

**Unité d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (UETMIS)**

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

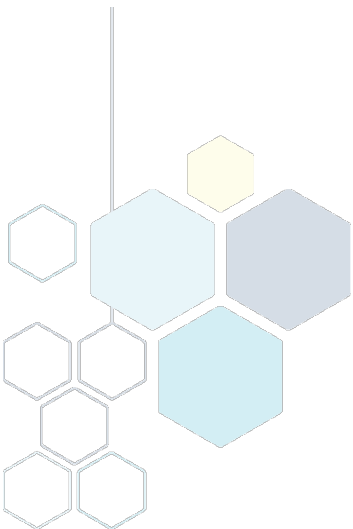
**PERFUSION EX VIVO DES POUMONS
(EX-VIVO LUNG PERFUSION - EVLP)
EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE**

Préparé par

Imane Hammana

Alfons Pomp

Ahmed Menaouar



Octobre 2021

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Imane Hammana, Ph. D.
Alfons Pomp, M.D., FRCSC, FACS
Ahmed Menaouar, Ph. D.

Collaboration : Programme de perfusion ex vivo des poumons du CHUM :
Pasquale Ferraro, M.D., chef du Service de chirurgie thoracique
Ahmed Menaouar, Ph. D., coordonnateur du programme

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Bureau B06.8057
1050, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J3
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *Perfusion ex vivo des poumons (Ex-Vivo Lung Perfusion – EVLP) en transplantation pulmonaire*. Préparé par Imane Hammana, Alfons Pomp et Équipe de perfusion ex vivo des poumons. Octobre 2021 ».

ISBN 978-2-89528-146-7

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
MISSION.....	5
REMERCIEMENTS	6
RÉSUMÉ	7
EXECUTIVE SUMMARY	8
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	9
AVANT-PROPOS.....	10
1 INTRODUCTION.....	11
2 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE	11
2.1 Sélection des donneurs potentiels	11
2.2 Sélection des donneurs pour la perfusion ex vivo des poumons.....	12
2.3 Le principe de la technique de perfusion ex vivo des poumons (EVLP).....	13
3 QUESTIONS DE RECHERCHE.....	15
4 MÉTHODOLOGIE	15
4.1 Recherche bibliographique.....	15
4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion	15
4.2.1 Critères d'inclusion	15
4.2.2 Critères d'exclusion.....	16
4.3 Grille d'évaluation	16
5 RÉSULTATS.....	16
5.1 Méta-analyse d'Adam Chakos et collaborateurs.....	16
5.2 Méta-analyse de Qiuping Luo et collaborateurs.....	18
5.3 Revue systématique et méta-analyse de Dong Tian	19
5.4 Transplantation pulmonaire après perfusion ex vivo des poumons.....	21
5.4.1 Résultats préliminaires du registre national américain (UNOS)	21
5.4.2 EVLP et expérience canadienne.....	21
5.4.3 EVLP et expérience du CHUM.....	22
6 LES DONNÉES ÉCONOMIQUES.....	23
6.1 Modèle d'évaluation économique et d'analyse décisionnelle de McMeekin et coll.....	23
6.2 Impact financier de l'EVLP mobile (OCS de TransMedics) aux États-Unis.....	25
7 DISCUSSION.....	25
8 CONCLUSION	27
9 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	27
ANNEXE 1 - CLASSIFICATION DE LA DPG D'APRÈS CHRISTIE ET AL.....	32
ANNEXE 2 - STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	33
ANNEXE 3 - DONNÉES RECUEILLIES	34
ANNEXE 4 - ACTIVITÉ DE TRANSPLANTATION ET D'EVLP À L'HÔPITAL GÉNÉRAL DE TORONTO ENTRE 1983 ET 2017 (DIVITHOTAWELA, C., ET AL., 2020)	35

**ANNEXE 5 - TAUX DE RECONDITIONNEMENT PULMONAIRE AVEC EVLP SUR 10 ANS AU CENTRE
DE TORONTO 36**

Liste des tableaux et figures

Tableau 1 - Principaux critères de sélection des donneurs 12

Tableau 2 - Classification internationale dite de Maastricht. Les greffons provenant de la catégorie III
sont ceux pouvant être utilisés en EVLP 13

Tableau 3 - Résumé des études incluses 20

Figure 1 - Schéma du circuit de perfusion (Wallinder, A., et al., 2014) et image des poumons en EVLP 14

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution, contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

REMERCIEMENTS

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) tient à remercier :

- Pasquale Ferraro, M.D., professeur titulaire, chef du Service de chirurgie thoracique, CHUM; titulaire de la Chaire Alfonso Minicozzi et Famille de chirurgie thoracique et transplantation pulmonaire; et directeur chirurgical du Programme de greffe pulmonaire, CHUM.
- Madame Daniela Ziegler, bibliothécaire-informationniste de la Direction de l'enseignement et de l'Académie CHUM (DEAC).

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

La transplantation pulmonaire représente un traitement essentiel pour certains patients dont l'état physiologique est précaire et dont la survie à court terme est menacée. Cependant, le processus de greffe lui-même entraîne des lésions pulmonaires pouvant aboutir à une dysfonction primaire du greffon (DPG). Selon les études, la mortalité précoce des patients transplantés varie de 10 à 20 % en présence d'une DPG sévère.

Dans un contexte de liste d'attente qui s'allonge et d'un nombre de donneurs insuffisant, il devient impératif de maximiser la quantité de poumons transplantables afin de limiter l'incidence de décès chez les patients en attente d'une greffe. Dans certains cas, malgré un donneur multi-organes de qualité, les poumons ne répondent pas aux critères de sélection établis par l'ISHLT (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) et sont considérés comme marginaux. La récupération des poumons des donneurs marginaux pourrait augmenter le nombre de greffes effectuées et contribuer à sauver de nombreuses vies.

Plusieurs études comparant l'EVLP aux protocoles standards de transplantation pulmonaire ont été examinées. Les publications trouvées ont révélé la présence d'une hétérogénéité importante dans les caractéristiques du donneur et du receveur, l'utilisation de l'EVLP et la durée du suivi. De plus, la plupart décrivaient des cohortes rétrospectives avec un nombre relativement faible de patients. En prenant en considération ces points selon les analyses effectuées, les taux de survie à moyen et à long termes ne semblaient pas significativement différents, pas plus que la dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 heures et les résultats de mortalité ultérieurs à 30 jours. Il semble que l'EVLP permet une augmentation très significative d de donneurs pour permettre la transplantation de poumons classés comme marginaux selon les protocoles standards. Cela dit, des essais contrôlés randomisés sélectionnant ou non l'EVLP sur des poumons de donneurs initialement classés comme marginaux ou principalement rejetés seraient difficiles à justifier sur le plan éthique.

Dans le cas où la technologie EVLP entraînerait une réduction de la dysfonction primaire du greffon de haut grade et aurait un impact sur la dysfonction chronique du greffon pulmonaire, **son utilisation serait justifiée**. À ce jour, l'avis d'experts tend à démontrer que l'EVLP est sûre et efficace pour reconditionner les poumons des donneurs marginaux. Les coûts plus élevés des interventions individuelles pourraient bien être compensés par un plus grand nombre de donneurs avec une diminution des coûts et une meilleure survie des patients en attente d'une transplantation pulmonaire. Cette technologie devrait être utilisée pour évaluer et améliorer la qualité des poumons des donneurs à haut risque, étant donné que l'amélioration de la qualité pulmonaire du donneur et la réduction de la dysfonction primaire du greffon sont importantes pour la survie des patients atteints d'une maladie pulmonaire au stade terminal.

EXECUTIVE SUMMARY

Lung transplantation is the only therapeutic option for patients with end-stage lung disease and provides improvement in both survival and quality of life. However, the transplant process may result in lung damage which is known as primary graft dysfunction (PGD). According to recent data, the early mortality of transplanted patients varies from 10 to 20 % in the presence of severe PGD.

With a growing waiting list and an insufficient number of donors, 20-30 % of patients waiting for lung transplant will die before a suitable donor organ becomes available. It is imperative to maximize the number of transplantable lungs from potential donors. Lungs that do not meet the selection criteria established by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) are considered marginal and often turned down by transplant centers.

Lungs that are considered unsuitable because of poor or uncertain function can be perfused and ventilated during a 2-4 hour period with EVLP and potentially reconditioned for safe use in clinical lung transplantation, thereby increasing the donor pool and help save numerous lives. EVLP also offers the possibility to use new targeted therapies developed through translational research, to not only repair damaged lungs but also to improve the long-term survival of patients by reducing ischemia-reperfusion injury and chronic rejection.

Multiple studies comparing EVLP with standard lung transplant protocols were reviewed. There was an important heterogeneity in donor/recipient characteristics, the utilization of EVLP and the duration of follow-up in the research papers, most of which described retrospective cohorts of relatively small numbers of patients. With these caveats to a more robust analysis, medium - and long-term survival rates did not appear to be significantly different neither were grade 3 primary graft dysfunction at 72 hours and subsequent 30 day mortality outcomes. It does appear that EVLP allows a very significant expansion of the donor pool to permit transplantation of lungs classified as marginal according to standard protocols. That said, randomized control trials selecting EVLP, or not, on donor lungs initially classified as marginal or primarily rejected would be difficult to justify ethically.

If EVLP technology could show a reduction in high grade primary graft dysfunction and impact on chronic lung allograft dysfunction one could easily justify its use. For the moment, expert opinion concludes that EVLP is safe and efficient to recondition marginal donor lungs. Higher individual procedure costs may well be balanced out by an increased donor pool with decreased costs and improved survival of patients on the lung transplant waiting list. This technology should be utilized to evaluate and improve the quality of lungs from higher risk donors as any amelioration in donor lung quality and reduction in primary graft dysfunction is important for end stage lung disease patient survival.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

BCR	Rapport bénéfices-coûts (<i>Benefit-cost ratio</i>)
CIT	Durée d'ischémie froide (<i>Cold Ischemic Time</i>)
CT scan	Scanner ; <i>Computed (computerized) Tomography (CT or CAT scan)</i>
DDC	Don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »
DDN	Don après un « diagnostic de décès neurologique »
DEVELOP-UK	<i>Donor Ex Vivo Lung Perfusion</i> (transplantation pulmonaire au Royaume-Uni)
ECLS	Assistance respiratoire extracorporelle (<i>Extracorporeal Life Support</i>)
ECMO	Oxygénation par membrane extracorporelle (<i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>)
ECR	Études cliniques randomisées ou études comparatives à répartition aléatoire
EVLP	Perfusion ex vivo des poumons (<i>Ex-Vivo Lung Perfusion</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEV1	Volume expiratoire forcé en 1 seconde
FiO ₂	Fraction d'oxygène dans l'air inspiré
FVC	Capacité vitale forcée (<i>Forced vital capacity</i>)
HTA	Évaluation des technologies de la santé (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Rapport coût-efficacité incrémental (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
INSPIRE	Étude internationale randomisée du système de perfusion d'organes <i>TransMedics</i> (OCS) pour la préservation et la transplantation pulmonaires
ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
LOS	Durée de séjour à l'unité de soins intensifs (<i>Unit Length of Stay</i>)
NHSBT	Service de santé (<i>National Health Service Blood and Transplant</i>)
NOS	Échelle de Newcastle-Ottawa (<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OCS	Système de perfusion d'organes OCS (<i>Organ Care System de TransMedics</i>)
P/F	Rapport PaO ₂ /FiO ₂
PaO ₂	Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel
PEEP	Pression de fin d'expiration positive (<i>Positive End-Expiratory Pressure</i>)
QALY	Indice combinant la durée de vie ajustée à la qualité de vie (<i>Quality-Adjusted Life-Year</i>)
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
UNOS	Réseau uni de partage d'organes (<i>The United Network for Organ Sharing</i>)

AVANT-PROPOS

La transplantation pulmonaire est une intervention reconnue et validée dans la prise en charge des patients atteints d'une insuffisance respiratoire terminale.

