Société Francophone de Transplantation

Académie nationale de médecine

Mardi 30 novembre 2021
14 h – 17 h

Séance commune
Académie nationale de médecine
Société Francophone de Transplantation

« Avancées en Transplantation d'organes »

Préservation des organes à transplanter

De la conservation statique à l'approche dynamique

Thierry HAUET

Membre correspondant de l'Académie

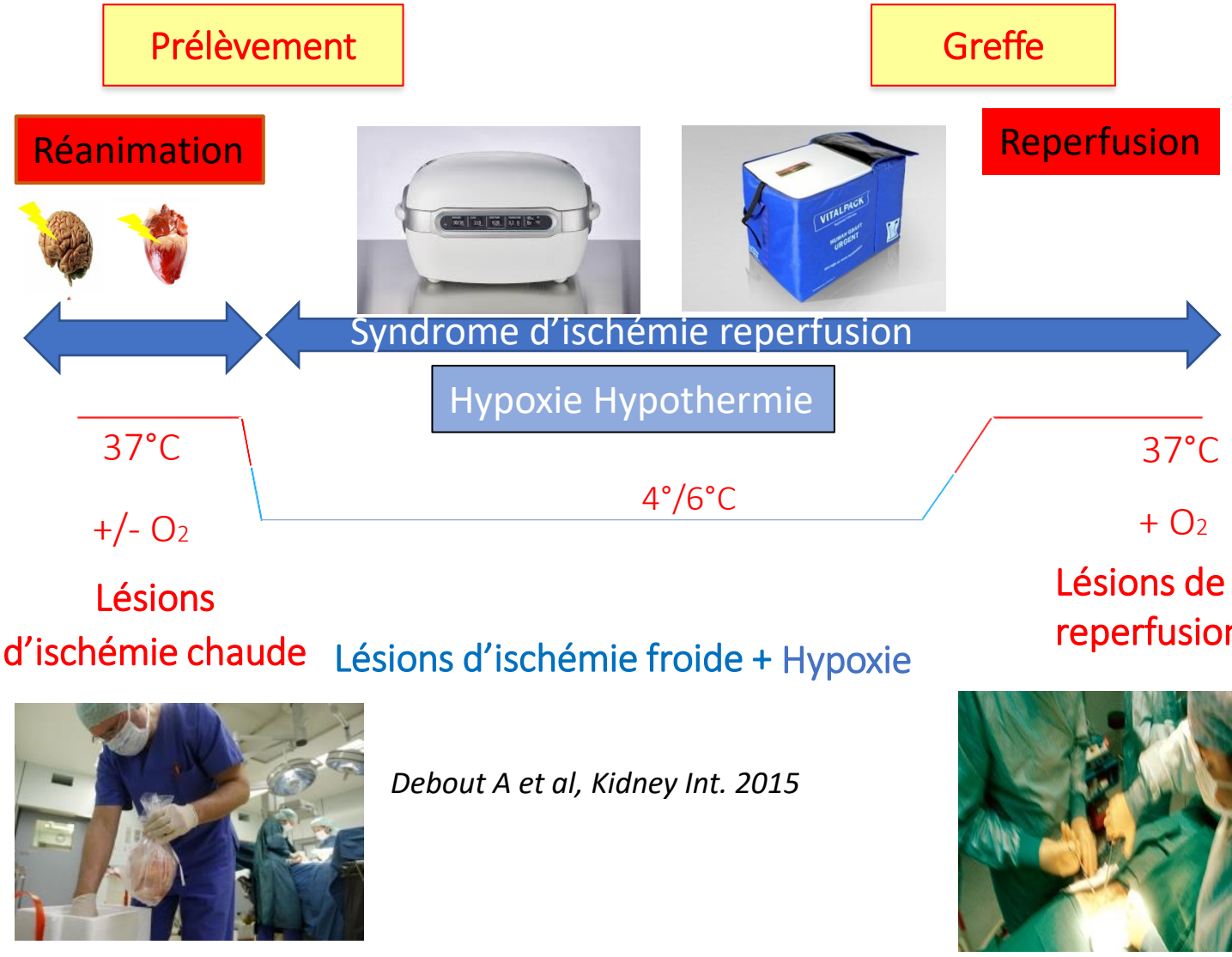
Membre du Conseil d'Administration de la SFT

Directeur Unité Inserm U1082

Coordonnateur de la FHU SUPORT

Préservation : hypothermie / hypoxie

Organes	Durée
Rein	24h
Foie	8-10h
Cœur	4-6h
Poumon	4-6h
Pancréas	8-10h

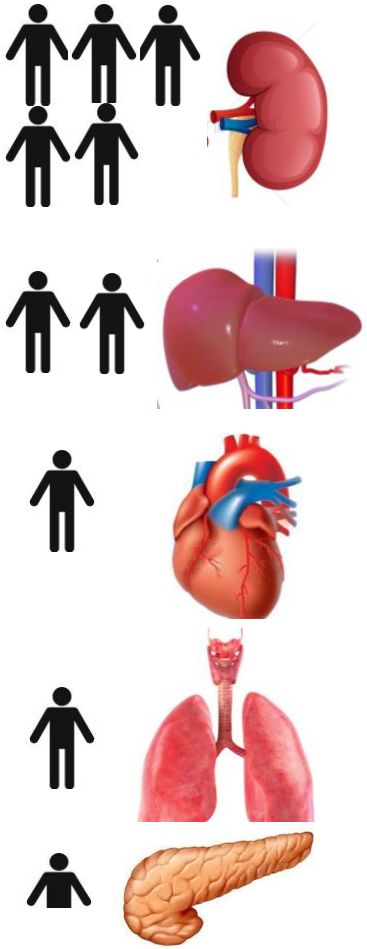


Debout A et al, Kidney Int. 2015

Problématique: pénurie d'organes à greffer

Actuellement > 19000 patients en liste d'attente

4421 transplantations en 2020



Pénurie

Démographie donneurs

DME

Standard

Critères élargis

57%

35.4%

DDAC

7.6%

Classification Maastricht (Classe 3)

Organes prélevés non greffés

9.2%

Thomas Kerforne
Sébastien Giraud
Raphaël Thuillier

Giraud S et al, Am J Transplant. 2020
Danion J et al, Int J Mol Sci. 2020
Kerforne T et al, Int J Mol Sci. 2019

Aubert O et al, JAMA Int Med . 2019

Conservation : hypothermie / hypoxie
Une évolution

Hypothermie

Limiter l'œdème intracellulaire
Limiter la perte énergétique (ATP)
Prévenir l'acidose intracellulaire
Limiter la production radicalaire

