

Dissection 012 - Février 2022, écrite par :
Arthur Marichez, Jean-Philippe Adam (Bordeaux)**Type :** Essai randomisé contrôlé multicentrique**Journal:** JAMA Surg

2022 Jan 5 doi: 10.1001/jamasurg.2021.6781. Online ahead of print

Impact factor: (2020) 14.7

Impact de la machine de perfusion normothermique transportable sur les résultats de la transplantation hépatique : l'essai clinique randomisé OCS Liver PROTECT

Auteurs : J. Markmann, M. Abouljoud, M. Ghobrial, C. Bhati, S. Pelletier, A. Lu, S. Ottmann, T. Klair, C. Eymard, G. Roll, J. Magliocca, T. Pruett, J. Reyes, S. Black, C. Marsh, G. Schnickel, M. Kinkhabwala, S. Florman, S. Merani, A. Demetris, S. Kimura, M. Rizzari, A. Saharia, M. Levy, A. Agarwal, F. Cigarroa, J. Eason, S. Syed, K. Washburn, J. Parekh, J. Moon, A. Maskin, H. Yeh, P. Vagefi, M. MacConmara

Résumé de l'article

Dans cet essai contrôlé randomisé multicentrique, les auteurs ont comparé les résultats de la préservation sur machine de perfusion normothermique transportable (Organ Care System OCS) à ceux de la conservation statique froide conventionnelle (ICS) à partir de greffons issus de donneurs en mort encéphalique ou décédés après arrêt circulatoire. Le critère de jugement principal était l'incidence de la dysfonction précoce du greffon (EAD) définie selon les critères d'Olthoff. L'essai a été construit méthodologiquement pour tester à la fois la non-infériorité sur le critère de jugement principal, et sa supériorité si la non-infériorité était atteinte. L'étude s'est déroulée de 2016 à 2019 dans 20 centres américains participants. Parmi les 476 patients randomisés après acceptation du greffon et avant le départ de l'équipe de prélèvement, 300 patients receveurs ont été inclus : 153 patients dans le groupe OCS et 147 dans le groupe ICS. Les 2 groupes étaient comparables, excepté pour la proportion de greffons issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC), deux fois plus importante dans le groupe OCS par rapport au groupe contrôle ICS (19% vs. 9%). L'essai a satisfait à son principal critère d'efficacité en démontrant la non-infériorité et la supériorité statistique des résultats du groupe OCS par rapport au groupe ICS dans la population per-protocole et dans la population d'analyse en intention de traiter. L'incidence de la dysfonction précoce du greffon était significativement diminuée dans le groupe OCS par rapport au groupe ICS sur l'analyse per-protocole (18% vs 31% respectivement, $p=0.01$), ainsi que sur l'analyse en intention-de-traiter avec une diminution relative de l'EAD de 45% dans le groupe OCS ($p=0.005$). Parmi les critères secondaires de jugement, les lésions d'ischémie-reperfusion (6% vs 13%; $p=.004$), et le taux de complications biliaires ischémiques non-anastomotiques à 6 mois (1.3% vs 8.5%; $p=.02$) et 12 mois (2.6% vs 9.9%; $P=.02$) étaient significativement diminuées dans le groupe OCS, alors que la survie du patient à 30 jours était comparable dans les 2 groupes.

Commentaires

Il s'agit du 1er essai contrôlé randomisé ayant testé une machine de perfusion transportée et utilisée sur le lieu de prélèvement en condition normothermique. Au vu de la complexité à la fois de la logistique et de la procédure de perfusion normothermique, il faut donc féliciter les auteurs d'avoir réussi à mener à bien cet essai, qui a inclus un nombre conséquent de patient en une période limitée, sur 20 centres américains. La présentation des résultats de l'essai a d'ailleurs été justement récompensée au Congrès Américain de Transplantation et a permis par la suite d'obtenir une autorisation préalable de mise sur le marché de la machine OCS Liver par la FDA (1). La machine OCS Liver est désormais aujourd'hui le seul système de perfusion ex vivo approuvé par la FDA pour prolonger la viabilité des foies de donneurs en vue d'une transplantation.

Cet essai apporte des données nouvelles sur la perfusion normothermique des greffons par rapport aux essais cliniques randomisés précédant publiés (2,3).

Premièrement, les auteurs ont choisi la dysfonction précoce du greffon définie selon les critères d'Olthoff comme critère de jugement principal. Il s'agit d'un critère clinique plus pertinent pour juger de la performance de la machine que l'importance du pic de transaminases, critère retenu dans l'essai publié par Nasralla et al (2). Bien qu'on puisse

regretter que le calcul d'effectif n'ait pas été détaillé et expliqué pour valider l'hypothèse statistique, les auteurs ont montré sur 300 transplantations, que la perfusion normothermique sur machine OCS Liver avait permis une réduction de la dysfonction précoce du greffon de près de 45% par rapport à la conservation statique froide. Comme déjà rapporté dans la littérature, l'EAD était associée dans cet essai à une diminution significative de la durée de séjour en réanimation et surtout de la survie du greffon à 12 mois. Pour autant à 12 mois de la transplantation, la survie du greffon et la survie du patient étaient comparables dans les 2 groupes, malgré une diminution significative du taux de complications biliaires ischémiques après perfusion normothermique (2.6% vs 9.9%).