Cependant, la pénurie chronique de greffons se traduit par une augmentation de la mortalité chez les patients sur la liste d'attente. Pour cette raison, différentes stratégies ont été élaborées afin d'augmenter le bassin de donneurs potentiels et de diminuer le nombre de décès chez les patients en attente d'une greffe pulmonaire. Pour ce faire, les critères de sélection établis par l'ISHLT pour l'acceptation des donneurs ont été élargis. Ainsi, les donneurs qui ne satisfont pas aux critères standards de l'ISHLT sont appelés « donneurs marginaux » et constituent des donneurs potentiels.

Le recours au bassin de donneurs marginaux doit respecter certains critères de sélection afin de limiter les risques de dysfonction du greffon en période postopératoire et d'assurer une fonction adéquate du poumon à moyen et à long termes. À cet effet, la technique de perfusion ex vivo des poumons a été proposée pour mieux évaluer et reconditionner les greffons marginaux.

1 INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire est reconnue pour la prise en charge de certaines formes d'insuffisance respiratoire chronique, chez les patients qui répondent à des critères de sélection établis par l'ISHLT (Orens, J.B., et al., 2006; Weill, D., et al., 2015; Whitson, B.A., et Hayes, D. Jr, 2014; Mitchell, A.B., et Glanville, A.R., 2020). Cette intervention offre la possibilité d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients présentant un handicap respiratoire majeur et une espérance de vie limitée. Actuellement, les indications les plus reconnues pour la transplantation pulmonaire sont les maladies interstitielles des poumons, l'emphysème, la mucoviscidose et l'hypertension pulmonaire primitive (Weill, D., et al., 2015; Yusen, R.D., et al., 2016; Copeland, H., et al., 2020).

Les résultats de la greffe et l'amélioration de la qualité de vie des patients dépendent de nombreux facteurs, incluant la maladie pulmonaire sous-jacente, l'état général du patient (index de fragilité), la qualité du donneur, les complications opératoires et postopératoires et les complications à long terme, tel le rejet chronique (Whitson, B.A., et Hayes, D. Jr, 2014; Yusen, R.D., et al., 2016; Barr, M.L., et al., 2005).

Au Québec, les statistiques de 2019 recensent 73 greffes pulmonaires effectuées ainsi que 59 patients en attente de greffe (Transplant Québec, Statistiques officielles - 2019). Selon les données de l'ISHLT, le taux de mortalité post-transplantation à 30 jours est évalué à 5 à 10 %, tandis que le taux de survie à 1 an et 5 ans se situe entre 60 et 85 % et 40 et 60 %, respectivement (Yusen, R.D., et al., 2016). La dysfonction primaire du greffon est responsable de la mortalité précoce, les infections sont la cause de mortalité la plus fréquente après la première année, tandis que la mortalité tardive est liée à la bronchiolite oblitérante (rejet chronique du greffon) ou à la dysfonction tardive du greffon. Chez les patients transplantés qui ne présentent pas de complications majeures, on note une amélioration graduelle de la fonction pulmonaire, de l'état général du patient, de la tolérance à l'effort et de la qualité de vie (Rebafka, A., et al., 2018; Ahmad, U., et McCurry, K.R., 2018; Pehlivan, E., et al., 2018).

De nombreux facteurs liés à la qualité du donneur et à la présence de comorbidités chez le receveur influencent le taux de complications postopératoires, le taux de mortalité opératoire et la survie des patients à moyen et à long termes.

Selon le rapport de 2017 du registre de l'ISHLT, les patients ayant subi une transplantation pulmonaire entre janvier 1990 et juin 2015 (n = 53 396) avaient une survie médiane de 6,0 ans. Les receveurs ayant survécu jusqu'à 1 an après la transplantation avaient une survie médiane de 8,1 ans. Les receveurs de transplantation pulmonaire bilatérale avaient une meilleure survie que les receveurs unilatéraux à partir de la première année après la transplantation, et cette différence a augmenté au cours des 14 années de suivi. Ainsi, les deux groupes avaient un taux de survie de 93-94 % à 1 mois, de 88-90 % à 3 mois, de 78-82 % à 1 an, de 61-69 % à 3 ans, de 48-59 % à 5 ans, et 23-41 % à 10 ans (Chambers, D.C., et al., 2017).

2 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

2.1 Sélection des donneurs potentiels

Les poumons proviennent de trois types de donneurs : donneurs en mort cérébrale (DDN), donneurs après décès cardiocirculatoire (DDC) et, plus récemment, donneurs qui reçoivent l'aide médicale à mourir (AMM).

Les greffons sont tout d'abord évalués à l'aide de l'historique clinique, des antécédents médicaux et chirurgicaux, de l'historique de tabagisme et de la cause et du mode de décès. L'évaluation sera ensuite complétée par une radiographie des poumons, un CT scan (tomodensitométrie) du thorax, une bronchoscopie et des analyses de gazométrie (Chambers, D.C., et al., 2020; Jin, Z., et al., 2020).

La décision de prélèvement revient finalement au chirurgien préleveur, qui a en main les différents résultats du bilan et examine les greffons à thorax ouvert en salle d'opération afin d'évaluer l'aspect macroscopique, la compliance et la présence de contusions, d'infarctus ou de pneumonie (Fildes, J.E., et al., 2015). Par ailleurs, comme la transplantation pulmonaire est une thérapie complexe avec un risque important de morbidité et de

mortalité périopératoires, la sélection du receveur doit tenir compte de plusieurs paramètres, dont le groupe sanguin, le statut immunologique ainsi que la taille du donneur, entre autres (Weill, D., et al., 2015).

Malgré l'augmentation du nombre de transplantations effectuées dans le monde, il subsiste toujours un écart important entre le nombre de donneurs disponibles et le nombre de personnes en attente, ce qui se traduit par un taux de mortalité de 15 à 20 % sur la liste d'attente. La raison courante pour refuser des greffons est la qualité des poumons, souvent jugée insuffisante. Pour pallier cette réalité, le recours à d'autres ressources s'impose. Ainsi, on tend à maximiser l'utilisation des poumons disponibles en élargissant les critères d'acceptation des donneurs marginaux, dont les poumons peuvent être reconditionnés et évalués avec succès par EVLP.

2.2 Sélection des donneurs pour la perfusion ex vivo des poumons

En greffe pulmonaire, les donneurs standards répondent à des critères de sélection précis qui sont établis par l'ISHLT. Cela a été institué dans le souci de minimiser les risques de la dysfonction primaire du greffon (annexe 1) à la suite d'une greffe et d'assurer des résultats satisfaisants à long terme. Cependant, pour faire face à la pénurie de donneurs, une meilleure utilisation des organes disponibles représente un moyen important pour augmenter le nombre de greffes pulmonaires. Pour ce faire, l'ISHLT a revu ses critères de sélection en élargissant le pool de donneurs pour inclure des donneurs « marginaux » ou à « critères étendus ». Les critères de sélection standards et élargis sont présentés dans le tableau 1. Les gaz du sang sont nécessaires avant d'envisager tout prélèvement. Le rapport P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; pression artérielle en oxygène/fraction inspirée d'oxygène) est utilisé comme mesure de référence du degré d'oxygénation des donneurs sous ventilation artificielle (avec une pression positive de fin d'expiration (PEEP) de 5 cmH₂O et une FiO_2 de 100 %). Une valeur de P/F supérieure à 300 mmHg est utilisée comme référence pour les greffons acceptables selon les critères standards de greffe. Un greffon est considéré comme marginal ou non optimal lorsque le rapport P/F est compris entre 200 et 300 mmHg. Pour des valeurs inférieures à 100 mmHg, les poumons ne sont pas prélevés (risque de lésion pulmonaire aiguë ou de SDRA).

Tableau 1 - Principaux critères de sélection des donneurs

DONNEUR STANDARD	DONNEUR À CRITÈRES ÉLARGIS
Âge < 65 ans	Âge : 65-75 ans
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mmHg	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 : 200-300$ mmHg
Tabac < 30 paquets/année	Tabac > 30 paquets/année
Radio pulmonaire normale	Radio pulmonaire anormale
Bronchoscopie normale	Bronchoscopie anormale

En élargissant les critères de sélection des donneurs, plusieurs centres de transplantation dans le monde ont significativement amélioré leur bilan annuel des greffes en ayant recours à ce type de donneurs et à l'évaluation des poumons par EVLP. Ainsi, les poumons sélectionnés pour l'EVLP peuvent provenir de deux types de donneurs marginaux (Possoz, J., et al., 2019).

Les **donneurs en état de mort neurologique (DDN)** à « critères élargis » sont des donneurs marginaux qui ne satisfont pas entièrement aux critères d'acceptabilité des poumons. Dans ce cas, les poumons peuvent être considérés pour la greffe après avoir été reconditionnés et évalués en EVLP.

La deuxième catégorie englobe les **donneurs décédés après arrêt cardiocirculatoire (DDC)** (catégorie 3 de Maastricht, voir le tableau 2). Les donneurs DDC sont des patients pour lesquels une décision de limitation ou d'arrêt thérapeutique est programmée. Le prélèvement et la mise en hypothermie des greffons doivent avoir lieu dans un délai de 60 minutes afin d'être considérés pour une greffe standard. Lorsque la période d'ischémie chaude dépasse 60 minutes après l'arrêt thérapeutique, il devient nécessaire d'utiliser l'EVLP afin d'évaluer et potentiellement reconditionner les poumons avant la greffe.

Plus récemment, une troisième catégorie de donneurs marginaux, soit **les donneurs après aide médicale à mourir (AMM)**, a été autorisée au Québec, mais les poumons doivent toujours être évalués en EVLP au préalable. Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe de sélection des donneurs ci-dessus, les greffons standards subissent toujours une évaluation complète avant d'être considérés pour la greffe, qui inclut une bronchoscopie et des analyses des gaz du sang, entre autres. Comme le bilan complet ne peut pas être obtenu chez les donneurs AMM, les greffons sont obligatoirement évalués par EVLP avant d'être admissibles à la greffe.

Au Québec, c'est Transplant Québec qui se charge de sélectionner les donneurs potentiels, puis de communiquer les informations pertinentes aux chirurgiens transplantateurs. Ces derniers se chargent à leur tour de sélectionner le receveur compatible. Ainsi, un protocole est établi par Transplant Québec pour la sélection des donneurs (Transplant Québec, Protocole de recrutement cardiaque et pulmonaire, 2019).

