

Dissection 033 – Février 2024, écrite par :
Heithem Jeddou (Rennes), Stylianos Tzedakis (Paris),
Karim Boudjema (Rennes)

Journal : *Liver Transpl.* 2024 Jan 1;30(1):30-45.

doi: 10.1097/LVT.0000000000000270.

Epub 2023 Dec 15.

PMID: 38109282.

IF: 5.0

Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes

Auteurs: Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boteon YL, Barton D, Neil DAH, Isaac JR, Roberts KJ, Abradelo M, Schlegel A, Dasari BVM, Ferguson JW, Cilliers H, Morris C, Friend PJ, Yap C, Afford SC, Perera MTPR, Mirza DF

Résumé

Dans cet article Mergental et al. (1) ont rapporté les résultats à 5 ans de l'essai VITTAL (2) (3). VITTAL était un essai prospectif non randomisé, mono-bras, qui testait la perfusion normothermique oxygénée (normothermic machine perfusion, NMP) en fin d'ischémie, avec la stratégie « back-to-base » pour évaluer, avant d'éventuellement les transplanter, les greffons hépatiques refusés par tous les centres de transplantation hépatique (TH) au Royaume Uni. Pour qu'un foie soit considéré comme viable, il devait métaboliser le lactate du perfusât à une concentration inférieure ou égale 2,5 mmol/L dans les quatre heures suivant le début de la perfusion, et satisfaire au moins deux des critères suivants : production de bile, sans quantité définie ; maintien du pH du perfusât au-dessus de 7,3 ; consommation du glucose dans le perfusât ; maintien d'un débit artériel et portal stables respectivement ≥ 150 et ≥ 500 ml/min; maintien de la souplesse et perfusion homogène du greffon (4). Au total, 31 greffons récusés entre novembre 2016 et février 2018 avaient été perfusés en normothermie en fin d'ischémie, et 22 (71%) ont été jugés transplantables et ont été greffés après qu'ils ont satisfait aux critères de viabilité définis ci-dessus. Le critère de jugement principal de l'essai était le taux de survie des greffons à 90 jours et il était de 100%.

Dans l'article que nous analysons, les auteurs rapportent le devenir à long terme des malades et des greffons de l'essai VITTAL.

La survie des greffons et des receveurs à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 91%, 82% et 82%, et 100%, 91% et 82%. Parmi les 22 greffons jugés transplantables, 12 greffons étaient prélevés sur des donneurs en état de mort encéphalique et 10 greffons étaient prélevés sur des donneurs en arrêt circulatoire. Parmi les 10 foies prélevés sur des donneurs en arrêt circulatoire (donated after circulatory death, DCD), 3 ont développé des sténoses ischémiques des voies biliaires intrahépatiques (non anastomotique stenosis, NAS) (30%) et ont nécessité une retransplantation. La quatrième retransplantation de la série a été effectuée chez un patient qui avait reçu un greffon prélevé sur un donneur en état de mort encéphalique dont la transplantation s'était compliquée d'une thrombose de l'artère hépatique.

Une sténose biliaire anastomotique est survenue dans 2 cas, à chaque fois traitée par voie endoscopique rétrograde. Enfin, des irrégularités des voies biliaires à la Bili-IRM, sans perturbation du bilan hépatique, ont été observées dans 3 cas.

A 5 ans, 4 receveurs étaient décédés et tous avaient un greffon fonctionnel. Deux d'entre eux avaient été retransplantés pour une NAS. La cause du décès était la récurrence du cancer primitif dans 3 cas et un rejet chronique dû à une mauvaise observance du traitement dans 1 cas.

Commentaires

Il s'agit de la première étude rapportant le devenir à long terme des greffons hépatiques transplantés après avoir été évalués par NMP alors qu'ils avaient été jugés non transplantables à partir des critères classiques d'évaluation. Cependant deux points doivent être discutés pour interpréter le taux élevé de complications biliaires rapporté : i) Les critères de viabilité utilisés dans cet essai et ii) l'utilisation de la NMP en fin d'ischémie seule.

