire ($\leq 2,5\%$), sténose biliaire anastomotique ($\leq 28,4\%$), cholangite ischémique ($\leq 16,8\%$), thrombose précoce de l'artère hépatique ($\leq 4,5\%$)) et (iii) la morbi-mortalité à 3, 6 et 12 mois postopératoire (exemple à 12 mois : complications sévères $\leq 66\%$; CCI $\leq 38,9$; perte du greffon $\leq 14,4\%$; retransplantation $\leq 6,9\%$; mortalité $\leq 9,6\%$). Par ailleurs, les analyses en sous-groupe montraient que la morbi-mortalité était plus importante dans les groupes à haut risque (retransplantation, ischémie chaude prolongée et MELD > 20) et que les techniques de perfusion ex-situ du greffon semblaient être supérieures à la préservation statique en particulier dans les situations d'ischémie chaude prolongée.

Commentaires

Il s'agit de la première étude proposant des benchmarks pour la transplantation hépatique avec greffons issus de donneurs à cœur arrêté. La méthodologie utilisée est désormais largement reconnue et est employée ici de manière adéquate (2). Par ailleurs, le nombre élevé de malades analysés et l'inclusion des seuls malades ayant une technique de prélèvement rapide « standardisée » avec préservation statique (correspondant à la technique initialement utilisée) permettra désormais de servir de solide référentiel dans l'évaluation des autres stratégies de prélèvement actuellement utilisés dans certains pays (CRN et/ou machine de perfusion ex-vivo) (3-6) et celles à venir.

Les résultats de cette étude sont toutefois à nuancer compte tenu d'une part de la probable hétérogénéité des donneurs inclus et d'autre part de la pertinence de certains critères de benchmarks. En effet, l'exclusion des malades pour l'analyse des cas « benchmarks » était uniquement basée sur les durées d'ischémie et le MELD du receveur. On aurait apprécié une description plus en détails des caractéristiques des donneurs, en particulier en ce qui concerne la

biologie pré et per prélèvement (transaminases notamment) ainsi que les caractéristiques histologiques des greffons (taux de stéatose en particulier). En effet, certains protocoles, dont le protocole Français, se basent également sur ces valeurs afin de valider l'indication du prélèvement et de la greffe, et il est possible que certains cas « benchmarks » n'auraient pas été transplantés dans d'autres pays. A cet effet, une analyse secondaire des facteurs associés à une non atteinte des valeurs de benchmark définis dans cette étude aurait permis d'identifier certaines caractéristiques faisant classer à haut risque certains des greffons « benchmarks » analysés. Par ailleurs, on peut s'interroger sur l'intérêt et la pertinence de certains des critères ici établis. D'une part la durée de la transplantation n'a que peu de sens à moins qu'une corrélation entre la durée et les suites opératoires ait été démontrée dans la même étude. D'autre part, certains critères tels que la durée de séjour en réanimation ainsi que la durée d'hospitalisation sont largement sujets aux variations liées aux pratiques locales et nationales ; certains centres gardant les patients en réanimation plusieurs jours à titre systématique ; certains pays favorisant une sortie d'hospitalisation conventionnelle la plus précoce possible, quitte à avoir un taux de réadmission secondaire plus élevé.

Dans cette étude, près de la moitié des cas de la cohorte a été considérée comme des candidats « idéaux » à la TH avec DDAC, voire jusqu'à 75% dans certains centres. De plus, 71% des cas-benchmark ont été inclus après 2011. Ceci illustre bien que la TH avec DDAC est en plein essor et se fait majoritairement dans des situations sélectionnées et idéales. Par exemple, 40% des patients étaient greffés pour CHC, sous-entendant un MELD bas et cela même au sein des centres Nord-Américains pour lesquels les indications majoritaires sont habituellement l'insuffisance hépatique. Par ailleurs, dans ce contexte de technique innovante (7), l'application de la méthodologie benchmark pourrait être discutable. En effet, les résultats de la TH avec DDAC sont amenés à progresser rapidement dans les années à venir et le niveau « idéal » à référencer n'est probablement pas encore atteint.

Si aucun cas inclus dans cette étude ne provient de France, c'est que l'agence de la biomédecine impose l'utilisation de la CRN chez les DDAC M3 avec ischémie chaude fonctionnelle <30 min et un MELD du receveur <25 (cas benchmark !). C'est l'occasion de rappeler que certains pays utilisent d'autres stratégies dans ce contexte (prélèvement super rapide seul ou suivi de HOPE, CRN + HOPE) sans qu'aucune supériorité d'une de ces techniques n'ait été démontrée.

Enfin sur un plan purement méthodologique (i) la méthodologie (benchmarking) utilisée, bien que largement employée n'a jamais été validée de manière appropriée ; (ii) toutes les règles de bonne pratique (STROBE) (8) ne sont pas clairement énoncées ; et (iii) ni la quantité, ni la méthode de prise en charge des données manquantes n'est précisée. Or, les valeurs médianes sont calculées au sein de chaque centre (n=17) (10 centres ont ≤50 cas-benchmarks).

Points faibles :

- Probable hétérogénéité des stratégies et modalités de sélection des donneurs
- Pas de validation de la méthodologie et pas de suivi des bonnes pratiques (STROBE)
- Pas de prise en compte de l'effet centre
- Puissance insuffisante pour les événements rares au sein de chaque centre

Forces :

- Méthodologie reconnue et pertinente
- Effectif global puissant, multicentrique, international
- Premier benchmark sur le sujet
- Procure un outil « référence »

Lecture recommandée / Références

1. Schlegel A, van Reeve M, Croome K, Parente A, Dolcet A, Widmer J, et al. A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2022 Feb;76(2):371-382. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.004. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34655663.
2. Gero D, Muller X, Staiger RD, Gutschow CA, Vonlanthen R, Bueter M, et al. How to Establish Benchmarks for Surgical Outcomes? : A Checklist Based on an International Expert Delphi Consensus. *Ann Surg.* 2020 May 8.
3. Muller X, Mohkam K, Mueller M, Schlegel A, Dondero F, Sepulveda A, et al. Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Normothermic Regional Perfusion in Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death: First International Comparative Study. *Ann Surg.* 2020 Nov;272(5):751-8.
4. Savier E, Lim C, Rayar M, Orlando F, Boudjema K, Mohkam K, et al. Favorable Outcomes of Liver Transplantation from Controlled Circulatory Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion Compared to Brain Death Donors. *Transplantation.* 2020 Sep;104(9):1943-51.
5. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019 Apr;70(4):658-65.
6. Hessheimer AJ, de la Rosa G, Gastaca M, Ruíz P, Otero A, Gómez M, et al. Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant.* 2021 Dec 2.
7. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007 Oct 20;370(9596):1453-7.