

TRANSPLANTATION PULMONAIRE AU XXI^e SIÈCLE : « NOUVELLES TECHNOLOGIES D'ÉVALUATION DES GREFFONS, NOUVELLES APPROCHES »

par

R. SOUILAMAS

La greffe d'organes est aujourd'hui le traitement ultime pour prolonger la vie ou la rendre possible et autonome. Cette thérapeutique a fait apparaître une notion ancestrale mais redéployée autrement : « La mort de l'autre ». En effet, la greffe implique la disponibilité d'organes. Ces organes doivent provenir d'un autre être humain qui n'en a plus besoin, c'est-à-dire qui est décédé ou qui va l'être. Néanmoins ces (ses) organes doivent rester vivants pour qu'ils puissent « servir » à l'autre être, sans laquelle, la mort risque d'être imminente.

La définition familière de la mort était alors l'arrêt irréversible du cœur. Quand la greffe d'organes a fait son apparition dans nos sociétés, la mort se voyait redéfinir autrement en raison de la préservation des organes en vue de leur explantation. La notion de mort cérébrale est alors apparue [1].

« Le donneur en mort cérébrale ou encéphalique » va devenir le partenaire idéal de celui que nous appelons le « receveur ».

Ce partenaire idéal va permettre de sauver durant des décennies des receveurs, de les rendre autonomes « dans leur nouvelle vie ».

Le poumon s'avéra l'organe le plus résistant aux tentatives de transplantation : il fallut que des chercheurs acharnés expérimentent pendant plus de dix ans sur des milliers d'animaux : rats, porcs, moutons, singes et nos amis les chiens pour qu'enfin un premier essai soit tenté sur l'homme en 1963 [2].

Depuis la transplantation pulmonaire est devenue le traitement de choix de l'insuffisance respiratoire terminale en l'absence de contre-indication. Plusieurs centaines de greffes pulmonaires sont réalisées dans le monde chaque année.

En proposant la transplantation à de plus en plus de patients, on augmente d'autant la demande, or l'offre est chroniquement insuffisante.

En raison de cette pénurie, de nouveaux types de donneurs sont apparus.

Ce donneur a été nommé « vivant » [3] puis « marginal » (greffon dont les critères d'acceptation ont été revus à la baisse) [4], et enfin depuis peu de temps, « donneur à cœur arrêté ou non battant ». Ce donneur est classé en 4 catégories par la classification de Maastricht [5].

Ce donneur à cœur arrêté remet au goût du jour la définition ancestrale de la mort par arrêt du cœur. Cette mort n'est pas en soi problématique, elle est perçue comme telle en raison des prélèvements d'organes qui y font suite. De nombreux débats publics préalables ont eu lieu dans les pays où cette procédure a été développée. A partir de 2001, plusieurs transplantations pulmonaires à partir de donneur à cœur arrêté ont été réalisées [6, 7].

Par ailleurs, pour augmenter le taux d'acceptation des greffons proposés (greffons marginaux), une nouvelle procédure de **reconditionnement et d'évaluation *ex vivo*** a été imaginée. Une équipe suédoise a reporté plusieurs expériences réalisées en 2 phases, l'une préclinique et l'autre clinique. Il s'agit d'un reconditionnement de greffons initialement refusés (critères gazométriques au-dessous du seuil des 250 mm/Hg sous FiO₂ 1), puis récupérés grâce à cette technique *ex vivo* qui consiste à perfuser et à ventiler le greffon dans un caisson prévu à cet effet avec une circulation extra-corporelle et un respirateur. La PaO₂ est à nouveau évaluée dans les mêmes conditions et si le résultat est au-dessus du seuil (250 mm/Hg), le greffon est alors retenu pour une implantation. D'autres critères sont aussi évalués (compliance du parenchyme, ...) [8].

En France, un décret ministériel de 2005 autorise les prélèvements sur donneur à cœur arrêté exclusivement pour « le rein et le foie ». Le poumon n'a pas été inclus dans cette procédure. Aucune justification n'a été réellement évoquée en dehors du principe de précaution. En effet, un petit nombre de transplantations pulmonaires avec donneur à cœur arrêté était rapporté dans la littérature à l'époque.

Or de 2002 à 2008, plus de 100 greffes avec donneur à cœur arrêté ont été rapportées avec des résultats satisfaisants par plusieurs équipes internationales. A titre de comparaison, ce chiffre représente 25 % du nombre de greffes pulmonaires réalisées dans la même période pour la mucoviscidose en France. Aucune mesure n'est actuellement envisagée par les tutelles pour autoriser les prélèvements pulmonaires sur donneur à cœur arrêté, en dépit d'une mortalité sur liste d'attente de patients encore significative, due principalement au manque de greffons.

Quant à la procédure de l'*ex vivo* reconditionnement, une phase d'expérimentation sur poumon humain a démarré à HEGP. Cette phase « expérimentale » ne servira pas à valider scientifiquement cette technique, mais uniquement sa faisabilité en France. En effet, plusieurs travaux scientifiques sur l'animal, puis sur le poumon humain, et enfin sur son application clinique ont été rapportés. Je n'ai cité que 2 références (sur son application clinique) pour respecter les règles éditoriales bibliographiques [9].