IGL1 SCOT 15 Polysol

2000

Celsior Custodiol solutions

University of Wisconsin solution

1990

Eurocollins solution

1987

1967

Michel Eugene
Benoit Barrou
Sébastien Giraud
Raphaël Thuillier
Eric Savier
Thierry Hauet

Evolution des donneurs

Réduire l'inflammation
Immunomasquage

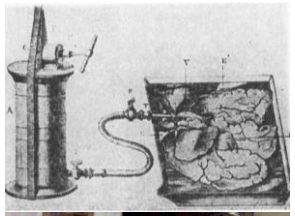
HTK	Polysol®	15	120	(K)H2PO4 HEPES Histidine	7.4	+	5	Glutathione Acid ascorbic	PEG 35kDa (20g/L)
	IGL-1®	30	125	(K)H2PO4	7.3	+	5	Glutathion Allopurinol	PEG 35kD (1g/L)
	SCOT 15®	5	118	HCO3-	7.4	+	0	-	PEG 20 kDa (15g/L)
(Bridge to life®)				HEPES					

En théorie : 10g

Conservation : hypothermie / hypoxie
Les machines

1938

Evolution des donneurs



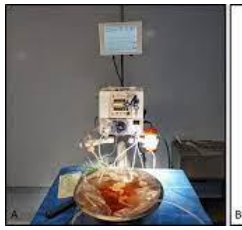
1952

1967

KPS, MPS

2000

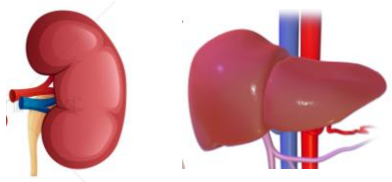
2010



- HMP
- HOPE
- DHOPE

Laboratoire de Perfusion

Effets de l'oxygène, modulation de la température, composition du milieu de perfusion



La perfusion ex-vivo des greffons rénaux : État des lieux

Moers C et al, N Eng J Med, 2009
Cannon RM et al, J Am Coll Surg. 2012
O'Callaghan JM et al, Br J Surg. 2013
Gill J et al, Transplantation, 2014

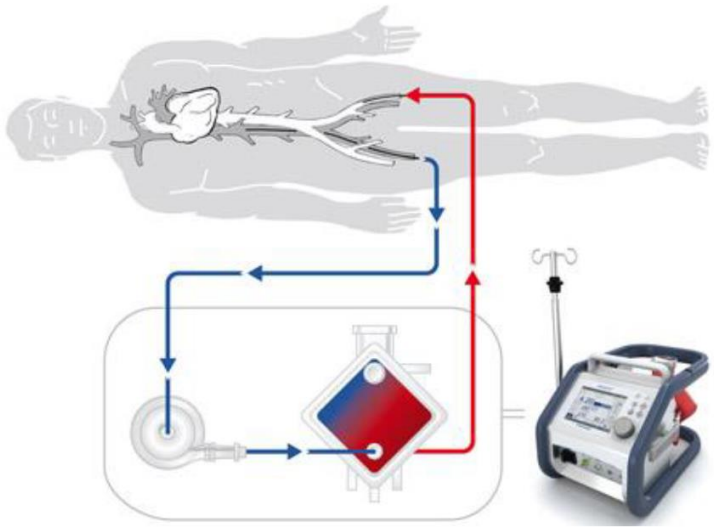
Amélioration de la survie et diminution de la reprise retardée de fonction en clinique

Venema et al, Transplantation. 2021
Kaminski et al., J Surg Res. 2019
Kaminski et al., Transplantation Int. 2019
Nath J et al, Transplant Res. 2016
Nath J et al, Cryobiology. 2017
Chatauret et al, Am J Transplant. 2014
Gallinat A et al, Transplantation. 2012
Vaziri et al, J Transl Med. 2011
Doorschodt BM et al, Ann Biomed Eng. 2011
Gracia-Sancho J et al, Transplantation. 2010
Maathuis MH et al, Ann Surg. 2007
Perico Net al, Lancet. 2004
Traub O, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998

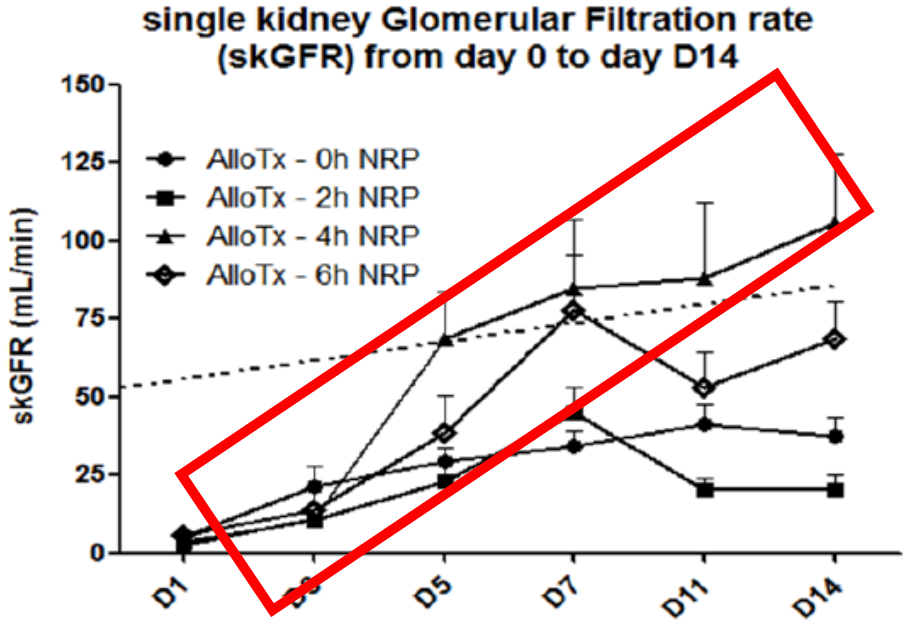
Benoit Barrou
Lionel Badet
Raphael Thuillier
Sébastien Giraud
Jacques Kaminski
Nicolas Chatauret
Thierry Hauet
Géraldine Allain

