

Dissection 004 - AVRIL 2021, écrite par :
Dr Fabien Robin, Dr Heithem Jeddou (Rennes)

Type : Essai prospectif randomisé contrôlé multicentrique

Journal : N Engl J Med. 2021 Apr 15;384(15):1391-1401.

Impact factor : 74.699

Mots clés : foie, transplantation, static cold storage, D-HOPE

Perfusion hypothermique en transplantation hépatique : un essai randomisé

Auteurs : R. van Rijn, I.J. Schurink, Y. de Vries, A.P. van den Berg, M. Cortes Cerisuelo, S. Darwish Murad, J.I. Erdmann, N. Gilbo, R.J. de Haas, N. Heaton, B. van Hoek, V.A.L. Huurman, I. Jochmans, O.B. van Leeuwen, V.E. de Meijer, D. Monbaliu, W.G. Polak, J.J.G. Slangen, R.I. Troisi, A. Vanlander, J. de Jonge, and R.J. Porte, for the DHOPE-DCD Trial Investigators

Résumé de l'article

Dans cet essai contrôlé randomisé multicentrique, les auteurs ont comparé la performance de la perfusion hypothermique oxygénée artérielle et portale (Dual Hypothermic Oxygenated Perfusion, D-HOPE) à celle de l'ischémie froide classique (Static Cold Storage, SCS) pour conserver les greffons provenant de donneurs décédés d'un arrêt cardio-circulatoire (Donors after Cardiac Death, DCD). Le critère principal de jugement était le taux de sténose biliaire non anastomotique (Non anastomotic stenosis, NAS) dans les six premiers mois après la transplantation. Cent soixante-dix-huit patients ont été inclus et 78 greffons D-HOPE ont été comparés à 78 greffons SCS. Les taux de NAS étaient, respectivement, de 6% et 18% dans le groupe D-HOPE et le groupe SCS (HR=0,36 ; IC 95% 0,14-0,94 ; P=0,03). Parmi les critères secondaires de jugement, les taux de syndrome de reperfusion et de dysfonction précoce du greffon (Early Allograft Dysfunction, EAD), définie selon les critères d'Olthoff, étaient significativement plus faibles dans le groupe D-HOPE.

Commentaires

Les auteurs doivent être félicités pour avoir réalisé le premier essai contrôlé randomisé évaluant D-HOPE et nous avons trouvé pertinent qu'ils étudient les greffons DCD puisqu'ils représentent une source croissante de greffons.

Il ne fait aucun doute que la technique de préservation oxygénée jouera un rôle de plus en plus important dans la conservation des greffons hépatiques à critères élargis. Qui plus est, cet essai, introduit D-HOPE dans l'arsenal des techniques de préservation des greffons hépatiques qui compte déjà la perfusion hypothermique oxygénée par la veine porte (HOPE) et la perfusion oxygénée normothermique (Normothermic Machine Perfusion, NMP).

Trois points de ce travail méritent d'être discutés : l'un concerne le critère de jugement principal, c'est-à-dire le taux de NAS, le second concerne la procédure de prélèvement des greffons DCD et le troisième la technique de perfusion hypothermique utilisée.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude à définir avec précision la NAS. Les complications biliaires de la transplantation hépatique peuvent avoir différentes causes mais la NAS traduit une souffrance ischémique prolongée des voies biliaires du greffon, dans la région du hile. Elles pourraient être liées à un défaut de rinçage des capillaires glissonniens, qui, à ce niveau, assurent la vascularisation des voies biliaires. Elles doivent être distinguées des sténoses anastomotiques dues à une malfaçon technique ou secondaire à une sténose ou une thrombose de l'artère hépatique. Dans cet essai, les NAS étaient définies par l'équipe médicale, par la constatation de cinq critères : une irrégularité de quelque type que soit ou un rétrécissement du calibre de la voie biliaire épargnant l'anastomose, objectivés par la cholangiographie rétrograde ou l'IRM, en présence de symptômes cliniques (ictère, cholangite etc.) ou d'une élévation des enzymes de la cholestase et en présence d'une artère hépatique perméable. Cependant, à notre avis, le taux de NAS permettant de calculer l'hypothèse H1 (passer de 29% de NAS à 11% de NAS, soit une réduction de l'incidence des NAS de 60%) nous semble surestimé ce qui est de nature à remettre en cause la portée du travail. Il convient d'ailleurs

