



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

Pascal-Alexandre THOMAS, Président
Jean-Philippe VERHOYE, Vice-Président
Lionel CAMILLERI, Trésorier

André VINCENNELLI, Secrétaire Cardio-Vasculaire, P. Emmanuel FALCOZ, Secrétaire Thoracique
Alain BERNARD, Marcel DAHAN, Jean-Louis de BRUX, Jean-François DELAMBRE, Jean-Philippe GRIMAUD,
Sophie JAILLARD –THERY, Bernard KREITMANN, Françoise Le PIMPEC –BARTHES, Olaf MERCIER, Alain RIND

Recommandations SFCTCV sur l'utilisation de la perfusion pulmonaire ex vivo

Olaf Mercier, Gilbert Massard, Edouard Sage, Pascal-Alexandre Thomas

A- Introduction

La transplantation pulmonaire est validée comme traitement radical de l'insuffisance respiratoire terminale, en améliorant à la fois la survie et la qualité de vie. Elle se heurte en revanche à 2 écueils que sont la pénurie de greffons d'une part, et les aléas de la conservation d'organe d'autre part.

L'augmentation constante du nombre de patients en attente de greffons pulmonaires a augmenté la demande vis-à-vis du don d'organes. Soucieux de contrôler le taux de décès en liste d'attente, les équipes ont été amenées à élargir leurs critères d'acceptation des greffons pulmonaires sans toutefois affecter négativement les résultats de la transplantation. Malheureusement cet effort associé à celui de l'Agence de la Biomédecine qui propose toujours plus de greffons à critères élargis aux équipes, reste insuffisant pour subvenir à la demande toujours plus forte.

Pour améliorer cette situation différentes stratégies sont utilisées comme le recours aux donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie 3 de la classification de Maastricht (DDACM3) ou l'optimisation et le reconditionnement de greffons à haut risque.

Les résultats de la transplantation pulmonaire moderne sont stables depuis plus d'une décennie. Près de 50% des receveurs développent un œdème de reperfusion (primary graft dysfunction, PGD) détectable, et 5-10% développent un œdème grave nécessitant une ventilation mécanique prolongée éventuellement complétée par l'utilisation de l'ECMO. Le résultat à terme est marqué chez près de 50% des receveurs par un dysfonctionnement chronique du greffon (chronic lung allograft dysfunction, CLAD), et la relation entre œdème de reperfusion et dysfonctionnement chronique a été documentée par plusieurs travaux.

Le standard actuel de la conservation du greffon pulmonaire fait appel à une perfusion antérograde avec un soluté froid, pauvre en potassium, au moment du clampage aortique du donneur, puis une conservation en ischémie froide estimée à 4 degrés. La conservation en ischémie froide implique une période de plusieurs heures, entre le moment du clampage aortique dans le donneur et le déclampage du poumon fraîchement implanté chez le receveur, pendant laquelle l'équipe de transplantation n'a pas d'accès à l'organe et ne dispose d'aucun moyen d'évaluation fonctionnelle. Enfin, la conservation en ischémie froide est nécessairement limitée dans le temps, obligeant la transplantation de se dérouler en condition d'urgence.

Par opposition à la préservation statique hypothermique, la préservation dynamique utilisant les techniques de perfusion ex vivo pourrait permettre une optimisation de l'organe en servant de plateforme pour son évaluation, sa réparation et sa régénération. Quelle que soit la nature du greffon optimal, à critère élargis ou prélevé sur une donneur DDACM3, l'organe peut être évalué et monitoré en continu pendant la phase de perfusion ex-vivo. Au cours de ces dix dernières années, de nombreux travaux expérimentaux et plusieurs études cliniques ont démontré que la perfusion pulmonaire ex vivo (PPEV) est une technique fiable et reproductible pour préserver efficacement et aussi pour ressusciter les greffons « vulnérables ».

De nouvelles stratégies de préservation dynamique ont vu le jour avec les différentes techniques de PPEV disponibles, dans le but de diminuer le taux de refus de prélèvement pulmonaire par les équipes de transplantation, et ainsi augmenter le pool de donneurs sans modifier les résultats à long terme de la transplantation pulmonaire.

Ce document rédigé par un groupe d'experts pour la SFCTCV a pour objectifs de faire le point sur le profil des greffons pulmonaires disponibles, de décrire les résultats dans les différentes indications de PPEV et d'établir des recommandations pour l'utilisation de la cette dernière en France.

B- Etat des lieux de la transplantation pulmonaire en France (Données de l'Agence de la Biomédecine)

Evolution de la transplantation pulmonaire en France

L'augmentation de l'activité de transplantation pulmonaire au cours des 15 dernières années a été spectaculaire -76 greffes en 2003, 345 en 2015- avec, entre 2010 et 2015, une augmentation du nombre de greffes de 41% (244 greffes en 2010 et 345 en 2015). Pour autant, l'activité de transplantation pulmonaire en France (5,3 greffes pmh en 2014) reste en deçà de celle observée dans d'autres pays comme la Belgique (9,3 pmh) ou l'Autriche (15,8 pmh).