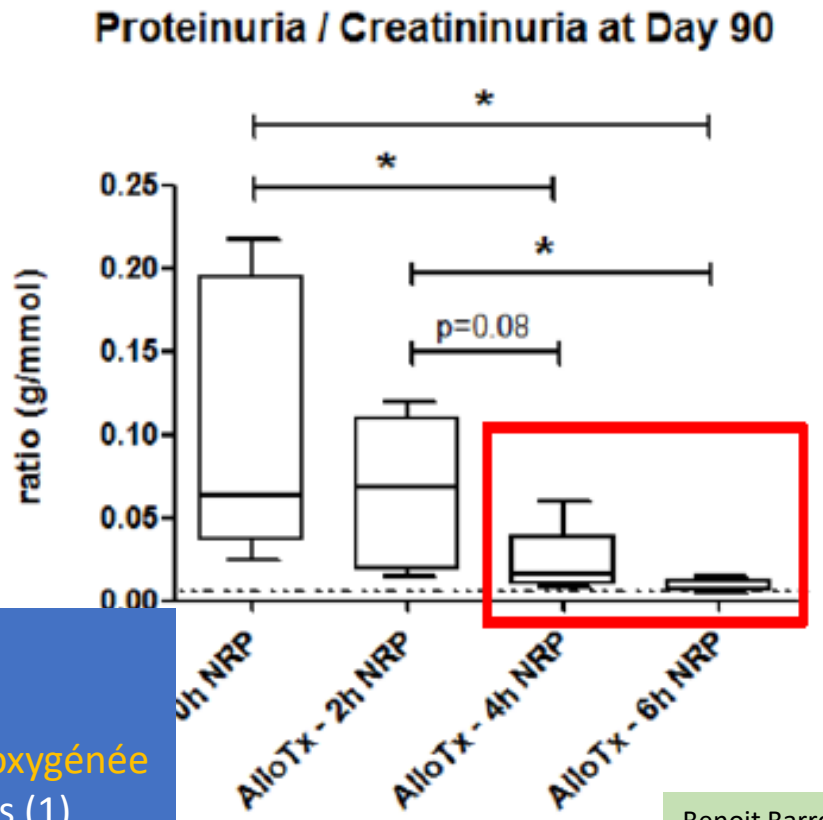
- Améliore la microcirculation corticale
- Protège la cellule endothéliale
- Préserve la capacité de la vasodilatation
- Augmente la qualité de la perfusion
- Consommation d'O_2 en hypothermie statique et machine
- Effet bénéfique de l'O_2
- Améliore le niveau d'ATP
- Phosphorylation de eNOS
- Réduit l'inflammation
- Limite la réponse de l'immunité innée

La circulation régionale normothermique : Conditionnement des reins et des autres organes



Jochmans I et al, Transpl Int. 2021 (Conf consensus)
De Beule J et al, Transpl Int. 2021 (Metanalyse)
Kerforne T et al, Am J Transplant. 2019
Soussi D et al, Biomed Res Int. 2019
Steichen C et al, Biomed Res Int. 2018
Barbier L et al, Clin Transplant. 2021



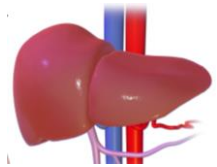


Perspectives

Perfusion Hypothermique oxygénée
ATP, moins de complications (1)
Perfusion Normothermique
Evaluation et Réparation (2)

1. Jochmans I et al, Lancet. 2020
2. Hamelink TL et al, Transplantation. 2021

Benoit Barrou
Sébastien Giraud
Thomas Kerforne
Christophe Jayle
Thierry Hauet
Jerome Danion
Jean Pierre Richer



La perfusion ex-vivo des greffons hépatiques : État des lieux

Hypothermie

- **4°C, logistique simple**
- Seule ou avant normothermie
- **Protection mitochondriale**, restockage ATP
- Prévention de la non-fonction primaire et de la cholangite ischémique

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation — A Randomized Trial

Rianne van Rijn, M.D., Ph.D., Ivo J. Schurink, B.Sc., Yvonne de Vries, M.D., Ph.D., Aad P. van den Berg, M.D., Ph.D., Miriam Cortes Cerisuelo, M.D., Ph.D., Sarwa Darwish Murad, M.D., Ph.D., Joris I. Erdmann, M.D, Ph.D., Nicholas Gilbo, M.D., Ph.D., Robbert J. de Haas, M.D., Ph.D., Nigel Heaton, M.D., Ph.D., Bart van Hoek, M.D., Ph.D., Volkert A.L. Huurman, M.D., Ph.D., et al., for the DHOPE-DCD Trial Investigators*

N=78 vs 78, greffons de **donneurs en arrêt cardiaque** (à risque)
Sténoses biliaires non anastomotiques : **6% vs 18%** (p=0.03)
Sd reperfusion : 12% vs 27%
Dysfonction précoce : 26% vs 40%

Validée en clinique pour les greffons à risque (marginaux) : DDAC ++

Normothermie

- Conditions physiologiques : **métabolisme à 37°**
- Nécessité d'un **transporteur d'O2** (sang/Hb de synthèse)
- Test de viabilité en temps réel
- Permet interventions pharmacologiques (corrections metaboliques, défatting)

nature

A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation

David Nasralla[1]*, Constantin C. Coussios[2]*, Hynek Mergental[3], M. Zeeshan Akhtar[1,4], Andrew J. Butler[5,20], Carlo D. L. Ceresa[1], Virginia Chiocchia[6,7], Susan J. Dutton[8], Juan Carlos García-Valdecasas[9], Nigel Heaton[10], Charles Imber[11], Wayel Jassem[10], Ina Jochmans[12,13], John Karani[10,14], Simon R. Knight[1,15], Peri Kocabayoglu[16], Massimo Malago[11], Darius Mirza[3], Peter J. Morris[1,15], Arvind Pallan[17], Andreas Paul[16], Mihai Pavel[9], M. Thamara P. R. Perera[3], Jacques Pirenne[12,13], Reena Ravikumar[1], Leslie Russell[18], Sara Upponi[19], Chris J. E. Watson[5,20], Annemarie Weissenbacher[1], Rutger J. Ploeg[1], Peter J. Friend[1]* for the Consortium for Organ Preservation in Europe

N=170 vs 164, tous greffons dont en arrêt cardiaque
Transaminases J7 moins élevées après perfusion
Refus greffe après évaluation ultime diminué: 11.7% vs 24.1%
Complications et survie comparables

Faisable pour évaluer la viabilité des greffons très marginaux (stéatose ++)

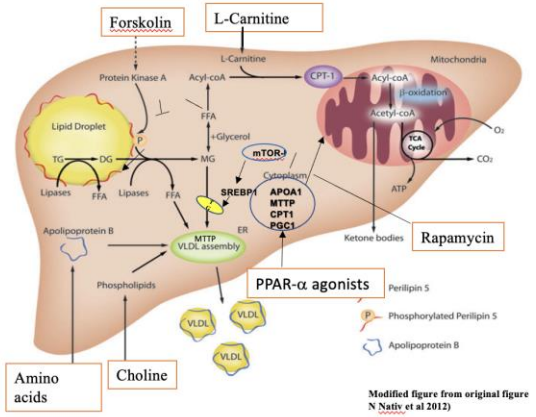
Claire Goumard
Eric Savier
Ephrem Salamé
Petru Bucur