Tableau 2 – Classification internationale dite de Maastricht. Les greffons provenant de la catégorie III sont ceux pouvant être utilisés en EVLP

Classification de Maastricht : Catégories de Donneurs Décédés par Arrêt Circulatoire : DDAC

Donneurs après détermination circulatoire de la mort : Classification de Maastricht modifiée Paris 2013		
Catégorie I Non contrôlé	Arrêt Cardiaque Sans témoins IA – A l'hôpital IB – Hors hôpital	ACR soudain inattendu sans RCP médicalisée Durée d'ischémie chaude tolérée selon recommandations nationales Dans ou en dehors de l'hôpital
Catégorie II Non contrôlé	Arrêt Cardiaque devant témoin IA – A l'hôpital IB – Hors hôpital	ACR soudain inattendu avec échec de la réanimation médicalisée Dans ou en dehors de l'hôpital
Catégorie III Contrôlé	Décès circulatoire attendu	Arrêt circulatoire attendu après la limitation ou le retrait des traitements Catégorie excluant l'euthanasie
Catégorie IV Contrôlé Incontrôlé	Arrêt circulatoire chez un sujet en mort encéphalique	ACR attendu ou inopiné survenant entre le diagnostic et le prélèvement chez un donneur décédé en mort encéphalique

ACR : Arrêt Cardiaque Réfractaire

Antoine C, Mourey F, Prada-Bordenave E and Steering committee on DCD program. How France launched its donation after cardiac death program. *Ann F Anesth Rea* 2014 33 : 138–143

2.3 Le principe de la technique de perfusion ex vivo des poumons (EVLP)

L'EVLP est une technique de reconditionnement et d'évaluation des poumons marginaux qui permet de les qualifier pour la greffe. Elle a été mise au point en Suède par le professeur Stig Steen au début des années 2000 (Steen et al., 2001; Steen et al., 2007). Le principe est basé sur la préservation et la perfusion des poumons avec une solution optimisée (approuvée par la FDA) et dont le pouvoir oncotique est plus élevé que celui du plasma (Steen solution, XVIVO Perfusion AB, Göteborg, Sweden). Les poumons sont perfusés à 37 °C (normothermie) avec un débit et une pression contrôlés, puis ils sont ventilés de façon protectrice. La durée de l'EVLP est d'un maximum de 4 heures, mais dans la majorité des cas, les poumons sont évalués après 1 ou 2 heures. Si les greffons sont jugés adéquats après une évaluation formelle qui comprend de nombreux paramètres, ils sont refroidis jusqu'à 12 °C, puis ils sont acheminés auprès du receveur pour être greffés.

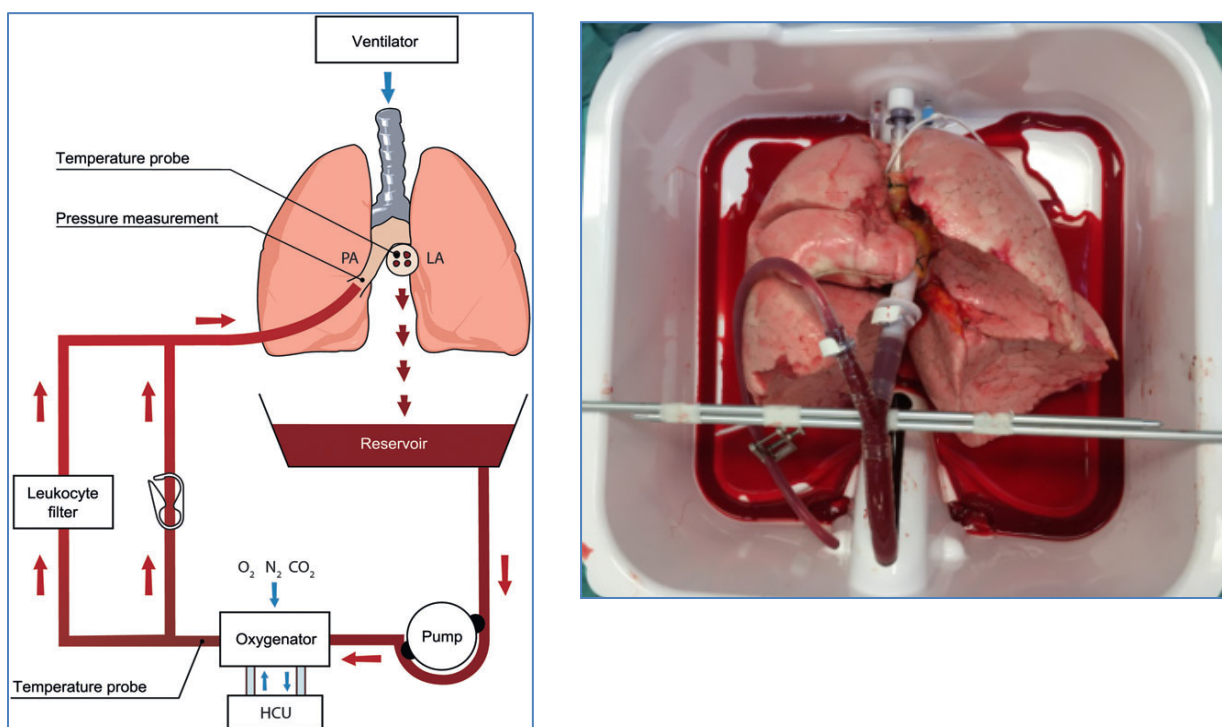
Trois protocoles différents d'EVLP sont actuellement utilisés à l'échelle internationale : le protocole de Lund, mis au point par le professeur Steen à l'Université de Lund, en Suède; le protocole de Toronto; et le protocole OCS, de la compagnie TransMedics. Les principales différences résident dans la solution de perfusion, qui comprend ou non des globules rouges (cellulaire ou acellulaire), l'oreillette gauche ouverte ou fermée, et le débit de perfusion, variable d'un protocole à un autre. Cependant, les critères de transplantation des poumons après

reconditionnement par EVLP demeurent sensiblement similaires dans tous les protocoles (Possoz, J., et al., 2019). Par ailleurs, en dépit de la présence de différents appareils de perfusion et de trois protocoles, l'EVLP permet une évaluation objective des poumons issus de donneurs marginaux et influence le pool de donneurs. Les résultats de la greffe post-EVLP sont similaires pour tous les protocoles, et dans certains centres, le taux de DPG de grades 2-3 à 72 h est moindre que dans les cas de greffe sans EVLP (Divithotawela, C., et al., 2019; Nakajima, D., and Date, H., 2021).

Au CHUM, l'appareil de perfusion utilisé est de type Vivoline LS1 (Vivoline Medical AB, Göteborg, Sweden) et il est contrôlé selon le protocole de Lund. Il est constitué d'une enceinte pour les poumons, d'une pompe qui fait circuler la solution de perfusion, d'un filtre leucocytaire et d'un oxygénateur qui joue aussi le rôle de désoxygénateur et de thermostat pour réchauffer la solution et la maintenir à 37 °C. La ventilation des poumons est assurée grâce à un respirateur de type Aisys CS² station d'anesthésie (GE Healthcare, USA) utilisé en salle d'opération.

L'ensemble de ces éléments sont schématisés à la figure 1.

Figure 1 - Schéma du circuit de perfusion (Wallinder, A., et al., 2014) et image des poumons en EVLP



L'EVLP commence en plaçant les poumons dans le réceptacle stérile. Ils sont ensuite connectés au circuit de perfusion grâce à une canule installée dans l'artère pulmonaire, puis au circuit de ventilation grâce à une canule placée dans la trachée. L'EVLP se déroule en deux phases. La première est une phase de reconditionnement durant laquelle les poumons sont perfusés avec un débit faible en attendant qu'ils se réchauffent. Une fois que la température des poumons atteint 32 °C (après ~45 minutes), la ventilation est entamée en augmentant le volume courant de façon progressive jusqu'à un maximum de 6 ml/kg (ventilation protectrice). La deuxième phase est l'évaluation, pendant laquelle la fonction des poumons est évaluée après l'arrêt de l'apport d'oxygène au circuit de perfusion (l'oxygénateur fait office de désoxygénateur du perfusé, qui reçoit un mélange gazeux de 7 % CO₂ dans de l'azote). Ainsi, le poumon va pouvoir oxygéner le perfusé, pauvre en oxygène, grâce à la ventilation seulement. L'évaluation de la capacité des échanges gazeux est réalisée en analysant les gaz du sang d'un prélèvement de perfusé à l'entrée et à la sortie des poumons, en utilisant une fraction d'oxygène dans l'air inspiré (FiO₂) de 50 %, de 100 % et de 21 %.

Par ailleurs, plusieurs paramètres sont mesurés en continu durant les deux phases : l'**hémodynamie** (pression artérielle pulmonaire, résistance vasculaire pulmonaire, débit de perfusion et température des poumons), la **ventilation** (pression des voies aériennes, débit de ventilation, résistance des voies aériennes et compliance pulmonaire). Une **bronchoscopie** est réalisée au début de l'EVLP et une autre à la fin de l'EVLP, afin de vérifier s'il y a présence d'œdème. D'autre part, les poumons sont pesés avant de commencer, puis après avoir fini l'EVLP, ce qui permet d'estimer le **gain de poids**, utilisé aussi comme un **indice de l'œdème pulmonaire**. Une **radiographie des poumons** est aussi réalisée en fin d'EVLP pour visualiser la présence d'œdème. L'ensemble de ces paramètres, s'ils sont stables ou s'améliorent sur une période de 2 à 4 h, permet de qualifier les poumons pour la greffe (Possoz, J., et al., 2019).

3 QUESTIONS DE RECHERCHE

- Quels sont le niveau d'innocuité et les taux de survie à court, moyen et long termes des patients greffés à la suite du reconditionnement ou de l'évaluation des poumons par EVLP comparativement à ceux ayant reçu des poumons sans EVLP ?
- Quels sont les enjeux économiques liés à l'introduction de cette nouvelle technologie dans le processus clinique de transplantation pulmonaire ?

4 MÉTHODOLOGIE

4.1 Recherche bibliographique

La recherche documentaire retient les revues systématiques, les études comparatives à répartition aléatoire, les guides de pratique fondés sur des données probantes, les études comparatives, les évaluations économiques ainsi que les avis d'experts traitant de la question de l'utilisation de l'EVLP pour le reconditionnement des greffons pulmonaires non acceptés selon les conditions standards.

Pour ce faire, les sites Web suivants ont été consultés : MEDLINE PubMed, Cochrane Library, DARE via Cochrane Library, Embase, Clinical Trials, EBM, CRD, les sites des agences d'évaluation des technologies (CADTH, INAHTA, NICE, HAS, KCE, AHTQ, ASERNIPS, etc.) et les sites des sociétés d'experts concernées par les questions étudiées.

Les stratégies de recherche documentaire utilisées dans Medline (via PubMed) sont présentées à l'annexe 2.

Les bibliographies des documents pertinents ont aussi été examinées pour repérer d'autres références d'intérêt. Nous avons effectué une recherche dans la base de données électronique de PubMed, Embase, Web of Science et la Cochrane Library of Clinical Trials. La dernière date de recherche est le 15 janvier 2021.

Les termes utilisés sont les suivants : *lung transplantation, pulmonary transplantation, ex vivo lung perfusion, ex vivo, extracorporeal lung perfusion, et ex vivo lung recondition.*

Les sites des fabricants ou des fournisseurs et ceux des technologies comparables ainsi que les listes de références de toutes les études incluses ont été consultés pour trouver des études supplémentaires.