Durant cette période, le nombre de patients inscrits en liste d'attente a cru dans la même proportion (272 nouveaux inscrits en 2010, 382 en 2015, soit une hausse de 40%). Des projections

pour les années à venir concernant les besoins sont difficiles à faire en l'absence de données épidémiologiques précises sur l'insuffisance respiratoire terminale en France. Néanmoins, plusieurs dizaines de milliers de patients, dont l'immense majorité n'est pas candidate à une transplantation, sont sous oxygénothérapie à domicile. Le profil des patients se modifie avec une augmentation du nombre de patients greffés pour emphysème/BPCO et fibrose (hausse respectivement de 53% et 43% entre 2010 et 2011) alors que le nombre de malades atteints de mucoviscidose est stable.

Le profil des donneurs de greffons pulmonaires évolue également avec une augmentation de la proportion de donneurs âgés de plus de 55 ans (24% en 2010, 38% en 2015).

Les résultats de la transplantation pulmonaire exprimés par le taux de survie des receveurs 1 an après la greffe sont stables (77% pour la cohorte 2008-2010, 78% pour la cohorte 2011-2014). L'analyse des facteurs associés au risque d'échec montre, après ajustement sur les autres facteurs prédictifs, que ce risque est augmenté dans les centres avec une activité annuelle moyenne inférieure ou égale à 30 greffes par an (cohorte des patients adultes greffés entre janvier 2010 et novembre 2013).

Les donneurs à critères élargis

L'augmentation du nombre de transplantations, à partir de 2003, s'est produite après une révision des critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires, dans la continuité des propositions faites par la société internationale, l'ISHLT [1]. Trois catégories de donneurs ont été définies : donneurs optimaux (âge ≤ 55 ans et PO₂ en 100% >400 mm Hg et non-fumeurs et radiographie de thorax normale et absence d'inhalation) ; donneur à critères élargis (âge de 56 à 70 ans et/ou PO₂ en 100% entre 200 et 400 mm Hg et/ou radiographie anormale et/ou inhalation) ; et, donneurs marginaux (âge >70 ans et/ou PO₂ en 100% <200 mm Hg).

Depuis 2003, l'acceptation des greffons est devenue moins sélective. Au cours des 4 premiers mois de l'année 2016, 82% des poumons prélevés chez des donneurs en mort encéphalique étaient issus de donneurs à critères élargis, 17% de donneurs optimaux et 1% de donneurs marginaux. Ainsi, la classification des donneurs de 2003 n'apparaît pas pertinente pour déterminer les indications de réhabilitation *ex vivo*.

De façon plus générale, la notion de donneur à critères élargis repose sur l'identification de caractéristiques du donneur associées à un sur risque de perte du greffon [2]. L'âge est le seul facteur commun au score donneur développé d'un côté par Eurotransplant [3] et de l'autre par l'UNOS [4] illustrant parfaitement les difficultés à obtenir une définition consensuelle d'un greffon présentant un sur-risque pour le receveur.

En France, d'après les chiffres de l'Agence de la Biomédecine, les facteurs statistiquement associés à un sur risque d'échec de la greffe à 1 an sont l'âge du donneur et une durée de ventilation ≥ 3

jours. Le dernier rapport de PO₂/FiO₂ <300 mm Hg au moment de la répartition tend à être prédictive d'un échec (cohorte des patients de 16 ans ou plus greffés entre mars 2011 et juin 2014).

Caractéristiques des donneurs dont le greffon pulmonaire est refusé

La poursuite de l'augmentation du nombre de greffons pulmonaires prélevés pourra résulter d'une augmentation du nombre de greffons proposés (61% des poumons de donneurs prélevés d'au moins un organe, de moins de 70 ans et avec une PO₂ ≥200 mm Hg, entre janvier 2011 et décembre 2014, ont été proposés) ou d'une diminution des greffons refusés (38% de ces poumons proposés ont été refusés par toutes les équipes).

Parmi les variables du donneur liées au refus, certaines sont intrinsèques au donneur sans aucune marge de réversibilité comme l'âge, les antécédents broncho-pulmonaire, le tabagisme, la consommation d'alcool. A l'inverse un certain nombre de critères acquis présentent un potentiel d'optimisation par une procédure de réhabilitation *ex vivo*. On peut ainsi citer le dernier rapport de PaO₂/FiO₂, les lésions pulmonaires induites par une transfusion > 3 culots globulaires, certaines contusions pulmonaires, les suspicions de pneumopathie...

Le score de refus établi à partir des facteurs potentiellement réversibles a une bonne valeur prédictive (AUC de la courbe ROC 0.72). La combinaison d'une PO₂ ≤300 mm Hg avec la durée de ventilation ou le besoin transfusionnel ou la PAM permet d'identifier un groupe de 130 donneurs dont le greffon a été refusé sur la période 4 ans (11% des donneurs dont les poumons ont été proposés).

C- Rappels sur la technique de Perfusion Pulmonaire Ex Vivo (PPEV)

La préservation dynamique des organes a été la première méthode étudiée et mise au point dans l'histoire de la transplantation bien avant la large utilisation de la préservation statique froide apparue avec la découverte des solutions de préservation. C'est Alexis Carrel et Charles Lindbergh [5] qui ont mis au point des systèmes de perfusion d'organes en vue de leur préservation et de leur transport dans les années 30, en parallèle avec Serguey Brukhonenko qui menait des expérimentations analogues en Union Soviétique dès les années 20.