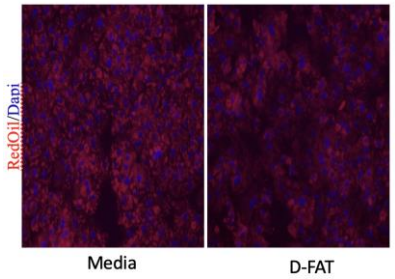
La perfusion ex-vivo des greffons hépatiques : Perspectives

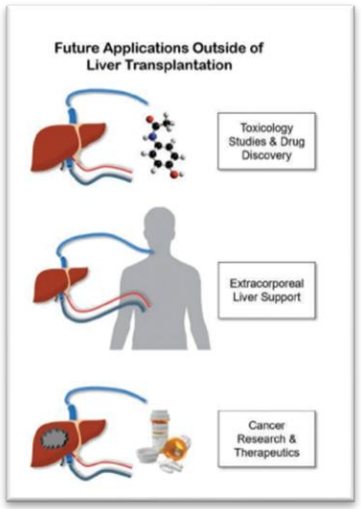
nature biotechnology ARTICLES
https://doi.org/10.1038/s41587-019-0374-x

An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week

Dilmurodjon Eshmuminov[1,2,6], Dustin Becker[2,3,6], Lucia Bautista Borrego[1,2], Max Hefti[2,3], Martin J. Schuler[2,3], Catherine Hagedorn[1,2], Xavier Muller[1,2], Matteo Mueller[1,2], Christopher Onder[2,4], Rolf Graf[1,2], Achim Weber[5], Philipp Dutkowski[1,2], Philipp Rudolf von Rohr[2,3,7] and Pierre-Alain Clavien[1,2,7*]







Futur proche :

- Délai supplémentaire de gestion de greffon
- Testing métabolique à 37°

En cours d'évaluation :
Cocktails défattants

An effective defatting cocktail to reduce liver graft steatosis before transplantation. **L Aoudjehane, et al.(Sorbonne U, PSL)** – *Dis. Mod & Mech 2020*

*Ex-Vivo Pharmacological Defatting of the Liver: A Review (C. **Goumard et al.*** **(Sorbonne U, PSL)** – *J Clin Med 2021*

A plus long terme :

- Support hépatique ex-vivo
- Plateforme de recherche thérapeutique in vivo

Claire Goumard
Eric Savier
Ephrem Salamé
Petru Bucur

La perfusion ex-vivo des greffons pancréatiques: Etat des lieux

- Indications de la double greffe

  Patient diabétique insuffisant rénal

- Indications greffe pancréatique

  Patient diabétique mal équilibré

Mesnard B et al, Prog Urol . 2021

- Conservation statique

  Pancréas exocrine exposé

  Sensibilité à l'Ischémie reperfusion

  Au-delà de 12h risque de thrombose majeur

  Optimisation de cette conservation

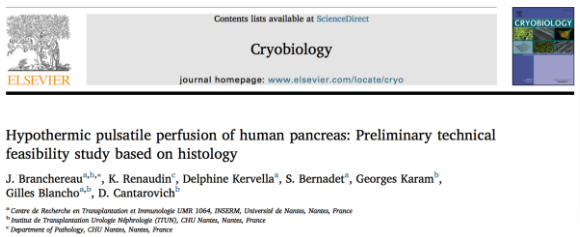
Masset C et al, Transplant Int. 2021
Branchereau J et al, Curr Opin Organ Transplant. 2020

Julien Branchereau

La perfusion ex-vivo des greffons pancréatiques: Perspectives

- Perfusion hypothermique

1. Etude de faisabilité



Contents lists available at ScienceDirect

Cryobiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cryo

Hypothermic pulsatile perfusion of human pancreas: Preliminary technical feasibility study based on histology

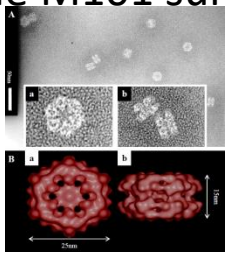
J. Branchereau[a,b,*], K. Renaudin[c], Delphine Kervella[a], S. Bernadet[a], Georges Karam[b], Gilles Blancho[a,b], D. Cantarovich[b]

[a] Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR 1064, INSERM, Université de Nantes, Nantes, France
[b] Institut de Transplantation Urologie Néphrologie (ITUN), CHU Nantes, Nantes, France
[c] Department of Pathology, CHU Nantes, Nantes, France

Basse pression + ajout de PEG

2. Perspectives avec HOPE

3. Apport de l'hémoglobine M101 sur les lésions de pancréatite (CRP à J5)



- Place de la normothermie

1. CRN et accès aux donneurs M3

2. Perfusion normothermique ex situ

Evaluation et qualification des greffons

3. Utilisation de modulateurs de l'inflammation, vecteurs

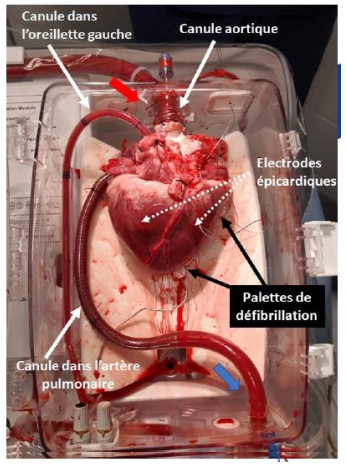
Ogbemudia AE et al, Transpl Int. 2021
Boggi U et al, Am J Transplant. 2021 (part I & II)