Le principal élément novateur de cette étude concerne les modalités de perfusion liées à la transportabilité de la machine. Malgré une durée de préservation totale logiquement allongée dans le groupe OCS, la durée moyenne d'ischémie froide était significativement diminuée, de près de 3h par rapport à la conservation froide (175 vs 339 min, $p < 0.001$). Il s'agissait en effet dans cet essai d'une perfusion normothermique débutée directement sur le lieu de prélèvement, sans ischémie froide préalable. A titre de comparaison, la mise sur machine faisait suite à une conservation froide statique d'une durée moyenne allant de 2 à 8h dans les études précédemment publiées (2-4). Les auteurs mettent en avant l'intérêt d'éviter cette durée d'ischémie froide pour optimiser les résultats, en particulier pour des greffons issus de donneurs à cœur arrêté où l'incidence de l'EAD peut atteindre jusqu'à 46% des greffons (5). En France, l'application de critères de sélection des greffons DDAC et l'utilisation de la circulation régionale normothermique font que l'incidence de l'EAD est moindre, de l'ordre de 18%, similaire à celle rapportée dans le groupe OCS (6).

Un autre avantage de la machine OCS mis en avant par les auteurs est l'augmentation du nombre de greffons DDAC utilisés par rapport au groupe contrôle (51% vs 26%, $p = .007$). Ce déséquilibre entre les 2 groupes s'explique probablement par la procédure de randomisation qui n'était pas effectuée en aveugle, comme l'ont bien expliqué les auteurs. Pour des raisons logistiques évidentes liées au transport de la machine, la randomisation était effectuée avant le départ de l'équipe de prélèvement, potentiellement à l'origine d'une sélection plus stricte des greffons dans le groupe sans machine. Ceci explique probablement aussi le nombre plus important de greffons récusés lors de l'évaluation du greffon dans le groupe conservation froide par rapport au groupe machine OCS (22 vs 9, respectivement). Malgré ce biais de sélection potentiel, l'utilisation de la machine a vraisemblablement permis d'accepter plus de greffons et les résultats n'ont pas été péjorés par la proportion plus importante de greffons DDAC dans le groupe OCS.

Concernant la faisabilité de la procédure, seulement 3 problèmes mineurs (2%) ont été rapportés, sans conséquence sur la réussite de la transplantation. On peut toutefois regretter le peu de données relatives au transport du greffon perfusé. Étant donné la complexité de la perfusion en condition normothermique et la logistique liée au transport de la machine, il aurait été intéressant de connaître les modalités de transport et de surveillance de la perfusion entre le lieu de prélèvement et le centre de transplantation, la durée de transport, ainsi que la courbe d'apprentissage relative à son utilisation.

Conclusion

L'essai PROTECT Liver OCS est le premier essai contrôlé randomisé démontrant la réduction de la dysfonction précoce du greffon par l'utilisation d'une machine de perfusion normothermique transportable et utilisée dès le lieu de prélèvement. L'essai s'ajoute aux précédents essais randomisés réalisés sur machine à perfusion normothermique (2,3) et hypothermique (7,8) et conforte l'intérêt de l'utilisation des machines de perfusion en transplantation hépatique. Des recommandations restent nécessaires pour définir des critères de perfusion d'un greffon, ainsi que pour préciser la complémentarité des machines de perfusion normothermique et hypothermique.

Points faibles :

- Design de l'étude avec critères de jugement pertinents
- Taille de l'échantillon
- Côté novateur de la machine transportable

Forces :

- Pas de calcul d'effectif effectué

Lecture recommandée / Références

1. Chang DD, Han JJ. The TransMedics Organ Care System for the liver receives FDA pre-market approval. *Artif Organs*. 2022;46(1):25–6.
2. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50–6.
3. Ghinolfi D, Rreka E, Tata VD, Franzini M, Pezzati D, Fierabracci V, et al. Pilot, Open, Randomized, Prospective Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transplant*. 2019;25(3):436–49.
4. Mergental, H., Laing, R.W., Kirkham, A.J. et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun* 2020 ;11, 2939.
5. Wang K, Lu D, Liu Y, Li W, Zhuang L, Ma Z, et al. Severity of early allograft dysfunction following donation after circulatory death liver transplantation: a multicentre study. *Hepatobiliary Surg Nutrition*. 2019;10(1):99–19.
6. 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;104(9):1943–51.
7. Rijn R van, Schurink IJ, Vries Y de, Berg AP van den, Cerisuelo MC, Murad SD, et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation — A Randomized Trial. *New Engl J Med*. 2021;384(15):1391–401.
8. Czigany Z, Pratschke J, Froněk J, Guba M, Schöning W, Raptis DA, et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death. *Ann Surg*. 2021;274(5):705–12.