Une perfusion *ex vivo* d'organe se définit par différentes caractéristiques :

- 1- Chronologie de la perfusion : Si la perfusion débute au moment du prélèvement et dure jusqu'à l'implantation, la perfusion est dite ***Continue***. En revanche, si la perfusion de l'organe a lieu avant l'implantation, après une période de préservation statique hypothermique, la perfusion est dite ***Préimplantatoire***.

- 2- Qualité du perfusât : acellulaire ou enrichi en globules rouges
- 3- Température du perfusât : *Normothermie* ou *Hypothermie*
- 4- Débit du perfusât : *Continu* ou *Pulsatile*
- 5- Oxygénation du perfusât : *Oxygéné* ou *Non-oxygéné*
- 6- Circuit de perfusion ouvert ou fermé : *Oreillette gauche libre ou brachée sur une canule*
- 7- *Durée maximale de perfusion* « sur machine ».

Ces deux dernières décennies, la pénurie de greffons pulmonaires a rendu plus fréquente l'utilisation de greffons à haut risque. De ce fait, l'intérêt pour les stratégies de préservation dynamique est triple :

(1) il s'agit d'un moyen de préservation optimisé avec possibilité d'évaluation de la viabilité et de la fonctionnalité de l'organe et d'un monitoring en temps réel

(2) La PPEV est une plateforme de réparation et/ou d'optimisation des organes avant transplantation.

(3) Plusieurs travaux suggèrent que la PPEV permet d'allonger la durée de conservation et de contourner ainsi des problèmes de logistique.

3 modes de perfusion ex-vivo, validés par les études expérimentales et cliniques, sont actuellement disponibles (Tableau 1) :

- 1- La méthode initiée en 2001 par le Pr Stieg Steen [6], dite méthode de Lund, est une technique de perfusion *préimplantatoire*, à perfusât *enrichi en globules rouges, normothermique, à flux continu, oxygéné* (avant la mise en route de la ventilation), d'une *durée de 2h*. Le circuit de perfusion est dit « ouvert » car l'oreillette gauche du poumon prélevé est laissée ouverte
- 2- La méthode de Toronto est une technique de perfusion *préimplantatoire*, à perfusât *acellulaire, normothermique, à flux continu, non oxygéné*, d'une *durée de 4 à 6h*. Le circuit est dit « fermé » car l'oreillette gauche est suturée sur une canule spéciale maintenant ainsi une pression positive au niveau veineux. Une large étude clinique de Phase 2 a été publiée en 2011 dans le New England Journal of Medicine [7].
- 3- La méthode OCS (Organ Care System) [8] est une technique de perfusion *continue*, à perfusât *enrichi en globules rouges, normothermique, à flux pulsatile, non oxygéné, à circuit ouvert*, d'une *durée plus prolongée*. Le circuit utilisé est un circuit ouvert. La console transportable permet l'installation de l'organe sur le site du prélèvement.

Les détails de ces techniques ont été établis d'après des travaux expérimentaux et sont parfaitement codifiés et publiés [9]. Les expériences cliniques sont multiples et toutes utilisent une de ces trois

méthodes dont le protocole est parfaitement standardisé. Les trois méthodes n'ont pas été comparées entre elles et aucune n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres.

Le matériel et les consommables nécessaires à la réalisation d'une PPEV varient en fonction de la technique choisie. Les méthodes de Lund et de Toronto peuvent être réalisées en utilisant des appareils déjà présents dans un bloc de chirurgie cardiaque et thoracique (ie, le circuit d'ECMO). La technique OCS nécessite l'achat d'un appareil spécifique dédié. Des machines « tout en un », marquées CE, sont par ailleurs commercialisées pour la technique de Lund (Vivoline LS1, Vivoline Medical) et la technique de Toronto (XPS, Xvivo Perfusion AB). Ces machines impliquent un investissement conséquent par rapport aux méthodes manuelles, mais simplifient l'utilisation et la standardisation/reproductibilité, et probablement la sécurité d'utilisation. Seule l'OCS est une machine portable pouvant être utilisée non seulement pour l'évaluation et la réparation du greffon, mais aussi dès le prélèvement en remplacement de la conservation statique hypothermique.

Les industriels ont compris qu'il s'agissait d'un sujet prometteur car d'autres machines vont sortir sur le marché dans les mois/années à venir.

Quelle que soit la méthode utilisée, la validation d'un greffon évalué sous PPEV repose aujourd'hui sur 3 groupes de critères :

- 1) observations clinique et paraclinique du parenchyme pulmonaire : signes d'œdème à l'inspection, à la palpation ou à la fibroscopie,
- 2) capacité d'oxygénation : rapport $PaO_2/FIO_2 > 350$
- 3) hémo et aérodynamique pulmonaire : pression artérielle pulmonaire et résistances vasculaires pulmonaires basses et stables au long de la perfusion ex vivo, compliance, pression/résistance des voies aériennes.