4.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

4.2.1 Critères d'inclusion

- Revues systématiques et méta-analyses
- Études cliniques randomisées (ECR) ou études de cohorte
- Études comparatives des résultats post-greffe pulmonaire avec ou sans utilisation de l'EVLP
- Adultes de plus de 18 ans

4.2.2 Critères d'exclusion

- Articles sur les animaux
- Analyses non comparatives de la technique ex vivo (EVLP)
- Publications ou articles sans données originales (lettres, éditoriaux, articles de conférence, etc.)

Si des données qui se chevauchent étaient présentées dans plusieurs publications de la même source de données, seuls les articles les plus détaillés et les plus pertinents ont été sélectionnés.

4.3 Grille d'évaluation

Les données recueillies sont détaillées dans l'annexe 3. La qualité des études de cohorte incluses a été évaluée selon l'échelle de Newcastle-Ottawa (NOS) (Lo et al., 2014), qui a évalué une étude avec un score compris entre 0 et 9. Ainsi, une étude avec un score de 6 ou plus a été considérée comme une étude de grande qualité. La qualité des études cliniques randomisées a été mesurée avec l'échelle de Jadad (Moher, D., et al., 1999; Moher, D., et al., 1995). L'échelle de Jadad a évalué une étude selon trois perspectives : la randomisation, l'insu et le retrait, avec des scores allant de 0 à 5. Ainsi, une étude ayant un score de 3 ou plus a été identifiée comme étant une étude de grande qualité.

5 RÉSULTATS

Alors qu'il a été démontré qu'on obtient des résultats de survie comparables à ceux des donneurs dits à critères standards avec les donneurs à critères élargis, l'utilisation de l'EVLP pour élargir davantage le pool de donneurs soulève la question des résultats à long terme chez les receveurs (Solidoro, P., et al., 2016; Spratt, J.R., et al., 2018; Pêgo-Fernandes, P.M., et al., 2010; Yeung, J.C., et al., 2011). L'objectif de cette synthèse étant d'agrèger principalement les données de survie à court, moyen et long termes, mais aussi les résultats postopératoires disponibles qui provenaient d'études comparant les receveurs de greffons évalués par EVLP à ceux de greffons non évalués par EVLP (protocole standard de préservation à froid).

Dans cet objectif, la recherche bibliographique a permis de retenir trois revues systématiques et une évaluation économique traitant du sujet. De plus, un survol des publications traitant de la technique de perfusion ex vivo des poumons au Canada a été utilisé afin de tenir compte du contexte canadien par rapport au reste de la littérature.

De ce fait, ce rapport d'évaluation de la technique d'EVLP se présente comme une revue narrative des données de la greffe pulmonaire post-EVLP comparativement à la greffe standard après la préservation statique en hypothermie (4 °C). Un sommaire des résultats de la greffe pulmonaire publiés avec la technique d'EVLP par le registre national américain ou par des équipes canadiennes sera présenté par la suite.

5.1 Méta-analyse d'Adam Chakos et collaborateurs

Cette méta-analyse visait deux critères de mesure, le principal étant la survie globale établie par l'échelle de Kaplan-Meier rapportée à au moins 6 mois, combiné à des critères secondaires, dont la mortalité à 30 jours, la dysfonction primaire du greffon (DPG) de grade 3 à 72 h (annexe 1), la durée de séjour aux soins intensifs (LOS, *Unit Length Of Stay*) et la durée de séjour à l'hôpital (Chakos, A., et al., 2020).

Un modèle à effets aléatoires a été appliqué à toutes les analyses afin de tenir compte des variances entre les études liées à la sélection des receveurs et des donneurs, des différences de procédure et de soins non pris en compte dans les séries de cas. Les études devaient inclure au moins cinq receveurs de greffe par branche de groupes à comparer. Les études avec des résultats qui ne rapportaient aucun événement pour les deux groupes à comparer n'ont pas été pondérées dans la méta-analyse.

L'algorithme proposé par Guyot et collaborateurs a permis de reconstruire les données individuelles de survie publiées sans biais à l'aide des courbes de Kaplan-Meier, dans le cas où les informations complémentaires étaient disponibles dans l'article (nombre de patients à risque et nombre de décès) (Guyot, P., et al., 2012).

Une échelle de 19 points, adoptée par l'Institut canadien d'économie de la santé, a été utilisée pour évaluer la qualité des études incluses (*IHE Quality Appraisal Checklist*, 2016). Cet outil a été conçu avec une méthodologie Delphi des parties prenantes de recherche en santé pour évaluer la qualité des séries de cas, qui prend en considération le nombre de centres à partir desquels les données ont été collectées, la conception de l'étude, l'exhaustivité des données de base pour les receveurs et les donneurs, l'exhaustivité des données peropératoires et post-opératoires et les indicateurs potentiels de biais ou de conflits. Les scores totaux de chaque étude ont été comptés pour déterminer les niveaux de qualité. Ainsi, les études obtenant des scores inférieurs à 12 sont considérées comme étant de qualité standard, 12 à 14, de qualité moyenne, et 14 à 19, de qualité élevée.

Le biais de publication a été examiné avec des tracés en entonnoir de Begg (Begg, C.B., et Mazumdar, M., 1994) et par le test d' Egger (Egger, M., et al., 1997). L'hétérogénéité des études a été évaluée à l'aide de la statistique I², en tenant compte des intervalles de confiance I² (Higgins, J.P., et Thompson, S.G., 2002).

Résultats : Au total, 13 études ont été incluses dans la méta-analyse, dont 407 transplantations pulmonaires après EVLP et 1765 greffes selon le protocole standard de préservation à 4 °C. Les études étaient réparties comme suit : un essai contrôlé randomisé, quatre essais prospectifs non randomisés, six études rétrospectives et deux séries dont la conception n'était pas décrite.

À la suite de l'analyse de la qualité, une seule étude a été qualifiée comme standard, quatre de qualité moyenne et huit de qualité élevée. La majorité des 13 études comportaient de petits groupes dans la branche EVLP, avec une cohorte médiane de 14 patients. Cependant, l'étude INSPIRE avait inclus un plus grand nombre de patients (n = 151) dans la branche EVLP (Warnecke, G., et al., 2018). Toutes les études de la méta-analyse provenaient de centres européens, sauf une monocentrique de Toronto (Tikkanen, J.M., et al., 2015), qui a comparé 63 cas d'EVLP à 340 cas standards, et elle est considérée de haute qualité selon les standards de NIH (*National Institutes of Health*).

La majorité des poumons provenaient de donneurs ayant eu un diagnostic de décès neurologique (88 %, DDN). Pour les poumons utilisés en EVLP, on note un rapport P/F significativement plus bas (287 mmHg par rapport à 439 mmHg, p < 0,001) et un taux de radiographie pulmonaire anormale significativement plus élevé (62,0 % par rapport à 36,6 %, p = 0,011) que dans les poumons greffés selon le protocole standard.

Cependant, malgré la qualité non optimale des poumons utilisés dans le protocole d'évaluation et de reconditionnement par EVLP, l'analyse de survie, effectuée pour toutes les études incluses dans cette méta-analyse, n'a révélé aucune différence significative chez les receveurs de ces poumons reconditionnés, par comparaison aux transplantations standards (rapport de risque de 1,00; intervalle de confiance à 95 % : 0,79-1,27, p = 0,981). La survie à 12, 24 et 36 mois pour la cohorte EVLP était de 84 %, 79 % et 74 %, respectivement, tandis qu'elle était de 85 %, 79 % et 73 % pour la cohorte qui a utilisé le protocole standard. La méta-analyse n'a pas montré de différence significative de risque de mortalité à 30 jours ou de dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 heures entre les deux cohortes.

Il faut aussi noter que l'orientation des critères de jugement primaires et secondaires de cette méta-analyse s'est avérée concordante avec toutes les études incluses, à l'exception de l'étude INSPIRE, qui a relevé une mortalité à 30 jours significativement plus élevée dans le groupe EVLP. Cependant, les auteurs de cette étude avaient établi la mortalité significative à 30 jours comme non liée à l'EVLP, mais plutôt aux complications chirurgicales iatrogènes, à l'observance des patients aux médicaments et aux facteurs de risque cardiaque des patients, ce qui a conduit à l'exclusion de ce résultat de cette méta-analyse.

5.2 Méta-analyse de Qiuping Luo et collaborateurs

La méta-analyse de Qiuping Luo visait les résultats à court, moyen et long termes de survie, comparant les transplantations pulmonaires après EVLP à celles réalisées selon le protocole standard de préservation à froid (Luo, Q., et al., 2019). Plus spécifiquement, les auteurs se sont intéressés aux points suivants :

- L'amélioration du rapport P/F (100 % FiO₂) après reconditionnement par EVLP
- La durée totale d'ischémie froide (CIT)
- La durée de préservation du poumon du donneur
- Le rapport P/F après la transplantation
- Le temps avant l'extubation
- Le grade de sévérité de la dysfonction primaire du greffon après la transplantation
- Le recours à l'utilisation de l'ECMO
- La durée de séjour aux soins intensifs (LOS)
- La durée totale d'hospitalisation
- Le taux de survie à 30 jours, 90 jours et 1 an après la greffe, ainsi que le taux cumulatif de survie

Les études devaient aussi être conformes à certains critères de sélection, dont :

- Les études de cohorte étudiant la transplantation pulmonaire (comparatives à répartition aléatoire)
- Les études comparant les résultats de la greffe post-EVLP à ceux du protocole standard sans EVLP

La qualité des études cliniques randomisées a été mesurée avec l'échelle de Jadad (Moher, D., et al., 1995), tandis que l'échelle NOS (Lo et al., 2014) a servi comme grille d'évaluation de la qualité des études de cohorte. Les biais potentiels de publication ont été identifiés à l'aide du graphique en entonnoir de Begg (Begg, C.B., et Mazumdar, M., 1994) et du test d'Egger (Egger, M., et al., 1997).

Les auteurs ont présenté les données sous forme de moyennes \pm écarts types, de médianes ou de médianes interquartiles (IQR).

Résultats : 20 articles ont été inclus dans la méta-analyse, impliquant 2574 donneurs et 2567 receveurs. Ces études provenaient de pays européens et nord-américains et contenaient aussi les résultats à 1 an de l'essai clinique NOVEL (Sanchez, P.G., et al., 2014) rapportés sous forme de résumé, avec mise à jour publiée récemment (Sanchez, P.G., et al., 2020).

Même si l'essai NOVEL n'était pas terminé au moment de la rédaction de la méta-analyse, les données de ce dernier à un an ont quand même pu fournir certaines informations, telles que les données nécessaires sur le patient, le taux de conversion post-EVLP, la survie à 30 jours et à 1 an. Les greffons dans les deux groupes à comparer provenaient de donneurs DDN ou de donneurs DDC.

L'analyse des radiographies pulmonaires et du rapport P/F démontrait que les poumons enrôlés dans le groupe EVLP étaient de moins bonne qualité à l'origine par rapport au groupe standard. Cependant, à la suite du reconditionnement par EVLP de ces poumons de donneurs marginaux, le rapport P/F a été significativement amélioré, et le taux de conversion variait de 34 % à 100 %. Dans l'ensemble, les résultats démontrent que l'utilisation de la technique EVLP a permis une augmentation de 29,3 % de l'activité de transplantation pulmonaire.