de noter que dans le bras SCS, le taux final de NAS n'était que de 18% soit près de 30% inférieur au taux auquel se réfère la construction de l'analyse statistique. En France, ce taux de NAS sur les greffons DCD n'est que de 6%. Pour expliquer ces différences, il faut se référer aux techniques de conditionnement et de prélèvement des donneurs DCD qui diffèrent considérablement d'un pays à l'autre et qui d'ailleurs ne sont pas précisées. Dans cet essai c'est la technique dite « super rapide » qui était utilisée. Aussitôt l'arrêt cardiaque constaté, et après une phase d'asystolie variable selon les pays, non précisée dans l'essai, le foie était rincé in situ par l'aorte puis ex situ par la veine Porte. Il aurait été important de connaître la durée d'ischémie chaude appliquée aux greffons. En France, après le respect d'une phase d'asystolie de 5 min suivant l'arrêt cardiaque, les vaisseaux fémoraux sont canulés, une sonde à ballonnet placée dans l'aorte pour isoler l'étage sous diaphragmatique et une ECMO (Extra Corporal Membrane Oxygenator) mise en place pour perfuser le foie et le rein en normothermie oxygénée (figure 1). Comparée à la technique de prélèvement appliquée dans cet essai, la circulation régionale normothermique (CRN) in situ permet d'écourter l'ischémie chaude et de restaurer l'oxygénation physiologique de l'arbre biliaire. Cet essai est donc sans aucun doute d'une grande importance pour les pays qui utilisent la technique de prélèvement « Super rapide » mais sa portée mérite d'être précisée dans les pays qui utilisent la CRN chez le donneur DCD. Le troisième point que nous voulons discuter est celui de la technique de perfusion oxygénée utilisée dans l'essai. En effet, deux écoles s'affrontent : celle qui comme dans ce travail promeut la double perfusion hypothermique, artérielle et portale (D-HOPE) et celle qui considère que, à l'instar de la technique princeps décrite par Belzer il y a bientôt 40 ans, la perfusion par la seule veine porte (HOPE) suffit à assurer toutes les performances de la méthode.

Aucun travail n'a pour l'instant comparé HOPE à D-HOPE et il serait particulièrement intéressant de savoir si la bonne perfusion et le rinçage des capillaires des voies biliaires glissoniennes qu'apporte D-HOPE ne se fait pas au détriment de complications artérielles liées à la canulation du vaisseau et aux lésions intimaux secondaires à la pression de perfusion par un liquide dont les performances rhéologiques sont loin de simuler celles du sang.

Conclusion

En conclusion, ce travail est une étape importante dans la quête d'une préservation optimale du greffon hépatique et en particulier de celui que l'on prélève de plus en plus sur des donneurs marginaux.

Plusieurs autres essais devraient être réalisés dans un avenir proche pour renforcer la l'intérêt de la conservation du greffon hépatique par la perfusion. Une prochaine étape pourrait être une étude prospective randomisée à trois bras comparant l'efficacité de HOPE, D-HOPE et NOPE sur la conservation des greffons issus de donneurs marginaux (incluant les donneurs DCD) pour réduire les NAS.

Points faibles :

Une technique de prélèvement sur le donneur DCD pourvoyeuse de cholangiopathies ischémiques.

Forces :

Design de l'étude, critères de jugement solide. Réponse à une problématique d'actualité en transplantation hépatique.

Lecture recommandée / Références

1. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation — A Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2021 Feb 24;NEJMoa2031532.
2. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic Machine Preservation in Human Liver Transplantation: The First Clinical Series. *Am J Transplant*. 2010 Feb;10(2):372–81.
3. Nasralla D, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiochia V, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018 May;557(7703):50–6.
4. 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.
5. Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant*. 2019 Jun;19(6):1745–58.
6. B H Pienaar , S L Lindell, T Van Gulik, J H Southard, F O Belzer. Seventy-two-hour preservation of the canine liver by machine perfusion. *Transplantation*. 1990 Feb;49(2):258-60.

Figure 1 : Diagramme des étapes de la procédure de prélèvement des greffons DCD. La partie gauche montre la procédure utilisée dans l'essai et la partie droite montre la procédure appliquée en France.