Les principales indications de PPEV sont aujourd'hui au nombre de trois :

- Optimisation et reconditionnement des greffons à haut risques,
- Evaluation des poumons prélevés après arrêt cardiaque (Maastricht III),
- Préservation dynamique de certains greffons pulmonaires

RECOMMANDATIONS SFCTC :

- *Les techniques de Toronto, Lund et OCS peuvent être utilisées indifféremment pour la PPEV*
- *Les trois indications reconnues de la perfusion pulmonaire ex vivo sont*
 - *l'optimisation et le reconditionnement des greffons à haut risque,*
 - *l'évaluation des poumons prélevés sur des DDACM3*
 - *la préservation dynamique des greffons pulmonaires*

- *En 2016, l'OCS est la seule machine transportable, permettant la conservation continue du greffon pulmonaire en conditions physiologiques normothermiques et en s'affranchissant de l'ischémie froide.*

D- Optimisation et reconditionnement des greffons proposés et refusés

La PPEV offre une plateforme idéale pour optimiser avant l'implantation des greffons dont la qualité reste douteuse après les moyens usuels d'évaluation. Le greffon peut être inspecté, palpé, exploré par fibroscopie par les chirurgiens transplantateurs pour analyser des zones de contusions, d'œdème, d'infection, de bulles dystrophiques. Les données physiologiques d'échanges gazeux, de mécanique ventilatoire, et d'hémodynamiques peuvent être évaluées pendant toute la durée de perfusion. La décision d'implanter le greffon prise par le chirurgien responsable découle de l'observation directe du comportement de l'organe et du recueil des paramètres physiologiques, notamment d'oxygénation (PaO₂/FIO₂), d'hémodynamique (résistances vasculaires pulmonaires basses) et de la compliance pulmonaire.

Aujourd'hui, la phase de reconditionnement comporte la levée des atélectasies, le nettoyage bronchique, et l'éventuel traitement d'embolie pulmonaire [10]. En effet, La fonction de l'organe peut être améliorée par l'effet direct d'une levée d'atélectasie à l'origine d'un effet shunt, l'évacuation d'embolie pulmonaire crurorique ou graisseux par la perfusion rétrograde avant l'installation dans la machine et la lutte contre la formation d'œdème par la perfusion du perfusé hyperoncotique/hyperosmolaire. L'utilisation d'autres agents thérapeutiques médicamenteux, cellulaires ou géniques sont de l'ordre de la recherche.

L'activité clinique de PPEV a fait suite à de nombreux travaux expérimentaux sur animaux et sur poumons humains rejetés pour la transplantation. La première utilisation clinique par le Pr Stig Steen en 2001 fut couronnée de succès et lança l'expérience clinique de nombreux centres dont les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Le groupe de transplantation pulmonaire de Toronto est le promoteur de la PPEV clinique moderne [7,11]. Il a montré que les greffes utilisant des poumons à haut risque optimisés/reconditionnés par EVLP résultaient, en comparaison au transplantation utilisant des poumons standards, à:

- (i) un taux similaire de DPG stade 3

- (ii) un taux similaire de recours à l'assistance respiratoire extracorporelle post-transplantation
- (iii) un taux similaire de complication bronchique
- (iv) des durées moyennes de ventilation mécanique, et de séjours en réanimation et à l'hôpital comparables
- (v) des taux de mortalité à 30 jours, et des taux de survie à 1-, 2-, et 3 ans comparables
- (vi) des courbes de survie à 5 ans comparables
- (vii) une qualité de vie, et des explorations fonctionnelles respiratoires similaires
- (viii) des taux de rejet aigu cellulaire et de dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire comparables.

D'autres équipes ont rapporté leurs résultats avec le même mode de perfusion sur des effectifs plus réduits. Le groupe de Vienne compara 13 patients transplantés avec des poumons à haut risque optimisés/reconditionnés par EVLP à 119 patients transplantés sur la même période avec des poumons standards. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes pour le taux de DPG, les durées de ventilation mécanique et de séjours en réanimation puis hospitalier. Le taux de mortalité à 30 jours était également similaire [12]. Le groupe d'Harefield (Londres, UK) a comparé 6 greffons à haut risque traités par EVLP vs 86 greffons standards pour conclure à une équivalence des résultats en termes de durée de séjour hospitalier, et de survie à 3 et 6 mois [13,14]. L'équipe de Turin trouva des taux de DPG à 72 heures comparable entre 8 patients greffés avec des poumons à haut risque reconditionnés par EVLP vs 28 patients standards transplantés sur la même période [15].

La première expérience sur le plan national a été publiée en 2014 [16]: 31 double transplantations pulmonaires issues de greffons à haut risque reconditionnés par PPEV ont été comparées à 81 greffes standards effectuées sur la même période. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant (i) le taux de PGD 3 à 72 heures, (ii) la durée de ventilation mécanique, (iii) la durée de séjours en réanimation, (iv) la durée de séjours hospitaliers, et (v) le taux de mortalité à 30 jours. Dans cette première expérience Française, les poumons soumis à PPEV étaient sélectionnés sur le critère de refus par d'autres équipes n'excluant pas la possibilité que certains de ces poumons auraient pu être implantés d'emblée.