L'*ex vivo* reconditionnement-évaluation est une technique d'avenir qui est utilisée, non seulement pour les greffons marginaux, mais aussi pour les greffons issus de donneur à cœur arrêté pour une évaluation objective de leurs paramètres afin de ne retenir que ceux qui sont compatibles avec une greffe. L'équipe espagnole qui a réalisée, à elle seule, 52 greffes pulmonaires avec donneur à cœur arrêté, envisage de reconditionner et d'évaluer les greffons avant leur implantation selon cette même technique, pour améliorer leurs résultats. Par ailleurs, cette technique permettra à moyen terme d'envisager la greffe pulmonaire comme une acti-

tivité semi-programmée ou programmée. Cela permettra de diminuer les refus logistiques, de mutualiser les moyens de prélèvements en personnel, et de diminuer les coûts liés à cette procédure.

Un deuxième protocole *ex vivo* est en cours de validation à l'aide d'une machine mobile de perfusion, ventilation et évaluation des greffons marginaux.

Il s'agit du même principe que celui de l'*ex vivo* reconditionnement décrit plus haut avec une évolution fondamentale en termes de mobilité, de technologie, et de reproductibilité. A terme, cette technologie permettrait de développer un laboratoire spécifique de reconditionnement et de distribution des greffons pulmonaires en France.

Des moyens technologiques scientifiquement validés ont été mis à la disposition des équipes de transplantation pour augmenter le nombre de greffes pulmonaires et diminuer le taux de mortalité sur liste d'attente. Il s'agit maintenant de la volonté de la communauté médicale et des tutelles de les mettre en œuvre dans la pratique courante et d'en évaluer leurs résultats, comme pour toute pratique médicale innovante.

R. Souilamas

Hôpital européen Georges Pompidou. Coordonnateur des greffes pulmonaires pour la mucoviscidose à l'AP-HP – Paris

RÉFÉRENCES

1. Harvard ad-hoc comitee JAMA, 1968, vol 205, no 6, pp. 337-340.
2. Hardy J. D., Webb W. R., Dalton M. L. and Walker G. R. : Lung homotransplantation in Man; Report of initial Case J.A.M.A., 186 : 1065,1963.
3. Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, Hagen JA, Wells WJ, Horn MV, Schenkel FA. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996 Nov;112(5):1284-90.
4. Pierre A F. Marginal donor lung a reassessment .J Thorac Cardio Surg 123(2002), 421-427.
5. Kookstra g, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating-donors. Transplant Proc. 1995oct ; 27(5):2893-4.
6. Steen S, Sjoberg, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lung from non-heart-beating donor. Lancet 2001; 357 : 825-29.
7. de Antonio DG, Marcos R, Laporta R, Mora G, Garcia-Gallo C, Gamez P, Cordoba M, Moradiellos J, Ussetti P, Carreno MC, Nunez JR, Calatayud J, Del Rio F, Varela A. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors. J Heart Lung Transplant. 2007 May;26(5):529-34.
8. Steen S, Ingemansson R, Eriksson L, Pierre L, Algotsson L, Wierup P, Liao Q, Eyjolfsson A, Gustafsson R, Sjöberg T. First human transplantation of a nonacceptable donor lung after reconditioning *ex vivo*. Ann Thorac Surg. 2007 Jun;83(6):2191-4.
9. Souilamas R. Thèse de sciences de la vie et de la santé, Faculté de Médecine des Saints Pères, Université Paris V, décembre 2007 : Donneur à Coeur arrêté en transplantation pulmonaire « Enjeux et perspectives ».

PREPARATION GREFFON PULMONAIRE SUR DONNEUR A CŒUR ARRETE

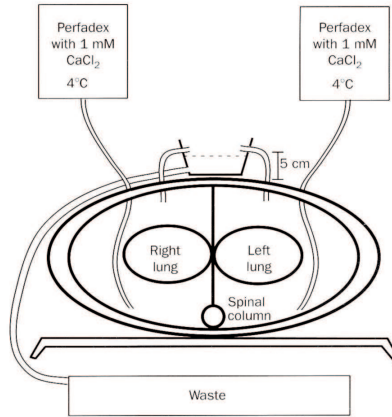
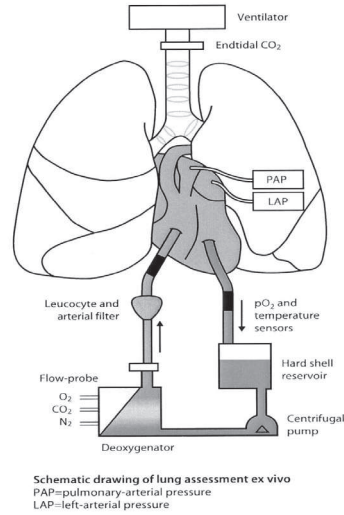
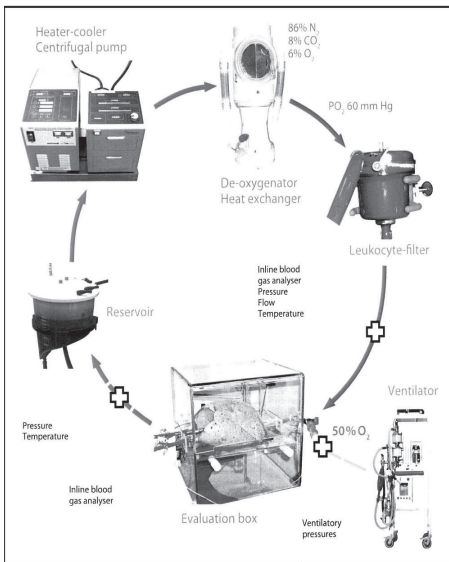


Figure 2: Schematic drawing of topical cooling method

TECHNIQUE DE L'EX VIVO RECONDITIONNEMENT-EVALUATION



Schematic drawing of lung assessment ex vivo
 PAP=pulmonary-arterial pressure
 LAP=left-arterial pressure