Julien Branchereau

La perfusion ex-vivo des greffons cardiaques : Etat des lieux

Machine de perfusion cœur *ex vivo*

normothermique oxygénée 34 °C

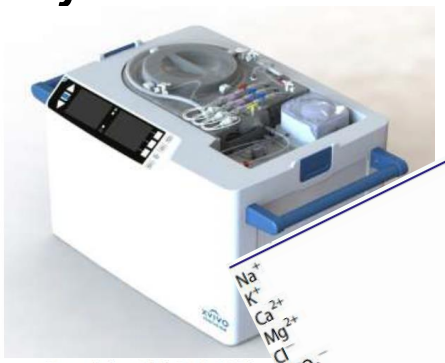


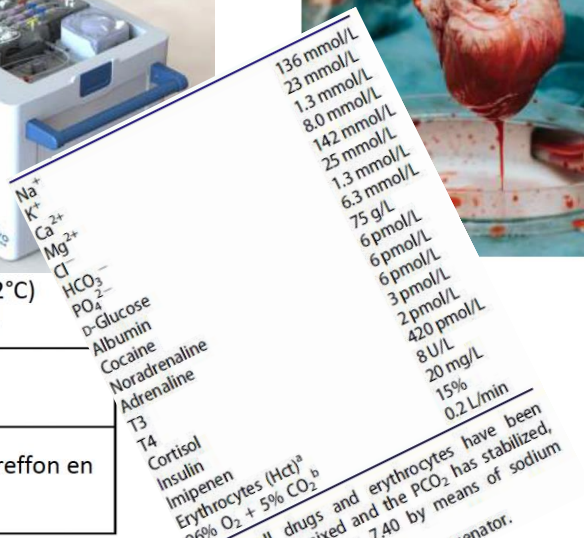
Perfusion	Sang chaud Cœur battant	Sand froid (8-12°C) Cœur arrêté
Avantages	« Evaluation » du greffon (?)	MVO2 = 0
Risques & limites	Sang du donneur Ischémie si malperfusion Coût	Pas d'évaluation du greffon en routine

Perfusion Cardiaque ex-vivo

XVIVO Heart System

cardioplégie froide 8-12°C





Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial

*Abbas Ardehali, Farbod Esmailian, Mario Deng, Edward Soltesz, Eileen Hsich, Yoshifumi Naka, Donna Mancini, Margarita Camacho, Mark Zucker, Pascal Leprince, Robert Padera, Jon Kobashigawa, for the PROCEED II trial investigators**

Lancet 2015; 385: 2577–84

Lancet 2015;385:2577- 84

Intact endothelial and contractile function of coronary artery after 8 hours of heart preservation.

Qin G, Sjöberg T, Liao Q, Sun X, Steen S.

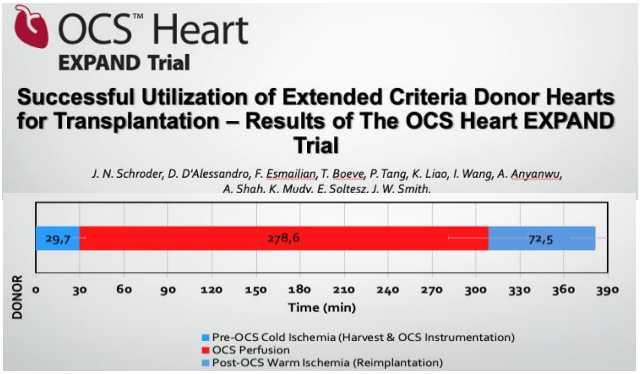
Scand Cardiovasc J. 2016 Oct-Dec;50(5-6):362-366. doi: 10.1080/14017431.2016.1213876. Epub 2016 Aug 3.

Conclusion: OCS heart = not inferior to standard cold storage

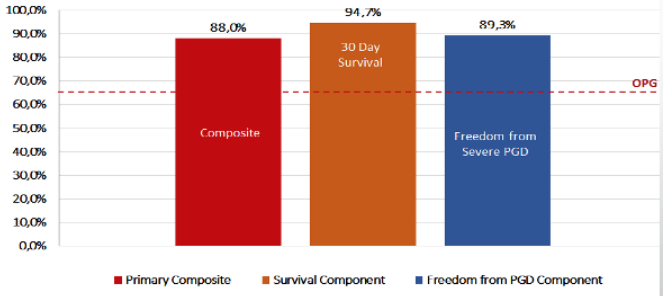
Pascal Battistella
Erwan Flécher
Pierre Vincentelli
Julien Guilhaire
Guillaume Lebreton

La perfusion ex-vivo des greffons cardiaques : Perspectives

Machine de perfusion cœur *ex vivo* normothermique oxygénée. 34 °C



OCS Heart EXPAND Trial Met The Primary Effectiveness Endpoint – 30-Day Survival & Freedom from ISHLT severe PGD (LV or RV)



FUTUR PROCHE :

- **le pré-conditionnement par COLCHICINE**
  C Delmas (Toulouse), P Battistella, F Roubille, A Lacampagne (Montpellier)
- **Traitement du donneur (cardiopathie adrénergique)**
- **Heart transplantation following donation** after **circulatory death**: Expanding the donor pool.
  Scheuer SE, Jansz PC, Macdonald PS.
  J Heart Lung Transplant. 2021 Sep;40(9):882-889. doi: 10.1016/j.healun.2021.03.011. Epub 2021 Apr

FUTUR LOINTAIN :

- Centres d'évaluation et de conditionnement des greffons marginaux

Perfusion Cardiaque ex-vivo
XVIVO Heart System
cardioplégie froide 8-12°C

Clinical Trial > Nat Commun. 2020 Jun 12;11(1):2976. doi: 10.1038/s41467-020-16782-9.

A nonrandomized open-label phase 2 trial of nonischemic heart preservation for human heart transplantation

Johan Nilsson [1], Victoria Jernryd [2], Guangqi Qin [2], Audrius Paskevicius [2], Carsten Metzsch [2], Trygve Sjöberg [2], Stig Steen [2]

FUTUR PROCHE

XVIVO Heart Sytem
NIHP European trial

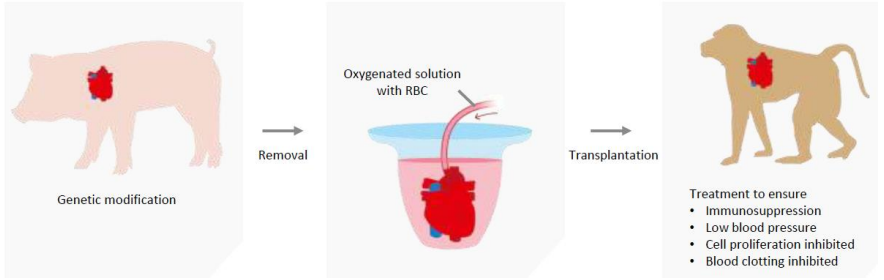
Essai clinique randomisé controlé(RCT)

Investigateur principal coordinateur: Pr Rega
8 centres, 7 pays
Centres:
Belgium/Leuven
France: Pitié / Bichat / Bordeaux

FUTUR LOINTAIN

Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation.
Längin M, Mayr T, Reichart B, Michel S, Buchholz S, Guethoff S, Dashkevich A, Baehr A, Egerer S,

Nature. 2018 Dec;564(7736):430-433. doi: 10.1038/s41586-018-0765-z. Epub 2018 Dec 5.
PMID: 30518863