En résumé, ces études cliniques démontrent que la PPEV permet de transplanter de manière fiable et reproductible des greffons refusés initialement, et d'obtenir des résultats similaires par comparaison aux greffons acceptés d'emblée, et ce quelle que fût la technique utilisée. Le taux de récupération d'organe, jugé implantable, varie entre 39% à 100%, avec une médiane de l'ordre de 80%. Selon les centres, l'expansion de l'activité de greffe grâce à la PPEV varie de 22 à 32%.

Les résultats de 3 essais contrôlés sont en attente (tableau 3).

- L'essai NOVEL aux USA, commandé par la FDA, étudie le reconditionnement suivant le protocole de Toronto
- L'essai DEVELOP au UK, qui a comporté une première phase de protocole hybride et une deuxième phase suivant le protocole de Lund, prématurément arrêté
- L'essai EXPAND, multicentrique Nord-Américain, Européen et Australien, suivant le protocole OCS

Nous pouvons donc conclure de ces expériences nationale et internationales que la transplantation de greffons pulmonaires initialement jugés non transplantables selon les critères usuels mais optimisés et reconditionnés avec succès par PPEV donnait des résultats fiables, et comparables aux transplantations standards. Le taux de succès de la PPEV est en moyenne de 80% aux mains d'équipes expérimentées.

RECOMMANDATIONS SFCTC :

- *L'optimisation et le reconditionnement de greffons pulmonaires sont des indications de PPEV validées par plusieurs études cliniques.*
- *La PPEV permet de restaurer et de transplanter près de 80% des greffons jugés non-transplantables selon les critères en vigueur et d'obtenir des résultats comparables aux transplantations à base de greffons standards.*

E- Evaluation des poumons prélevés sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie « Maastricht 3 » (DDACM3)

La PPEV peut être d'une aide très importante pour l'évaluation de greffons pulmonaires provenant de DDAC Maastricht 3. Elle permet l'évaluation avant transplantation des greffons pulmonaires provenant de DDACM3 avec longue phase agonique et durée d'ischémie chaude prolongée.

Les greffons provenant de DDACM3 sont de bons greffons avec maintenant un recul de plus de 10 ans d'expérience dans le monde entier montrant des résultats similaires voire supérieurs aux greffes standard [23]. L'utilisation clinique de DDACM3 ne fait pas appel systématiquement à la PPEV et ces résultats sont obtenus avec ou sans utilisation de PPEV en fonction notamment de la durée de la phase agonique.

D'importants travaux de recherche provenant de laboratoires européens, australiens et américains ont montré que la durée d'ischémie chaude tolérable avant prélèvement était située entre 60

et 90 minutes et que la durée de la phase agonique était un facteur important de la qualité du greffon pulmonaire [24-29].

Aujourd'hui, il n'y a pas de données claires attestant que la PPEV devrait être systématique pour tous les prélèvements pulmonaires provenant de DDAC car la fonction pulmonaire peut être évaluée préalablement à la limitation des soins en réanimation. En revanche, si la phase agonique est prolongée, l'évaluation préalable perd sa fiabilité. Les poumons auraient pu souffrir d'un état proche de la mort cérébrale ou être lésés au cours de l'arrêt des soins par une phase agonique prolongée, une hypotension prolongée, ou une inhalation après extubation. Une étude rétrospective comparant les transplantations provenant de greffons DDAC avec ou sans utilisation de la PPEV a montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de survie mais que la durée de ventilation et de réanimation étaient plus courtes pour les greffons reconditionnés [30].

Le programme de DDACM3 a débuté cette année en France et est encadré par l'Agence de la biomédecine. Le protocole est accessible en ligne sur le site <http://agence-biomedecine.fr>. La particularité du protocole Français est l'utilisation systématique de la circulation régionale normo thermique pour les prélèvements hépatiques et rénaux. Dans ces conditions, le prélèvement pulmonaire est retardé et l'ischémie chaude prolongée. Par conséquent, l'utilisation systématique de la PPEV pour l'ensemble de ces greffons permettrait une étape intermédiaire d'évaluation et de transplanter ces poumons dans des conditions maximales de sécurité.

RECOMMANDATIONS SFCTC :

- *Les indications précises d'utilisation de la PPEV pour les greffons pulmonaires prélevés sur des DDACM3 restent à définir aujourd'hui.*
- *Jusqu'à publication de résultats du protocole de DDACM3 de l'Agence de la biomédecine la sécurité du patient impose l'utilisation de la PPEV pour évaluer ce type de greffon pulmonaire avant la transplantation.*

F- Préservation dynamique du greffon pulmonaire.

Aujourd'hui seul l'OCS peut être utilisé dans le but d'une préservation dynamique unique en perfusant l'organe dès son prélèvement jusqu'à son implantation. La console est transportable et peut donc être emmené sur le site du prélèvement en vue d'une installation immédiate du greffon dans l'appareil. Le monitoring des différents paramètres de réglage de la machine, de saturation en O₂, d'hémodynamique pulmonaire est assuré par l'intermédiaire d'un écran connecté. Des accès ont été

prévus pour faire des prélèvements de perfusât et pour introduire un fibroscope. Une étude de phase 2 portant sur 12 patients a prouvé la faisabilité de la préservation dynamique normo thermique par OCS [22].