1-Les critères de viabilité utilisés dans l'essai VITTAL :

Pendant la NMP, le foie se trouve dans un environnement quasi-physiologique et retrouve ses fonctions métaboliques. Cela conduit à la restauration du métabolisme aérobie, ce dont témoigne la consommation de glucose, la clairance des lactates, le maintien d'un équilibre acido-basique, et la production de bile. On distingue deux types de critères de viabilité des greffons hépatiques pendant la NMP : les critères de viabilité hépatocellulaire et cholangiocellulaire (5) (6) (7). La qualité du greffon peut être appréciée en évaluant : i) Sa fonction métabolique (clairance des lactates, maintien du pH, production d'urée et de facteurs de coagulation) ; ii) sa fonction excrétrice (production de bile, clairance du vert d'indocyanine) (8) ; iii) son aspect, sa consistance et son hémodynamique (débit, pression et résistance de l'artère hépatique et de la veine porte) au cours de la perfusion. La fonction de l'épithélium biliaire peut être évaluée en analysant la composition de la bile (pH, taux de glucose et taux de bicarbonate) (9). Dans l'essai VITTAL, seule la viabilité hépatocellulaire a été prise en compte pour évaluer la transplantabilité du foie pendant la NMP. La composition de la bile a été étudiée et des biopsies biliaires ont été réalisées. Ces deux facteurs n'ont pas été considérés lors de l'évaluation du greffon ni dans la décision de procéder ou non à la transplantation. A posteriori, les NAS se sont développées dans des foies issus de DCD qui avaient un pH biliaire < 7,65 et un taux de bicarbonate biliaire < 25 mmol/L. L'évaluation histologique de ces greffons a révélé des lésions biliaires avancées et des nécroses des médias artérielles (1).

Il a en effet été montré que la composition de la bile pendant la NMP permettait de prédire la survenue de NAS (9) (10). La transplantation de foies prélevés chez des donneurs DCD sans contrôle de la composition de la bile pendant la NMP expose le receveur à des NAS (5) (6). Ceci pourrait expliquer l'incidence élevée des NAS dans l'essai VITTAL (30 % de retransplantation pour NAS dans le groupe DCD). Ces critères de viabilité biliaires ont été encore affinés dans l'essai DHOPE-COR-NMP (10). Il avait été montré que les valeurs absolues du pH, du bicarbonate et du glucose de la bile pendant la NMP ne sont pas les marqueurs les plus adaptés pour tester la viabilité cholangiocellulaire et que le delta entre les niveaux de pH, de bicarbonate et de glucose de la bile et du perfusé doit être utilisée pour identifier l'alcalinisation de la bile et la réabsorption du glucose par l'épithélium biliaire (10).

2-Utilisation de la NMP en fin d'ischémie seule.

Dans l'essai VITTAL, il a été choisi de réaliser uniquement une NMP en fin d'ischémie (2). La NMP en fin d'ischémie expose le greffon à des lésions d'ischémie-reperfusion, auxquelles les voies biliaires sont extrêmement sensibles (11). Depuis le début de l'essai VITTAL en 2016, l'équipe de Cambridge a partagé des expériences similaires montrant des pourcentages élevés de complications biliaires après la NMP des foies prélevés chez des DCD (5) (6). Il a été démontré qu'une courte période de perfusion oxygénée hypothermique (HOPE) réduit les lésions d'ischémie-reperfusion (12) (13). Le groupe de Groningen avait montré un effet bénéfique de la combinaison de la perfusion hypothermique artérielle et portale (Dual Hypothermic Oxygenated Perfusion, DHOPE) et de la NMP (DHOPE-NMP) sur la fonction cholangiocellulaire. La concentration des bicarbonates biliaires était plus élevée dans le groupe DHOPE-NMP par rapport au groupe NMP. Non seulement les bicarbonates biliaires témoignent d'une bonne fonction cholangiocellulaire mais aussi protègent l'épithélium biliaire contre les effets des sels biliaires hydrophobes toxiques (14). Ce phénomène a été décrit comme le "bicarbonate umbrella" (14). En 2017, le même groupe de Groningen a lancé l'essai DHOPE-COR-NMP (combinaison de DHOPE d'une heure, suivie d'un réchauffement oxygéné contrôlé d'une heure, et d'une NMP ultérieure), dans le but de réduire les lésions d'ischémie-reperfusion au début de la NMP (10). Tous les foies de l'essai DHOPE-COR-NMP répondaient aux critères de viabilité hépatocellulaire utilisés dans l'étude VITTAL, malgré le fait que

tous les foies provenaient de donneurs DCD à haut risque dont l'âge médian était nettement plus élevé que dans l'étude VITTAL (10). Avec un suivi médian de 12 mois, ils n'ont observé qu'un seul cas de cholangiopathie post-transplantation après DHOPE-COR-NMP de greffons de foie DCD à haut risque et aucun receveur n'a été retransplanté (10). La même équipe de Groningen a plus récemment, rapporté ses résultats en utilisant la combinaison DHOPE-NMP (15). 105 procédures ont été réalisées pour tester des greffons initialement récusés pour la transplantation, 69 foies ont été jugés transplantables et ont été transplantés. La survie des greffons et des receveurs était à 1 et 3 ans respectivement de 93% et 91%, et 99% et 97%.