Pascal Battistella
Erwan Flécher
Pierre Vincentelli
Julien Guilhaire
Guillaume Lebreton

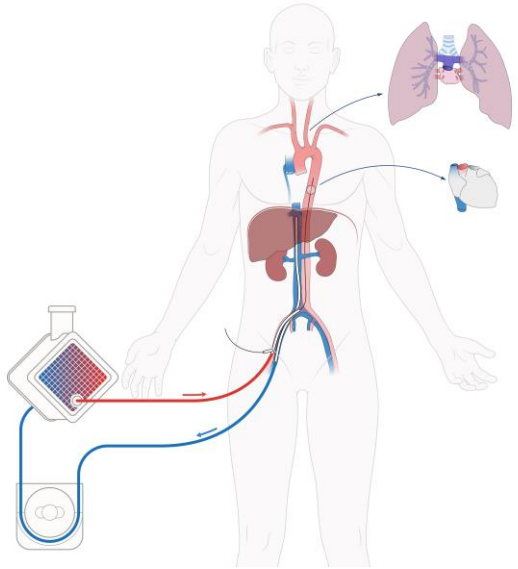
La perfusion ex-vivo des greffons pulmonaires : Etat des lieux

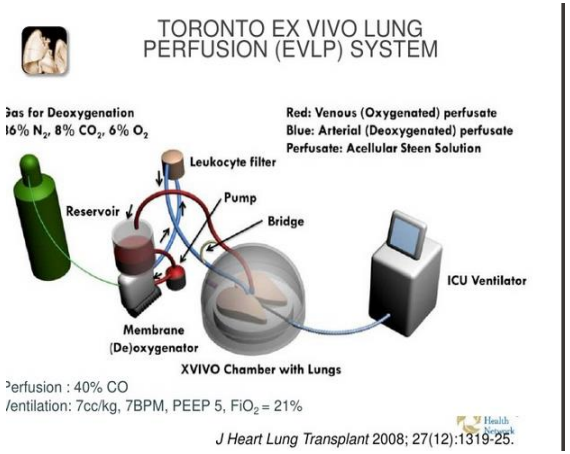
Particularités

- Ouvert vers l'extérieur et ventilé
- Risques infectieux
- Présence d'oxygène (tolérance)
- Urgence à la reventilation

Hypothermie

- 4°C, logistique simple
- Perfadex ou Celsior Seule ou avant normothermie
- Méthode statique





Perfusion pulmonaire

- Répondre à la pénurie
  1 greffon / 2 receveurs
- Augmenter le nombre de greffon
- 2 sources :

- DEME récusé pour la transplantation
- EVLP : Reconditionnement

- DDAC Maastricht III
- EVLP : évaluation

Olaf Mercier
Sacha Mussot

La perfusion ex-vivo des greffons pulmonaires : Perspectives

Evolution des techniques

Machines semi-automatisées Lund et Toronto

Méthode de Lund
Méthode Toronto
Organ Care System

Homogénéiser le flush
Modulation des récepteurs à l'adénosine
Thérapie génique IL10

2001 — 2008 — 2012 — 2013 — depuis2019

Lund

Equipment	OCS™ Lung	Vivoline® LS1	Lung Assist®	XPS™
Pump type	Pulsatile	Pulsatile	Centrifugal	Centrifugal
Ventilator	Yes	No	No	Yes
Monitor	Yes	Yes	No	Yes
Gas cylinder	Yes	No	Yes	Yes
Gas analyzer	Portable	No	No	In-line
Real time X-Ray	No	No	No	Yes
Mobility	Portable	Static	Static	Static

Soins courant
Forfait EVLP

FUTUR

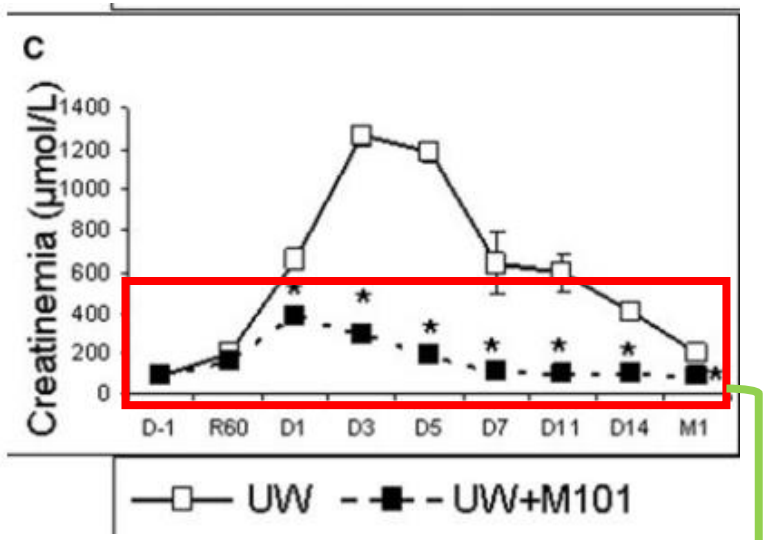
Centres d'évaluation et de conditionnement des greffons marginaux