La comparaison entre la préservation pulmonaire par perfusion ex-vivo normo thermique continue, dès l'explantation, et la conservation statique en ischémie froide, est étudiée par l'essai randomisé prospectif de phase III INSPIRE. Cette étude de phase 3, incluant 370 patients sur une quinzaine de centres Européens, Américains et Australiens, a randomisé entre conservation en ischémie froide (« standard of care ») et perfusion ex-vivo normo thermique continu (« OCS »). Les résultats précis, revus par des experts indépendants, sont pour l'instant gardés dans la confiance des co-investigateurs, étant donné que le manuscrit est soumis au New England Journal of Medicine.

Les évaluations intermédiaires présentées en congrès permettent de retenir les points suivants :

- la méthode est reproductible
- la perfusion ex-vivo sur OCS diminue le taux de dysfonctionnement de grade 2 et 3 à 72 heures et la survenue d'un dysfonctionnement au cours des 72 premières heures
- la perfusion ex-vivo sur OCS diminue l'indicateur cumulé de dysfonctionnement de grade 3 pendant les 72 premières heures et de mortalité à 30 jours par rapport au groupe contrôle.
- on observe une diminution des complications liées à la transplantation (rejet, infection pulmonaire, complications bronchiques) dans le bras OCS au cours des 6 premiers mois
- on note une diminution du taux de bronchiolite oblitérante à 6 mois et à 1 an dans le bras OCS

Si ces résultats sont confirmés par les résultats définitifs de l'étude, la préservation ex vivo dynamique normothermique serait utile pour les greffons à haut risque de défaillance primaire.

En dehors du but d'améliorer la préservation de l'organe, l'apport de la perfusion pourrait permettre la prolongation de la période de préservation à visée logistique. Nous disposons de données expérimentales et cliniques argumentant que la perfusion du greffon standard permet d'allonger la durée de conservation que la perfusion soit continue ou entourée de périodes d'ischémie froide [31]. Les trois avantages logistiques sont 1-la conservation des programmes de chirurgie réglée, 2-l'absence de conflit avec les réglementations du temps de travail et du repos de sécurité de l'équipe médicale, et 3-la possibilité d'attendre le résultat d'un crossmatch prospectif ou de réaliser une plasmaphérèse chez les patients hyper-immunisés [32].

RECOMMANDATIONS SFCTC :

- *Les résultats préliminaires de l'étude INSPIRE suggèrent une diminution de la défaillance primaire du greffon, de la mortalité péri-opératoire, ainsi que du taux de bronchiolite oblitérante à 6 mois et 1 an.*
- *Si les résultats de l'étude INSPIRE se confirment, l'utilisation de la PPEV continue à visée de préservation dynamique devrait être favorisée, en particulier dans les situations à haut risque de dysfonctionnement du greffon.*
- *La PPEV peut être utilisée pour des greffons standards afin d'allonger la durée de conservation et ainsi faire face à des problèmes logistiques.*

G- Conditions pour ouvrir un programme Ex vivo – vision sur l'organisation en France

Les résultats de la PPEV sont des résultats d'équipes expertes en transplantation ayant un volume de transplantation annuelle important. La PPEV est en pleine expansion avec de nombreux protocoles de recherche en cours. Il s'agit d'une technique en pleine évolution et les équipes impliquées dans sa réalisation doivent être formées aux dernières avancées de manière continue. Il est probable que dans un futur proche la préservation statique ne soit plus le mode de préservation de premier choix pour les greffons à risque. La recommandation est de privilégier à la fois l'expertise clinique et scientifique, et une organisation régionale équitable en ouvrant de grands centres experts régionaux en perfusion pulmonaire.

Au même titre que les donneurs usuels, l'activité de PPEV devra être évaluée par l'Agence de la Biomédecine via la base de données Cristal.

RECOMMANDATIONS SFCTC :

- **Privilégier à la fois l'expertise clinique et scientifique, et une organisation régionale équitable en ouvrant des programmes de perfusion pulmonaire régionaux dans des centres experts.**
- **Les critères pour qu'un programme de perfusion pulmonaire soit performant sont, sur les 5 dernières années :**
 - **Un nombre de greffes pulmonaires > 30/an**
 - **Un taux de refus de greffons inférieur à la moyenne nationale (ie, 38%)**
 - **Une formation continue et l'affiliation à des programmes de recherche**

- **La régulation de l'activité de perfusion pulmonaire utilisera la déclaration d'activité et de suivi d'une base de données nationale.**
- **L'activité d'PPEV devra faire l'objet d'une évaluation annuelle par l'ABM au même titre que la transplantation, tenant compte de l'indication, du type de dispositif et de l'équipe.**

H- Conclusions

Il est indiscutable que la perfusion pulmonaire ex-vivo est un outil important dans le lutte contre le déficit de greffon pulmonaire en permettant l'optimisation et le reconditionnement des greffons à haut risques proposables mais refusés.

La PPEV apporte une sécurité par l'évaluation du comportement des greffons prélevés sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie 3 de la classification de Maastricht .