Par ailleurs, les poumons admis dans le groupe EVLP se préservaient beaucoup plus longtemps que ceux du groupe sans EVLP, bien que la durée d'ischémie froide totale soit similaire entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne l'utilisation de la ventilation mécanique assistée par ECMO après la greffe.

Cette méta-analyse a montré que le groupe EVLP avait une incidence plus faible de dysfonction primaire du greffon de stade 3, mais un séjour plus long aux soins intensifs. Les autres résultats cliniques étaient similaires chez les deux groupes.

5.3 Revue systématique et méta-analyse de Dong Tian

Cette analyse visait à vérifier l'hypothèse selon laquelle les résultats de la transplantation de poumons issus de donneurs marginaux reconditionnés par EVLP seraient comparables à ceux issus des poumons de donneurs standards ou optimaux greffés sans EVLP (Tian, D., et al., 2020).

Les études englobées dans cette méta-analyse répondaient aux critères suivants : études originales avec au moins cinq patients dans chaque groupe, menées sur des sujets humains, texte intégral rédigé en anglais uniquement, et études présentant les résultats de la transplantation comparant les poumons issus de donneurs marginaux reconditionnés par EVLP avec ceux issus de donneurs standards ou optimaux sans EVLP.

Les principaux critères de jugement étaient la dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 heures, la survie à 30 jours et la survie à 1 an. Les critères de jugement secondaires étaient le recours à l'assistance respiratoire extracorporelle (ECMO/ECLS) postopératoire, la durée de la ventilation postopératoire, le séjour aux soins intensifs (LOS) et la durée d'hospitalisation.

L'échelle d'évaluation de la qualité des études non randomisées a été évaluée grâce à l'échelle de Newcastle-Ottawa. L'existence d'un biais de publication a été évaluée dans des graphiques en entonnoir (Souza, J.P., et al., 2007; Stuck, A.E., et al., 1998). Les études provenaient du Canada et de centres européens.

Résultats : 8 études impliquant 1191 patients répondaient aux critères d'inclusion. De celles-ci, trois sont prospectives multicentriques, trois sont prospectives monocentriques et deux sont des études rétrospectives monocentriques.

L'âge et la répartition du sexe des deux groupes étaient comparables. En revanche, les donneurs utilisés dans le groupe EVLP présentaient une radiographie pulmonaire avec plus d'anomalies ($p < 0,0002$), un taux d'antécédents de tabagisme plus élevé ($p < 0,03$) et un rapport P/F beaucoup plus bas ($p < 0,00001$). Il n'y avait pas de différences significatives dans les résultats entre les deux groupes en ce qui concerne la durée de l'intubation postopératoire, le recours à l'assistance respiratoire extracorporelle (ECMO/ECLS), la durée du séjour aux soins intensifs et la durée du séjour à l'hôpital.

Bien que les poumons du groupe EVLP étaient de moins bonne qualité (plusieurs paramètres défavorables au prélèvement) que les poumons standards ou optimaux, les différences entre les données de la greffe des receveurs correspondants ne sont pas significatives en ce qui concerne la dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 heures post-greffe, la survie à 30 jours ou la survie à 1 an ($p < 0,05$). Le taux d'utilisation des greffons marginaux après reconditionnement par EVLP était en moyenne de 75,3 % (34,0 % à 96,9 %), selon la qualité de ces derniers.

Tableau 3 - Résumé des études incluses

REVUES	OBJECTIFS	ÉTUDES INCLUSES	CONSTATS	RÉSULTATS
Adam Chakos et coll. (2020) {Chakos, 2020 n° 31}	La survie globale à plus de 6 mois. La mortalité à 30 jours, la DPG-3 à 72 h, la durée de séjour aux soins intensifs et la durée de séjour à l'hôpital.	13 études dont 1 ECR, 4 études prospectives, 6 rétrospectives et 2 séries de cas, impliquant 407 transplantations.	Majoritairement des donneurs en mort cérébrale (DDN). Le rapport PaO ₂ /FiO ₂ bas. Radiographie des poumons plus mauvaise.	Pas de différence significative de survie entre les procédures par EVLP par rapport aux transplantations standards. La survie à 12, 24 et 36 mois pour la cohorte EVLP était de 84 %, 79 % et 74 %, respectivement, tandis qu'elle était de 85 %, 79 % et 73 % pour le protocole standard. Pas de différences pour ce qui est de la mortalité à 30 jours.
Qiuping Luo et coll. (2019) {Luo, 2019 n° 39}	Les résultats à court, moyen et long termes de survie.	20 articles, dont 1 ECR. Impliquant : 2574 donneurs et 2567 receveurs.	Plus grande défaillance dans le groupe EVLP à la suite du prélèvement par rapport au groupe standard.	Amélioration du rapport P/F. Taux de conversion DM de 23,9 %. TC : plus long pour les cas d'EVLP. Taux d'ischémie comparables. Taux d'utilisation de l'ECMO comparables dans les deux groupes post-transplantation. Le groupe EVLP comportait moins de DPG de stade 3. Temps de séjour plus long aux USI pour le groupe EVLP.
Dong Tian et coll. (2019) {Tian, 2020 n° 42}	Résultats de la greffe de poumons marginaux reconditionnés par EVLP par rapport aux poumons standards sans EVLP : <ul style="list-style-type: none"> ▪ DPG de grade 3 à 72 h ▪ Survie à 30 jours, survie à 1 an ▪ Utilisation de l'ECMO ▪ Temps de séjour en USI et hospitalisation 	Huit études (1191 patients), dont : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 prospectives multicentriques ▪ 3 prospectives monocentriques ▪ 2 rétrospectives 	Poumons du groupe EVLP de moins bonne qualité au prélèvement que pour les poumons standards ou optimaux : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anomalies à la radiographie ▪ Taux de tabagisme élevé ▪ Rapport P/F bas chez les donneurs marginaux 	Même si les poumons proviennent de donneurs marginaux, les résultats post-greffe après reconditionnement par EVLP ne sont pas différents de ceux provenant de donneurs standards en ce qui concerne la durée de l'intubation postopératoire, l'utilisation de l'ECMO postopératoire, la durée du séjour à l'USI, la durée du séjour à l'hôpital, la DPG-3, la survie à 30 jours ou la survie à 1 an (toutes les valeurs de p > 0,05).

TC : temps de préservation; DPG-3 : dysfonction primaire du greffon de grade 3; USI : unité de soins intensifs

5.4 Transplantation pulmonaire après perfusion ex vivo des poumons

5.4.1 Résultats préliminaires du registre national américain (UNOS)

L'objectif de cette analyse rétrospective était d'examiner, grâce à un vaste registre national de transplantation (*US National Registry*), les résultats préliminaires des transplantations pulmonaires avec EVLP réalisées aux États-Unis sur une période de 16 mois (Jawitz, O.K., et al., 2020).

Le Réseau uni pour le partage d'organes (*UNOS ; The United Network for Organ Sharing*) a été interrogé pour tous les adultes de 18 ans et plus ayant subi une première transplantation pulmonaire simple ou bilatérale entre le 1^{er} mars 2018 (date de début de la collecte des données sur l'EVLP aux États-Unis) et le 30 juin 2019. Les greffes ont été stratifiées par l'utilisation de l'EVLP. Le principal critère de jugement était la survie à court terme et les critères de jugement secondaires incluaient le rejet aigu avant le congé de l'hôpital et le besoin d'une assistance respiratoire extracorporelle par ECMO après la transplantation.

Résultats : Une collecte prospective de données démontre qu'un total de 3334 receveurs répondaient aux critères d'inclusion, dont 155 (5 %) avec EVLP et 3179 (95 %) sans EVLP.

L'analyse des données montre que la survie à 180 jours post-greffe était similaire (92 % par rapport à 92 %, $p = 0,9$) entre les deux groupes. L'utilisation de l'EVLP était associée à un taux similaire de rejet (13 % par rapport à 9 %, $p = 0,08$), mais avec un taux plus élevé d'utilisation précoce de l'ECMO (12 % par rapport à 7 %, $p = 0,04$). Après ajustement, l'utilisation de l'EVLP n'était pas associée à une mortalité significativement plus élevée (rapport de risque ajusté 0,99, intervalle de confiance à 95 % 0,62-1,58) ou à un rejet aigu (ratio d'incidence rapproché ajusté à 0,89, intervalle de confiance à 95 % 0,40-1,97) comparativement à la greffe standard.

La revue rétrospective des données de 16 mois du registre national américain (*US National Registry*) a montré que les greffons pulmonaires perfusés par EVLP donnent des résultats à court terme similaires à ceux des greffes pulmonaires standards (sans EVLP). Même si l'EVLP ne représente que 5 % des transplantations pulmonaires effectuées pendant la même période, l'utilisation croissante de l'EVLP permettra d'élargir considérablement le pool de donneurs, sans pour autant avoir d'incidence sur les résultats de la greffe.

5.4.2 EVLP et expérience canadienne

Au Canada, seulement quatre centres disposent de la technique de perfusion ex vivo des poumons, soit le CHUM, Toronto, Edmonton et Vancouver¹. Le programme de Toronto est le centre de référence à l'échelle internationale pour la greffe de poumons marginaux après reconditionnement par EVLP, avec un total de 523 greffes pulmonaires après évaluation des poumons par EVLP entre 2009 et 2019 (Sage, A.T., et al., 2021).

Les données de l'impact de l'utilisation des poumons reconditionnés par EVLP seront présentées ci-dessous (Cypel, M., et al., 2020). L'objectif de cette étude était d'analyser si l'indication pour l'EVLP avait un impact sur l'utilisation des poumons et les résultats de la greffe. En effet, entre octobre 2008 et décembre 2017, 372 cas d'EVLP ont été réalisés. Ce nombre a été subdivisé en quatre groupes, selon le type de donneurs marginaux indiqués pour l'EVLP : donneurs DDN à haut risque (HR-BDD), donneurs DDC à risque standard (S-DCD), donneurs DDC à haut risque (HR-DCD), problèmes de logistique (*Logistics*, besoins de prolonger la durée de préservation ou le temps de prélèvement pour accommoder une autre équipe de transplantation).

Comme présenté précédemment, la survie représentait le principal critère d'évaluation par groupe indiqué pour l'EVLP. Les critères secondaires se présentent comme suit : le taux d'utilisation après EVLP pour chaque groupe, la dysfonction primaire du greffon de grade 3 (P/F < 200) à 72 h post-greffe, la durée de la ventilation mécanique, les durées de séjour aux soins intensifs et d'hospitalisation et le taux de mortalité à 30 jours post-greffe.

¹ Comme le programme d'Edmonton est le seul à utiliser la technique d'EVLP avec ventilation en pression négative et que le programme de Vancouver est très récent (a débuté en 2019), les données ne seront pas rapportées dans ce rapport.