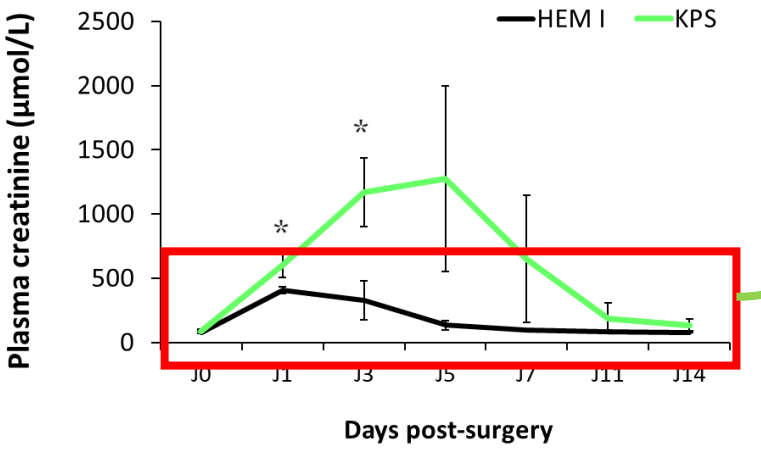
Olaf Mercier
Sacha Mussot

Conditions de vie :
- hypoxie
- hypothermie

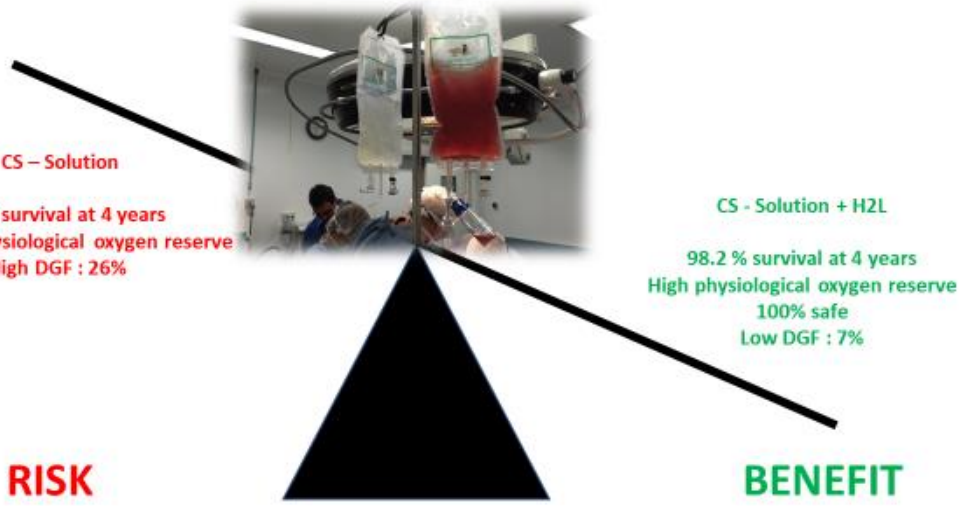
Hémoglobine, macromolécule de 3600 kDa
- Transporteur d'O2 (156 molécules)
- Actif de 4° à 37°C
- Activité anti-oxydante SOD-like

Le Meur Y et al, Am J Transplant. 2020
Le Meur Y et al, Artif Organs. 2021





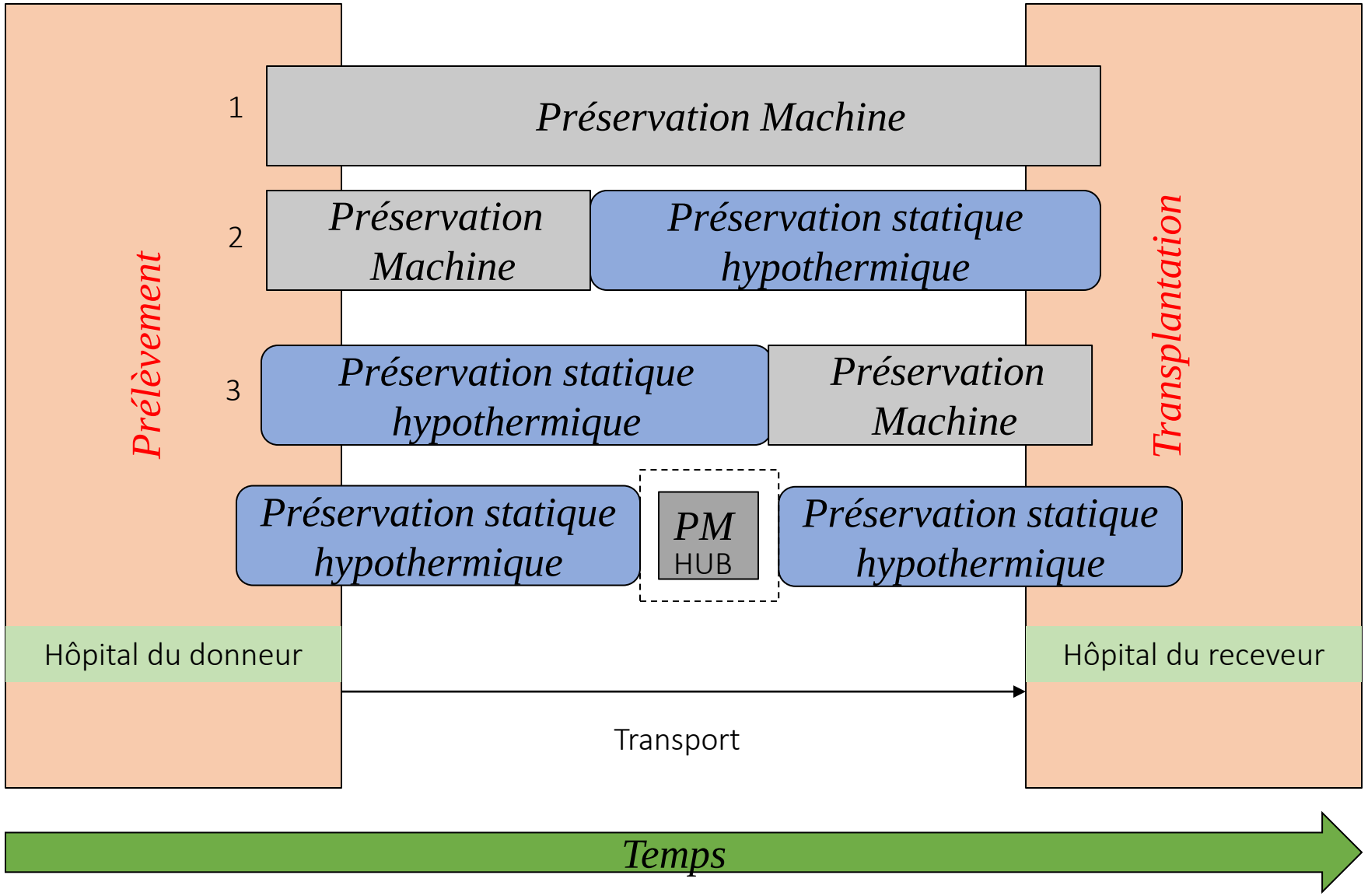
Limitation des lésions histologiques et de l'infiltrat inflammatoire



Thuillier R et al, Am J Transplant. 2011
Kasil A et al, Int J Mol Sci. 2019
Lemaire F et al, J Cell Mol Med. 2019
Kaminski J et al, Transpl Int. 2019
Alix P et al, JHEP Rep. 2020
Asong-Fontem N et al, Int J Mol Sci. 2021

Franck Zal
Eric Delpy

De « One size fits all » vers du « tailor-made »