La préservation dynamique par PPEV des greffons standard permet en allongeant, de façon sécurisée, la conservation pulmonaire une réorganisation logistique autour du receveur. De plus, elle permet de diminuer le taux de défaillance grave d'organe, le taux de décès à 1 mois, et de diminuer l'incidence de rejet chronique.

La perfusion pulmonaire ex-vivo est une technique d'avenir qui permettra de répondre à la demande croissante de transplantation pulmonaire et d'en améliorer les résultats. L'allongement sécurisé de la conservation pulmonaire devrait permettre une réorganisation logistique plus favorable autour du receveur.

Les évolutions futures de cette technologie imposent une réévaluation des recommandations tous les 3 ans. Dans l'intervalle le groupe d'experts PPEV de la SFCTCV sera en veille bibliographique, scientifique et clinique afin d'apporter des modifications à ces recommandations le cas échéant.

Paris, le 09/12/2016



Professeur Pascal-Alexandre THOMAS
Président de la S.F.C.T.C.V.

Tableau 1: protocoles de perfusion pulmonaire *ex vivo*

Paramètre	Protocole		
	Toronto	Lund	OCS™*
Perfusion - Débit cible (délai) - Débit initial - Flux - PAP - OG - Pression OG - Perfusât	40% DC (1h) 10% du débit cible Continu Dictée par le flux ≤ 15 mmHg Fermée 3-5 mmHg Steen™ solution	100% DC (1h) 100 mL/min Continu ≤ 20 mmHg Ouverte 0 mmHg Steen™ solution + CGR Ht 14%	2.0-2.5 L/min (15-30') 200 mL/min Pulsatile ≤ 20 mmHg Ouverte 0 mmHg OCS™ solution + CGR Ht 15-25%
Ventilation - Température d'initiation - TV - FR (mpm) - PEP - FiO ₂ (%)	32°C 7 mL/kg poids idéal D 7 5 cmH ₂ O 21	32°C 5-7 mL/kg poids D 20 5 cmH ₂ O 50	34°C 6 mL/kg poids D 10 5-7 cmH ₂ O 21
Timing de l'EVLP - Initiation - Durée de perfusion	Statique : site de transplantation 4-6 h; jusqu'à 12 h	Statique : site de transplantation 2h	Mobile : site de prélèvement Durée du transport

PAP: pression artérielle pulmonaire, OG: atrium gauche, DC: débit cardiaque, CGR: culots de globules rouges, Ht : hématoците, TV: volume courant, FR: fréquence respiratoire, mpm: mouvements par minute, PEP: pression expiratoire positive, FiO₂: fraction inspirée d'oxygène, D: donneur

*OCS: Organ Care System™ (Transmedics).

Tableau 2 Expérience Ex Vivo Reconditionnement Poumons marginaux OM

Equipe	1ere Ref	Mise à jour	Protocole	Perfusât	Nombre EVLP	Nombre Tx	Taux de réussite	Survie et mortalité
Lund [17,18]	2009	2011	Lund	Cellulaire	9	6	66	100% à 3 mois 66% à 2 ans
Goteborg [19,20]	2012	2014	Lund	cellulaire	11	11	100	100% à 3 mois
Total					20	17	85	
Harefield [13,14]	2009	2012	Toronto	acellulaire	13	6	46	100% à 3 mois
Toronto [7,11]	2011	2012	Toronto	acellulaire	58	50	86	87% à 1 an mortalité 4% à 30 j
Vienne [12]	2012		Toronto	acellulaire	13	9	69	78% à 1 an mortalité 0% à 30 j
Newcastle [21]	2012		Toronto	acellulaire	18	7	39	100% à 3 mois
Foch-CCML [16]	2014		Toronto	acellulaire	32	31	96	93% à 1 an
Total					134	103	76	
Madrid – Hannover [22]	2012		OCS	cellulaire	12	12	100	100% à 3 mois
Total					12	12	100	

Tableau 3 Essais cliniques en cours Ex vivo Reconditionnement Greffons marginaux

Essai	Design	Comparaison	Sujets	Critère de jugement primaire	Localisation	Protocole PPEV	Machin e PPEV	Date début d'inclusion	Date de fin d'inclusion
NOVEL	Non randomisé	Poumons marginaux reconditionnés vs. Poumons standards	42 PPEV vs. 42 standards	Mortalité à 30 jours	USA	Toronto	XPS	Mai 2011	Mai 2017
DEVELOP	Non randomisé	Poumons marginaux reconditionnés vs. Poumons standards	102 PPEV vs. 306 standards	Survie à 1 an	UK	Lund	Vivoline S1	Avril 2012	Décembre 2016
EXPAND	Non contrôlé	Poumons marginaux reconditionnés	55 OCS	Critère composite mortalité à 30 j + défaillance primaire du greffon T0 – T72	USA Europe	OCS	OCS Lung	Janvier 2014	Juin 2017

Novel Lung Trial: Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion (Evlp) As An Assessment Of Extended/Marginal Donor Lungs. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01365429?term=NOVEL&rank=406>