Résultats : Les résultats rapportés montrent que les antécédents médicaux et l'âge des receveurs étaient similaires pour les 372 cas d'EVLP. De ce nombre, 255 ont passé le test d'évaluation et ont été greffés (taux de conversion de 69 %). La stratification par type de donneurs marginaux montre que le taux d'utilisation des poumons de type DDN à haut risque (HR-BDD) est de 70 % (140 parmi 198); pour les donneurs DDC à risque standard (S-DCD), il était de 82 % (40 parmi 49); pour les donneurs DDC à haut risque (HR-DCD), il était de 63 % (69 parmi 109); et finalement, il était de 81 % quand il y avait des problèmes de logistique (13 parmi 16). Les antécédents médicaux et l'âge des receveurs étaient similaires. De même, le taux de survie (Kaplan-Meier) des receveurs était similaire pour chaque indication d'EVLP. Aucune différence significative n'a été observée entre les diverses indications d'EVLP pour le taux de décès à 30 jours, la durée moyenne de séjour aux soins intensifs et la durée d'hospitalisation (Cypel, M., et al., 2020). De plus, les résultats à long terme (incidence de la dysfonction chronique du greffon sur 10 ans, 2008-2017) chez 230 patients ayant obtenu une greffe post-EVLP sont comparables à ceux de 706 patients greffés sans EVLP (Divithotawela, C., et al., 2019) et présentés dans les annexes 4 et 5.

Il est à noter que le pool de patients greffés a augmenté de 24,6 % pendant cette période de 10 ans grâce à l'EVLP, ce qui concorde avec les résultats obtenus dans la littérature.

En comparant les résultats de la greffe de poumons marginaux avec ceux d'une greffe standard (poumons optimaux préservés sur glace), il s'avère que, même si les groupes EVLP comptent plus de donneurs à haut risque que le groupe non-EVLP, les résultats de survie à court et à long termes (9 ans post-greffe) sont similaires (Cypel et al., 2020).

L'implantation de l'EVLP clinique dans le programme de transplantation pulmonaire à Toronto a eu pour résultat d'augmenter le volume des poumons marginaux acceptés pour la greffe, permettant ainsi au programme d'accroître son activité annuelle d'environ 70 % entre 2008 et 2017.

L'ensemble des études qui ont rapporté des résultats de la greffe à court, à moyen et à long termes à la suite du reconditionnement des poumons par EVLP montrent que l'EVLP est une technique sécuritaire. De plus, l'EVLP est capable de transformer des poumons marginaux, qui seraient écartés selon les critères standards, en poumons greffables, tout en obtenant des résultats similaires, voire meilleurs que ceux des greffes conventionnelles, en ce qui concerne les grades de DPG à 72 h post-greffe (Cypel, M., et al., 2013; Sanchez, P.G., et al., 2014; Divithotawela, C., et al., 2019; Cypel et al., 2020).

5.4.3 EVLP et expérience du CHUM

Informations générales sur le programme de transplantation pulmonaire du CHUM

Au Québec, la greffe pulmonaire est pratiquée uniquement par le Programme de transplantation pulmonaire du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Plus de 850 greffes pulmonaires ont été réalisées depuis l'instauration du programme de transplantation au CHUM en 1997.

Depuis l'acquisition de l'appareil (Vivoline LS1) de perfusion ex vivo des poumons (EVLP) en 2014, plus de 408 transplantations ont été réalisées, dont certaines à la suite du reconditionnement ou de l'évaluation des poumons par EVLP. En moyenne, 58 greffes pulmonaires ont été effectuées par année de 2014 à 2020. La mortalité à 30 jours est d'environ 5 %, la survie à 12 mois atteint 85 % et la médiane de survie globale est de 78 mois (6,5 ans).

En 2020 seulement, 71 greffes ont été réalisées, et la mortalité à 30 jours était de 5,6 %, et de 9,9 % à 90 jours.

Programme EVLP au CHUM (2014 à 2021)

Depuis la création du programme ex vivo (EVLP) au CHUM en 2014, 20 cas de perfusion ex vivo ont été effectués à partir de donneurs marginaux.

De ce groupe de 20 cas, 2 étaient des études pilotes (de faisabilité) pour vérifier le fonctionnement de l'appareil : le premier cas a eu lieu à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM en 2014 et le deuxième, après le déménagement du CHUM en 2018. Dans le cadre de deux autres cas, des difficultés techniques ont poussé l'annulation de la perfusion pulmonaire ex vivo.

Des 16 cas de perfusion réalisés avec succès, les poumons ont été utilisés dans 10 cas (taux de conversion de 62,5 %). Ce taux d'utilisation se compare bien au taux rapporté par la majorité des centres en Amérique du Nord et en Europe. Dans six cas, les poumons étaient inadéquats après la perfusion (œdème important, résistances élevées, compliance basse, mauvais échanges gazeux) et ont été déclinés pour la greffe. De ces six cas refusés post-EVLP, trois étaient des poumons de donneurs ayant reçu l'aide médicale à mourir (AMM).

Les 10 blocs de poumons acceptés après la perfusion ex vivo ont été transplantés avec succès. Un patient est décédé au cinquième jour postopératoire de complications intra-abdominales – non reliées à sa fonction pulmonaire. Les neuf autres patients sont encore en vie avec une bonne fonction pulmonaire et font actuellement l'objet d'un suivi. Le taux de survie des patients greffés après évaluation des poumons par EVLP est de 90 %; le premier sujet ayant bénéficié de l'EVLP au CHUM est d'ailleurs toujours vivant, sept ans après la greffe.

Afin d'établir les besoins en EVLP, le programme de transplantation pulmonaire du CHUM classe les donneurs de poumons au Québec comme suit : poumons acceptables (30-35 %), poumons inacceptables (50 %) et poumons marginaux (15-20 %). Le don de poumons après une aide médicale à mourir (AMM) implique obligatoirement l'utilisation de l'EVLP. Celle-ci est nécessaire afin de compléter l'évaluation des greffons avec une bronchoscopie et des gaz artériels. Or, ces examens sont impossibles à effectuer chez un donneur AMM. Selon notre expérience avec les donneurs AMM, trois cas dont les poumons nous apparaissaient relativement sains ont été refusés après la perfusion pulmonaire ex vivo (EVLP). Cela démontre que l'EVLP présente un autre avantage, à savoir qu'il évite de greffer un poumon dont l'apparence est saine, mais qui aurait potentiellement causé un tort au receveur.

Par ailleurs, le programme de perfusion pulmonaire ex vivo du CHUM dispose d'un deuxième appareil, mais il est utilisé pour la recherche au CRCHUM, où l'équipe a effectué plus de 90 perfusions ex vivo depuis son acquisition en 2014. L'équipe dispose donc de l'expertise nécessaire afin d'appliquer avec succès cette technologie chez les donneurs marginaux et ainsi augmenter potentiellement le nombre de greffes tout en réduisant les listes d'attente.

En considérant que nous avons au Québec entre 160 et 170 donneurs multi-organes annuellement, nous évaluons que les besoins en perfusion pulmonaire ex vivo pour le CHUM se situent entre 15 et 20 cas par année. Ce nombre pourrait augmenter avec la croissance du nombre de donneurs de type AMM au cours des prochaines années.

6 LES DONNÉES ÉCONOMIQUES

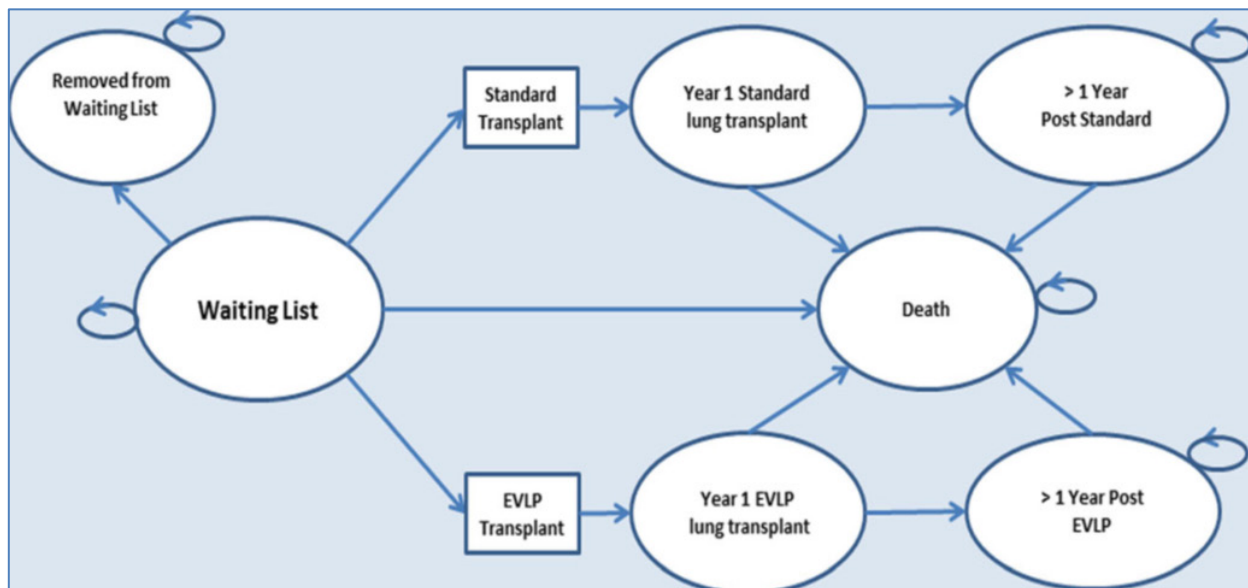
L'impact de l'adoption du programme EVLP sur les finances des programmes de transplantation pulmonaire n'a pas été étudié et très peu d'informations sont disponibles. Une étude anglaise a pu réaliser une analyse économique pour estimer le rapport bénéfices-coûts de l'utilisation de l'EVLP suivie de la greffe comparativement à la procédure standard de transplantation pulmonaire sans EVLP. Une autre étude menée aux États-Unis a résumé l'impact du système mobile de perfusion ex vivo des poumons mEVLP (*OCS, TransMedics*) sur les finances du programme de greffe dans un seul centre.

6.1 Modèle d'évaluation économique et d'analyse décisionnelle de McMeekin et coll.

Lors d'une étude observationnelle de la perfusion ex vivo des poumons dans certains services de transplantation pulmonaire du Royaume-Uni (DEVELOP-UK), une partie a été consacrée à une évaluation économique afin de déterminer la pertinence de cette technique, sa rentabilité et la possibilité d'augmenter le pool des donneurs et de réduire les listes d'attente pour les greffes pulmonaires (McMeekin, N., et al., 2019; Fisher, A. et al., 2016).

DEVELOP-UK est une étude observationnelle multicentrique, non randomisée à l'aveugle, qui vise à évaluer l'efficacité clinique et la rentabilité de la technique EVLP combinée à la transplantation, comparativement à la transplantation pulmonaire standard. Puisque l'étude DEVELOP-UK a été terminée prématurément à la suite d'un protocole modifié non adapté, le nombre de patients prévus n'a pas été atteint. De ce fait, les objectifs du volet économique ont été révisés pour inclure principalement des données descriptives. Un modèle de régression (modèle de Markov) a été mis au point afin d'extrapoler les résultats de DEVELOP-UK pour la projection du rapport bénéfices-coûts de l'étude (schéma 1). Des analyses de sensibilité ont été utilisées pour explorer l'incertitude des résultats.

Schéma 1 - Modèle de Markov utilisé pour l'analyse financière (McMeekin, N., et al., 2019)



Le rapport bénéfices-coûts était calculé en se basant sur l'indice de non-infériorité, selon lequel le taux de décès dans le groupe EVLP n'a pas plus que doublé durant la première année suivant la greffe.