Evaluation / Anticipation : marqueurs

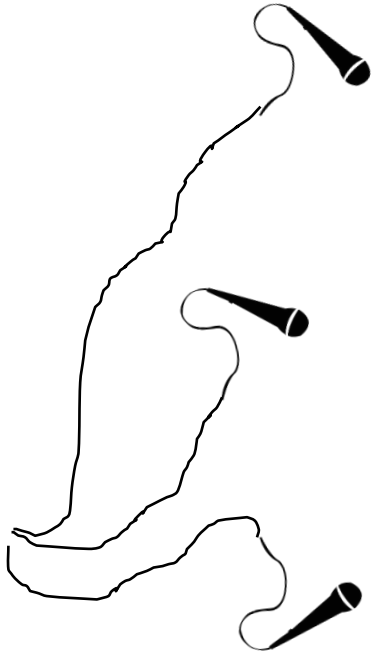
Bile
Urines
Sang

Métabolites

Tissus
Vaisseaux
Cellules inflammatoires

Fonctions

Imagerie
Explorations fonctionnelles



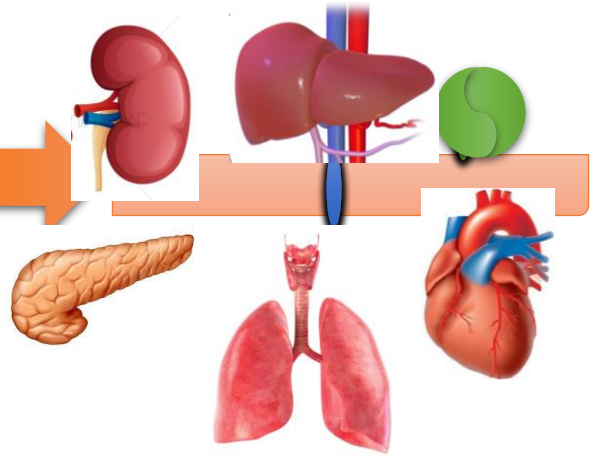
NIRS : Near infrared spectroscopy
MRI (BOLD et ARS): Magnetic resonance imagery
PET : Positron-emission tomography
CEUS : Contrast-enhanced ultrasound
UUI : Ultrafast ultrasound imaging
LSI : Laser speckle imaging
MPM : Multiphoton microscopy

Thomas Kerforne
Raphael Thuillier
Sébastien Giraud
Thierry Hauet

Perspectives: un nouveau paradigme pour la conservation

Centre de prélèvement

Centre de Perfusion



Evaluation
Réparation

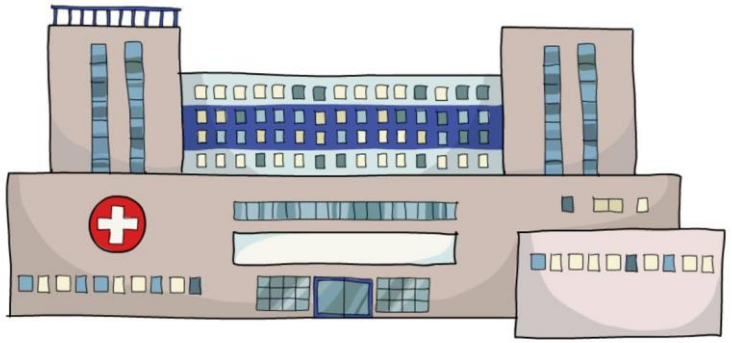
Cyril Brèque

HubLIFE

Biotechnologie de perfusion

Danion J, Breque C et al, J Visc Surg. 2020
Delpech PO et al, J Visc Surg. 2017

Centre de Transplantation



Etablir des algorithmes

Une personnalisation de la conservation

Donneur vivant

Donneur en mort encéphalique idéal

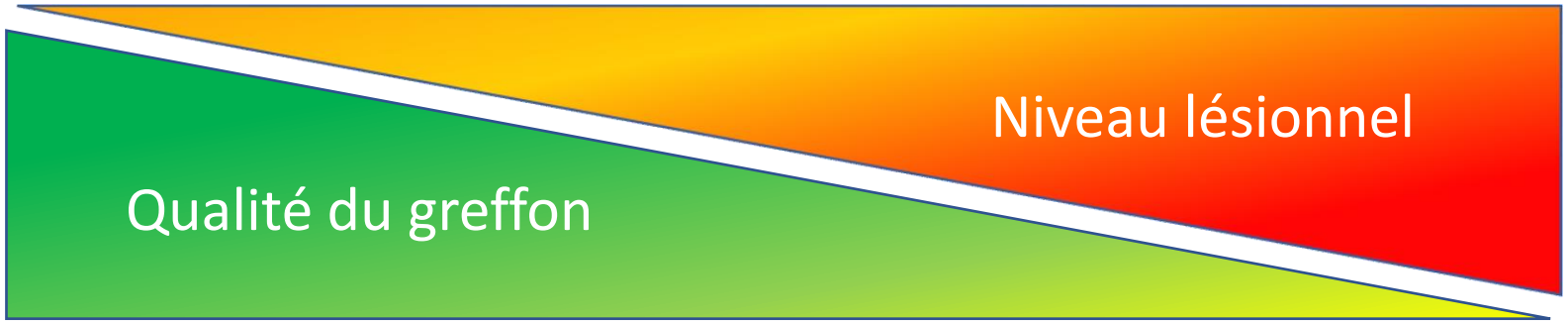
Donneur en mort encéphalique à critères élargis ou donneur décédé après arrêt circulatoire

Conservation hypothermique statique

Conservation hypothermique dynamique

Conservation hypothermique dynamique+ additifs

Abandon



Qualification du greffon

- Histoire du donneur
- Biomarqueurs donneur
- Biomarqueurs conservation
- Paramètres de conservation

Thomas Kerforne
Raphael Thuillier
Sébastien Giraud
Thierry Hauet

Kerforne T et al. Nephrol Ther. nov 2016;12(6):437-42.

Formation des jeunes pour une pratique homogène et interactive

Et toute son équipe…

Diffusion de connaissance, contribution à la culture scientifique et notoriété

Remerciements

Unité Inserm U1082 (Thierry Hauet)

Géraldine Allain
Benoit Barrou
Lionel Badet
Petru Bucur
Jérôme Danion
Sébastien Giraud
Patrick Hannaert
André Herbelin
Christophe Jayle
Thomas Kerforne
Luc Pellerin
Jean Pierre Richer
Ephrem Salamé
Clara Steichen
Antoine Thierry
Raphaël Thuillier
Michel Eugene
Eric Savier
Nicolas Chatauret
Jacques Kaminsky

EFPMO

Sacha Mussot
Olaf Mercier
Eric Savier
Julien Branchereau
Claire Goumard

SFT / SFCTCV / ACHBT / AFU

Pascal Battistella
Erwan Flécher
Pierre Vincentelli
Julien Guilhaire
Guillaume Lebreton
Eric Epailly
Yannick Le Meur
Pierre Olivier Delpech

HEMARINA

Franck Zal
Eric Delpy

Simedys

Cyril Breque