A study of Donor Ex-Vivo Lung Perfusion in United Kingdom lung transplantation (DEVELOP - UK) <http://www.isrctn.com/ISRCTN44922411> DOI 10.1186/ISRCTN44922411
<http://www.isrctn.com/ISRCTN44922411?q=develop%20evlp&filters=&sort=&offset=1&totalResults=1&page=1&pageSize=10&searchType=basic-search>

International EXPAND Lung Pivotal Trial (EXPANDLung). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963780?term=Expand&rank=42>

Références

- 1- Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, Van Raemdonck D, Waddel T, Snell GI; Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation.. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Nov;22(11):1183-200.
- 2- Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
- 3- Smits JM, van der Bij W, Van Raemdonck D, de Vries E, Rahmel A, Laufer G, De Pauw M, Meiser B. Defining an extended criteria donor lung: an empirical approach based on the Eurotransplant experience. *Transpl Int*. 2011 Apr;24(4):393-400.
- 4- Grimm JC, Valero V 3rd, Magruder JT, Kilic A, Dungan SP, Silhan LL, Shah PD, Kim BS, Merlo CA, Sciortino CM, Shah AS. A novel risk score that incorporates recipient and donor variables to predict 1-year mortality in the current era of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Nov;34(11):1449-54.
- 5- Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science* 1935; 81: 621.
- 6- Steen S, Sjöberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *The Lancet* 2001;357:825-9.
- 7- Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431-40.
- 8- Machuca TN, Cypel M, Keshavjee S. Advances in lung preservation. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 1373.
- 9- Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014.
- 10- Machuca TN, Hsin MK, Ott HC, et al. Injury-specific ex vivo treatment of the donor lung: pulmonary thrombolysis followed by successful lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 878.
- 11- Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1200.
- 12- Aigner C, Slama A, Holzenecker K, et al. Clinical ex vivo lung perfusion – pushing the limits. *Am J Transplant* 2012; 12: 1839.
- 13- Zych B, Marczin N, Carby M, et al. Ex vivo lung perfusion –a way to salvage lungs for transplantation? Initial experience at a single institution. *Br J Transplant* 2009; 4: 10.
- 14- Zych B, Popov AF, Stavri G, et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex-vivo lung evaluation and reconditioning. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 274.

- 15- Boffini M, Ricci D, Bonato R, Fanelli V, Attisani M, Ribezzo M, Solidoro P, Del Sorbo L, Ranieri VM, Rinaldi M. Incidence and severity of primary graft dysfunction after lung transplantation using rejected grafts reconditioned with ex vivo lung perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;46(5):789-93.
- 16- Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Dartevelle P, Chapelier A, Fischler M; Foch Lung Transplant Group. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;46(5):794-9.
- 17- Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 255.
- 18- Lindstedt S, Hlebowicz J, Koul B, et al. Comparative outcome of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 162.
- 19- Wallinder A, Ricksten SE, Hansson C, et al. Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1222.
- 20- Wallinder A, Ricksten S-E, Silverborn M, et al. Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: a case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 45: 40.
- 21- Dark JH, Karamanou D, Clark S, et al. Successful transplantation of unusable donor lungs using ex-vivo lung perfusion: the Newcastle experience. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: S115 (abstract 323).
- 22- Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet* 2012; 380: 1851.
- 23- Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, Mason D, Glanville AR, Chambers D, Edwards LB, Stehlik J, Hertz M, Whitson BA, Yusen RD, Puri V, Hopkins P, Snell G, Keshavjee S; International Society for Heart and Lung Transplantation. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1278-82.
- 24- Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjöberg T. Transplantation of lungs from non-heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 244.
- 25- Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, De Leyn PRJ, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmonary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg* 1998; 228: 788.
- 26- Rega FR, Vandezande EJ, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DE. The role of leucocyte depletion in ex vivo evaluation of pulmonary grafts from (non-) heart-beating donors. *Perfusion* 2003; 18(suppl 1): 13.

- 27-Rega FR, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DE. Long-term preservation with interim evaluation of lungs from a non-heart-beating donor after a warm ischemic interval of 90 minutes. *Ann Surg* 2003; 238: 782.
- 28-Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Geudens N, et al. Comparative study of donor lung injury in heart-beating versus non-heart-beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 628.
- 29-Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, et al. The mode of death in the non-heart-beating donor has an impact on lung graft quality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 919.
- 30-Machuca TN, Mercier O, Collaud S, Tikkanen J, Krueger T, Yeung JC, Chen M, Azad S, Singer L, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre A, Waddell TK, Keshavjee S, Cypel M. Lung transplantation with donation after circulatory determination of death donors and the impact of ex vivo lung perfusion. *Am J Transplant*. 2015 Apr;15(4):993-1002.
- 31-Hsin MK, Iskender I, Nakajima D, Chen M, Kim H, dos Santos PR, Sakamoto J, Lee J, Hashimoto K, Harmantas C, Hwang D, Waddell T, Liu M, Keshavjee S, Cypel M. Extension of donor lung preservation with hypothermic storage after normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan;35(1):130-6.
- 32-De Wolf J, Puyo P, Bonnette P, Roux A, Le Guen M, Parquin F, Chapelier A, Sage E. Logistic ex Vivo Lung Perfusion for Hyperimmunized Patients. *Ann Thorac Surg*. 2016 Sep;102(3):e205-6.