Deux patients (3%) ont développé une NAS et ont nécessité une retransplantation. À partir de ces constatations, les critères de viabilité ont été modifiés en utilisant le delta entre les niveaux de pH, de bicarbonate et de glucose de la bile et du perfusa plutôt que leurs valeurs absolues biliaires. En utilisant ces critères de viabilité cholangiocellulaires, aucun cas de NAS n'a été observé (16).

Conclusion :

La NMP est un outil important pour évaluer et sélectionner des foies de donneurs qui, sur la base de critères classiques, étaient initialement considérés comme non transplantables.

L'essai VITTAL a permis de repousser les limites de l'utilisation de ces greffons hépatiques à haut risque après leur évaluation au cours de la NMP.

Cependant, la NMP en fin d'ischémie seule, telle qu'elle a été appliquée dans l'étude VITTAL, ne protège pas les voies biliaires des lésions d'ischémie-reperfusion en particulier pour les foies issus de DCD. Par conséquent, une courte période de DHOPE avant la NMP, ainsi que l'utilisation de critères de viabilité cholangiocellulaire lors de la NMP, pourraient permettre de réduire la morbidité post-transplantation et le risque de la perte des greffons à cause des NAS.

Points faibles :

- Prise en compte uniquement des critères d'évaluation hépatocellulaire
- Utilisation uniquement de la perfusion normothermique sans perfusion hypothermique

Forces :

- Première étude rapportant le devenir à long terme des greffons hépatiques transplantés après avoir été évalués au cours de la perfusion normothermique.
- Équipe experte en perfusion normothermique des greffons hépatiques.
- Réponse à une problématique d'actualité en transplantation hépatique.

Lecture recommandée / Références

1. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boteon YL, Barton D, et al. Discarded livers tested by normothermic machine perfusion in the VITTAL trial: Secondary end points and 5-year outcomes. *Liver Transpl.* janv 2024;30(1):30-45.
2. Laing RW, Mergental H, Yap C, Kirkham A, Whilku M, Barton D, et al. Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. *BMJ Open.* 28 nov 2017;7(11):e017733.
3. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera MTPR, Boteon YL, Attard J, et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun.* 16 juin 2020;11(1):2939.

4. Mergental H, Perera MTPR, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2016;16(11):3235-45.
5. Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2018;18(8):2005-20.
6. Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation.* mai 2017;101(5):1084-98.
7. Brüggewirth IMA, de Meijer VE, Porte RJ, Martins PN. Viability criteria assessment during liver machine perfusion. *Nat Biotechnol.* nov 2020;38(11):1260-2.
8. Eshmuminov D, Becker D, Bautista Borrego L, Hefti M, Schuler MJ, Hagedorn C, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol.* févr 2020;38(2):189-98.
9. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE, et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation.* juill 2019;103(7):1405-13.
10. de Vries Y, Berendsen TA, Fujiyoshi M, van den Berg AP, Blokzijl H, de Boer MT, et al. Transplantation of high-risk donor livers after resuscitation and viability assessment using a combined protocol of oxygenated hypothermic, rewarming and normothermic machine perfusion: study protocol for a prospective, single-arm study (DHOPE-COR-NMP trial). *BMJ Open.* 15 août 2019;9(8):e028596.
11. Teoh NC, Farrell GC. Hepatic ischemia reperfusion injury: pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol.* août 2003;18(8):891-902.
12. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* mai 2018;24(5):655-64.
13. van Leeuwen OB, de Vries Y, de Meijer VE, Porte RJ. Hypothermic machine perfusion before viability testing of previously discarded human livers. *Nat Commun.* 12 févr 2021;12(1):1008.
14. Westerkamp AC, Karimian N, Matton APM, Mahboub P, van Rijn R, Wiersema-Buist J, et al. Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion After Static Cold Storage Improves Hepatobiliary Function of Extended Criteria Donor Livers. *Transplantation.* avr 2016;100(4):825-35.
15. van Leeuwen OB, Bodewes SB, Porte RJ, de Meijer VE. Excellent long-term outcomes after sequential hypothermic and normothermic machine perfusion challenges the importance of functional donor warm ischemia time in DCD liver transplantation. *J Hepatol.* déc 2023;79(6):e244-5.
16. van Leeuwen OB, Bodewes SB, Lantinga VA, Haring MPD, Thorne AM, Brüggewirth IMA, et al. Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *Am J Transplant.* 1 juin 2022;22(6):1658-70.