Afin de calculer les coûts, les données de transition de la liste d'attente ont été tirées des registres publiés par le service de santé (*NHS Blood and Transplant, Annual Activity Report - 2016*). Dans cette étude, une cohorte de 251 patients inscrits pour la transplantation pulmonaire entre le 1^{er} avril 2011 et le 31 mars 2012 a été suivie pendant 3 ans, couvrant la même période de l'essai DEVELOP-UK. Le nombre de patients qui quittaient la liste d'attente chaque année a été utilisé pour calculer les taux de transition. Les chiffres de survie dérivés de l'étude DEVELOP-UK n'ont pas été jugés suffisamment robustes pour être utilisés comme paramètres pour le modèle en raison du petit nombre de participants dans le groupe EVLP, en plus de la courte période de suivi, qui était de 12 mois. Par conséquent, la survie après la transplantation a été déterminée à l'aide des données de survie du service de santé (NHSBT) rapportées pour une cohorte de 348 patients ayant reçu une transplantation entre le 1^{er} avril 2004 et le 31 mars 2006 (*NHS Blood and Transplant, Annual Activity Report - 2017/18*). Le principal critère de jugement utilisé était l'indice QALY, une mesure combinant la qualité et la durée de vie, calculé à partir des réponses des patients à un questionnaire sur la santé en 36 éléments (SF-36).

Résultats : Le modèle de base avait estimé les années de vie gagnées à 0,040, les années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) gagnée de 0,045 et un coût différentiel par QALY de 90 000 £ pour la perfusion ex vivo des poumons. Les analyses de scénarios effectuées suggèrent que, grâce à l'utilisation de cette technologie (EVLP), le taux de conversion des poumons de donneurs marginaux a été amélioré. Selon l'analyse des ressources similaires utilisées pour la transplantation pulmonaire standard comparativement à l'EVLP, en appliquant les coûts élevés liés à la liste d'attente, cela réduirait les ICER (rapport coût-efficacité différentiel) d'environ 30 000 £ ou moins.

L'étude DEVELOP-UK suggère que l'incorporation de la perfusion EVLP dans le service de transplantation pulmonaire au Royaume-Uni est plus efficace, augmentant ainsi le nombre de poumons de donneurs disponibles pour la transplantation, mais ne serait actuellement pas considérée comme rentable (selon les critères établis par l'agence gouvernementale NICE). Cependant, les résultats étaient sensibles au changement de certains paramètres du modèle et, dans plusieurs analyses de scénarios, les résultats indiquent qu'un service incorporant la technique de perfusion ex vivo EVLP serait considéré comme possiblement rentable (McMeekin, N., et al., 2019).

6.2 Impact financier de l'EVLP mobile (OCS de TransMedics) aux États-Unis

Dans cette étude monocentrique réalisée aux États-Unis, on a consulté les dossiers de patients greffés entre 2016 et 2020 et pour qui le programme de transplantation a reçu un remboursement des dépenses (Urban, M., et al., 2021). Deux groupes ont été formés : le groupe dont la greffe a été réalisée à la suite de la préservation et du transport des poumons dans le système de perfusion mobile mEVLP du centre de prélèvement jusqu'au centre de greffe (N = 6), et le groupe de greffe standard dont les greffons ont été transportés dans la glace selon le protocole habituel (N = 17). Les données des donneurs et des receveurs ainsi que les résultats de la greffe ont été comparés entre les deux groupes. Les rapports bénéfices-coûts ont été calculés et utilisés comme comparateurs pour les dépenses encourues.

Résultats : Les données de 17 transplantations standards ont été comparées à celles de 6 greffes post-mEVLP. Malgré une utilisation plus fréquente de l'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) dans le groupe mEVLP, les durées de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital ne sont pas différentes entre les deux groupes. Tous les patients ont quitté l'hôpital sans incident et les coûts ne sont pas significativement différents pour les deux groupes de greffes (avec ou sans EVLP). Le rapport bénéfices-coûts pour les patients profitant du programme d'assurance maladie Medicare est de 2,32.

Il a été conclu que, dans ce centre de transplantation de l'Utah, aux États-Unis, l'EVLP mobile a été adoptée pour la préservation et le transport des greffons pulmonaires, sans impact négatif sur les finances du programme de transplantation. Le rapport bénéfices-coûts pour les patients de Medicare suggère que la greffe post-mEVLP peut être rentable par rapport à la préservation standard; par contre, une étude plus approfondie de bonne qualité méthodologique impliquant un plus grand nombre de patients est nécessaire pour confirmer ces résultats (Urban, M., et al., 2021).

7 DISCUSSION

Les études incluses dans les méta-analyses et les revues systématiques étaient pour la plupart des études de cohorte rétrospectives qui ne fournissaient qu'une preuve de faible qualité. Selon la méta-analyse de Luo et collaborateurs, certaines études comportaient un nombre relativement restreint de patients, ce qui peut affecter la validité des statistiques (Luo, Q., et al., 2019). De plus, plusieurs de ces études ont calculé la survie en extrayant les données des courbes de Kaplan-Meier, ce qui pourrait inévitablement entraîner des écarts statistiques. Enfin, les caractéristiques du donneur et du receveur, les protocoles d'EVLP et le suivi ont montré une hétérogénéité significative. Bien que des modèles à effets aléatoires, des analyses de sous-groupes et des analyses de sensibilité aient été réalisés pour tenir compte de cette hétérogénéité, ces résultats doivent tout de même être interprétés avec prudence (Tian, D., et al., 2020; Chakos, A., et al., 2020; Luo, Q., et al., 2019; Jawitz, O.K., et al., 2020).

Toutefois, les données de survie à moyen et long termes démontrent qu'il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la survie entre les receveurs de poumons issus de donneurs marginaux, puis reconditionnés par EVLP, et ceux dont les poumons ont été transplantés à la suite du protocole standard (préservation à froid). Ainsi, ni la mortalité à 30 jours ni la dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 h après la transplantation ne se sont révélées significativement différentes entre les cohortes post-EVLP et les cohortes de transplantation standard.

Il est à noter que certains auteurs des publications relevées avaient indiqué que l'étude clinique INSPIRE (Warnecke, G., et al., 2018) révélait une mortalité à 30 jours significativement plus élevée dans le groupe EVLP (4,3 % contre 0 %), mais également une réduction significative de la DPG-3 à 72 h pour ces mêmes patients (17,7 % contre 29,7 %). En revanche, la mortalité significativement plus élevée à 30 jours est non directement liée à l'utilisation de l'EVLP, mais plutôt à des complications chirurgicales iatrogènes, l'observance des patients aux médicaments et certains facteurs de risque cardiaque des receveurs. Certaines publications avaient exclu cette étude clinique des résultats de la méta-analyse (Chakos, A., et al., 2020).

Par ailleurs, des variations du seuil de PaO₂/FiO₂ pour l'acceptation des greffons de donneurs ont été observées dans certains centres (Nilsson, T., et al., 2019), ainsi que dans la façon dont cette valeur est mesurée (variations des références de temps et valeur de pression expiratoire positive). Cependant, il n'a pas été démontré que cela affectait significativement les résultats de survie globale entre les patients ayant reçu des poumons reconditionnés par EVLP et ceux ayant reçu des poumons du protocole standard, ni entre les études incluses, qui comptaient des poumons de donneurs avec une valeur moyenne groupée de PaO₂/FiO₂ pré-EVLP de 272 mmHg (Ghaidan, H., et al., 2019).

Collectivement, ces informations pourraient être utilisées pour façonner les critères d'acceptation des donneurs pour cette technique et potentiellement augmenter davantage le nombre de poumons acceptés pour la greffe.

La dysfonction primaire du greffon de grade 3 à 72 heures était bien corrélée à une mortalité accrue à 30 jours, 90 jours et 1 an (Diamond, J.M., et al., 2013; Zhang, Z.L., et al., 2019), ainsi qu'avec une dysfonction chronique du greffon (Steen et al., 2007). Alors que la réduction de la DPG-3 à 72 h n'était significative que dans l'étude clinique INSPIRE, une incidence réduite de DPG-3 à 72 h chez les receveurs d'une transplantation post-EVLP était un résultat partagé par plusieurs autres études (Zhang, Z.L., et al., 2019), et cela, malgré un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur dans le groupe de donneurs marginaux utilisés en EVLP.

D'autres critères de jugement secondaires examinés et commentés dans de nombreuses études étaient le temps d'extubation post-transplantation et la durée du séjour aux soins intensifs, avec des inquiétudes liées à une augmentation de ces paramètres et des risques associés à l'utilisation de poumons à haut risque pour l'EVLP (Tikkanen, J.M., et al., 2015; Wallinder, A., et al., 2016). La combinaison des résultats n'était pas possible en raison de l'hétérogénéité des données relevées. Cependant, bien que la méta-analyse de Qiuping Luo et collaborateurs avait rapporté un temps d'extubation et une durée de séjour aux soins intensifs significativement plus longs pour l'EVLP (Luo, Q., et al., 2019), les données plus récentes du programme de transplantation de Toronto montrent que, même si le groupe EVLP comporte plus de donneurs marginaux à haut risque comparativement au groupe sans EVLP, très peu de patients présentent une DPG de grade 2 ou 3 à 72 h et une durée d'hospitalisation plus courte (Divithotawela, C., et al., 2019).

Il est clair que l'EVLP offre la possibilité d'élargir le pool de poumons issus de donneurs disponibles en reconditionnant et en réévaluant les poumons considérés comme non appropriés selon les critères standards de transplantation pulmonaire (Solidoro, P., et al., 2016; Pêgo-Fernandes, P.M., et al., 2010; Yeung, J.C., et al., 2011; Thabut, G., et Mal, H., 2017). L'utilisation de poumons marginaux présentant des critères étendus pour une transplantation pulmonaire selon le protocole standard a permis d'augmenter les taux d'utilisation à environ 30 à 40 %, selon certaines études (Zhang, Z.L., et al., 2019; Meers, C., et al., 2010). Cependant, en utilisant cette technique, les études de la présente analyse ont rapporté des taux de conversion plus élevés allant de 34 % à 97 % (Sage, E., et al., 2014; Zhang, Z.L., et al., 2019; Tikkanen, J.M., et al., 2015; Wallinder, A. et al., 2016), ce qui a eu pour effet de réduire le nombre de décès sur la liste d'attente pour une transplantation pulmonaire (Nilsson, T., et al., 2019). De plus, le fait que le centre de référence canadien dans l'utilisation des poumons marginaux soit le groupe de Toronto démontre des résultats très prometteurs, aussi bien pour le nombre de poumons récupérés et greffés de façon sécuritaire que pour les résultats de la greffe et du volume de transplantations par année (Tikkanen, J.M., et al., 2015; Divithotawela, C. et al., 2019; Cypel, M., et al., 2020; Sage, A.T., et al., 2021). Les données internationales dans le domaine de l'EVLP sont certes limitées, car elles sont en grande partie composées de séries de cas institutionnels; cependant, les études cliniques randomisées dans ce domaine sont difficiles, car la transplantation de poumons de donneurs initialement rejetés ou marginaux (au-delà des critères étendus) en tant que groupe témoin serait difficile à justifier sur le plan éthique (Sage, E., et al., 2014), mais plusieurs études cliniques sont en cours.

En ce qui concerne le volet économique, l'unique évaluation présentant bonne qualité méthodologique démontre que la combinaison de l'EVLP avec des greffes standards augmente le nombre de greffes, réduisant ainsi le nombre de patients sur la liste d'attente. Ainsi, avec l'augmentation du coût de la transplantation due à l'intervention EVLP et l'augmentation des coûts des soins post-opératoires chez certains patients, le service EVLP est peu susceptible d'être considéré comme rentable actuellement. Aux États-Unis, le centre de transplantation de l'Utah a montré que l'EVLP mobile, adoptée pour la préservation et le transport des greffons pulmonaires, serait sans impact négatif sur les finances du programme de transplantation et recommande des études plus approfondies.

Il est à noter qu'avec un taux de conversion amélioré, avec un taux de complications post-transplantation plus faible et avec des coûts liés à la liste d'attente plus élevés, cette technologie peut être considérée comme complémentaire au procédé standard.

8 CONCLUSION

L'EVLP permet d'évaluer et de reconditionner des poumons considérés comme marginaux en provenance de donneurs de type DDN ou DDC afin d'élargir le pool de donneurs. Les résultats de la transplantation de ces greffons marginaux reconditionnés par EVLP ne sont pas inférieurs à ceux de la procédure standard sans perfusion EVLP. De plus, l'EVLP est nécessaire pour évaluer tous les donneurs d'aide médicale à mourir (AMM), du fait que certains paramètres sont impossibles à obtenir chez ce type de donneurs (gaz du sang et bronchoscopie, entre autres) et peuvent seulement être déterminés par la technique d'EVLP après le prélèvement.

L'EVLP est une technologie qui peut représenter un atout essentiel pour un programme de transplantation pulmonaire d'envergure internationale tel que celui du CHUM.

9 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Steen S et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet*. 2001 Mar 17; 357 (9259):825-9.
2. Steen S et al. First Human Transplantation of a Nonacceptable Donor Lung After Reconditioning Ex Vivo. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:2191-5.
3. Orens JB et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Jul;25(7):745-55.
4. Weill D et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1-15.
5. Whitson BA, Hayes D Jr. Indications and outcomes in adult lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2014 Aug; 6(8):1018-23.
6. Mitchell AB, Glanville AR. Lung Transplantation: Evolving Criteria for Referral and Patient Selection. *Chest*. 2020 Apr;157(4):757-758.
7. Yusen RD et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Oct;35(10):1170-1184.

8. Copeland H et al. Donor heart and lung procurement: A consensus statement. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun;39(6):501-517. Erratum in: *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jul;39(7):734. PMID: 32503726.
9. Barr ML et al. ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part IV: recipient-related risk factors and markers. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Oct;24(10):1468-82.
10. Transplant Québec - Statistiques officielles 2019. https://www.transplantquebec.ca/sites/default/files/statistiques_2019_final_2.pdf
11. Rebafka A et al. Lung transplant recipients' experiences of and attitudes towards self-management: a qualitative systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018 Apr;16(4):831-837.
12. Ahmad U, McCurry KR. Quality of life seems to be independent of severity of pretransplant illness in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jul;156(1):438-439.
13. Pehlivan E et al. Preoperative Pulmonary Rehabilitation for Lung Transplant: Effects on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life; First Results in Turkey. *Exp Clin Transplant*. 2018 Aug;16(4):455-460.
14. Chambers DC et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant*. 2017 Oct;36(10):1047-1059.
15. Chambers DC et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 37th adult lung transplantation report - 2020; focus on deceased donor characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Oct;39(10):1016-1027.
16. Jin Z et al. Review 1: Lung transplant-from donor selection to graft preparation. *J Anesth*. 2020 Aug;34(4):561-574.
17. Fildes JE et al. Clinical Outcome of Patients Transplanted with Marginal Donor Lungs via Ex Vivo Lung Perfusion Compared to Standard Lung Transplantation. *Transplantation*. 2015 May;99(5):1078-83.
18. Weill D et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Jan;34(1):1-15.
19. Possoz J et al. Ex vivo lung perfusion prior to transplantation: an overview of current clinical practice worldwide. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1635-1650.
20. Divithotawela C et al. Long-term Outcomes of Lung Transplant With Ex Vivo Lung Perfusion. *JAMA Surg*. 2019 Dec 1;154(12):1143-1150.
21. Nakajima D, Date H. Ex vivo lung perfusion in lung transplantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Apr;69(4):625-630.
22. Wallinder A et al. Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: a case-control study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(1):40-4. doi: 10.1093/ejcts/ezt250.
23. Transplant Québec - EVA-GUI-002: Protocole de recrutement cardiaque et pulmonaire, 2019. <https://www.transplantquebec.ca/procedures-et-formulaires>
24. Lo CK et al. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Apr 1;14:45.
25. Moher D et al. Assessing the quality of reports of randomised trials: implications for the conduct of meta-analyses. *Health Technol Assess*. 1999;3(12):i-iv, 1-98.

26. Moher D et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials*. 1995 Feb;16(1):62-73.
27. Solidoro P et al. , Schreiber A, Boffini M, Braido F, DI Marco F. Improving donor lung suitability: from protective strategies to ex-vivo reconditioning. *Minerva Med*. 2016 Jun;107(3 Suppl 1):7-11.
28. Spratt JR et al. Lung transplant after prolonged ex vivo lung perfusion: predictors of allograft function in swine. *Transpl Int*. 2018 Dec;31(12):1405-1417.
29. Pêgo-Fernandes PM et al. Ex vivo lung evaluation and reconditioning. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010 Oct-Dec;25(4):441-6.
30. Yeung JC et al. Ex vivo lung perfusion and reconditioning. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2011 Jan 1; 2011(418):mmcts.2009.004242.
31. Chakos A et al. Ex-vivo lung perfusion versus standard protocol lung transplantation-mid-term survival and meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg*. 2020 Jan;9(1):1-9.
32. Guyot P et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9.
33. IHE Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies. Institute of Health Economics (IHE), March 03, 2016. <https://www.ihe.ca/publications/ihe-quality-appraisal-checklist-for-case-series-studies>
34. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994 Dec;50(4):1088-101.
35. Egger M et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34.
36. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15; 21(11):1539-58.
37. Warnecke G et al. Normothermic ex-vivo preservation with the portable Organ Care System Lung device for bilateral lung transplantation (INSPIRE): a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2018 May;6(5):357-367.
38. Tikkanen JM et al. Functional outcomes and quality of life after normothermic ex vivo lung perfusion lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Apr;34(4):547-56.
39. Luo Q et al. The Conversional Efficacy of Ex Vivo Lung Perfusion and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transplantation of Donor Lungs by Ex Vivo Lung Perfusion: A Meta-Analysis. *Ann Transplant*. 2019 Dec 27;24:647-660.
40. Sanchez PG et al. The NOVEL lung trial one-year outcomes. *J Heart Lung Transplant*, 2014; 33(4): S71-72.
41. Sanchez PG et al. The NOVEL Study. A Multi-Center Clinical Trial Studying the Safety of Ex Vivo Lung Perfusion. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2020, 39(4), S110-S110.
42. Tian D et al. Outcomes of marginal donors for lung transplantation after ex vivo lung perfusion: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 Feb;159(2):720-730.e6.
43. Souza JP et al. Assessment of funnel plot asymmetry and publication bias in reproductive health meta-analyses: an analytic survey. *Reprod Health*. 2007 Apr 16;4:3.
44. Stuck AE et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *BMJ*. 1998 Feb 7;316(7129):469; author reply 470-1.
45. Jawitz OK et al. Lung Transplantation After Ex Vivo Lung Perfusion: Early Outcomes From a US National Registry. *Ann Surg*. 2020 Jul 24.

46. Sage AT et al. Prediction of donor related lung injury in clinical lung transplantation using a validated ex vivo lung perfusion inflammation score. *J Heart Lung Transplant*. 2021 Mar 5;S1053-2498(21)02219-1.
47. Cypel M et al. Normothermic ex vivo lung perfusion: does the indication impact organ utilization and patient outcomes after transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;159:346-55.e1.
48. Cypel M et al. Three Center Experience with Clinical Normothermic Ex Vivo Lung Perfusion. *J Heart Lung Transplant*, 2013; 32(4S): S16.
49. McMeekin N et al. Incorporating ex-vivo lung perfusion into the UK adult lung transplant service: an economic evaluation and decision analytic model. *BMC Health Serv Res*. 2019 May 22;19(1):326.
50. Fisher A et al. An observational study of Donor Ex Vivo Lung Perfusion in UK lung transplantation: DEVELOP-UK. *Health Technol Assess*. 2016 Nov;20(85):1-276.
51. NHS Blood and Transplant. NHSBT - ODT Clinical Site - Annual Activity Report. 2016. Available from: <https://www.odt.nhs.uk/statistics-and-reports/annual-activity-report/>. Accessed 8 Feb 2016.
52. NHS Blood and Transplant. Annual Activity Report. 2017/18. 2019.
53. Urban M et al. Impact of Mobile Ex Vivo Lung Perfusion on Lung Transplant Finances. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2021, 40(4S), S309-S310.
54. Jawitz OK et al. Lung Transplantation After Ex Vivo Lung Perfusion: Early Outcomes From a US National Registry. *Ann Surg*. 2020 Jul 24.
55. Nilsson T et al. Lung transplantation after ex vivo lung perfusion in two Scandinavian centres. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Apr 1;55(4):766-772.
56. Ghaidan H et al. Ten year follow-up of lung transplantations using initially rejected donor lungs after reconditioning using ex vivo lung perfusion. *J Cardiothorac Surg*. 2019 Jul 1;14(1):125.
57. Diamond JM et al. Lung Transplant Outcomes Group. Clinical risk factors for primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Mar 1;187(5):527-34.
58. Zhang ZL et al. First experience with ex vivo lung perfusion for initially discarded donor lungs in the Netherlands: a single-centre study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 May 1;55(5):920-926.
59. Wallinder A et al. Transplantation after ex vivo lung perfusion: A midterm follow-up. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Nov;35(11):1303-1310.
60. Pêgo-Fernandes PM et al. Ex vivo lung evaluation and reconditioning. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010 Oct-Dec;25(4):441-6.
61. Thabut G, Mal H. Outcomes after lung transplantation. *J Thorac Dis*. 2017 Aug;9(8):2684-2691.
62. Meers C et al. The number of lung transplants can be safely doubled using extended criteria donors; a single-center review. *Transpl Int*. 2010 Jun;23(6):628-35.
63. Sage E et al. Foch Lung Transplant Group. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;46(5):794-9.

ANNEXES

ANNEXE 1 – CLASSIFICATION DE LA DPG D'APRÈS CHRISTIE ET AL.

Grade	Pao ₂ /Fio ₂	Radiographic infiltrates consistent with pulmonary edema
0	>300	Absent
1	>300	Present
2	200–300	Present
3	<200	Present

Christie, J.D., Carby, M., Bag, R., Corris, P., Hertz, M., Weill, D., et al. « Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation ». *J Heart Lung Transplant*, 2005;24:1454-1459.
<https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.11.049>

ANNEXE 2 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

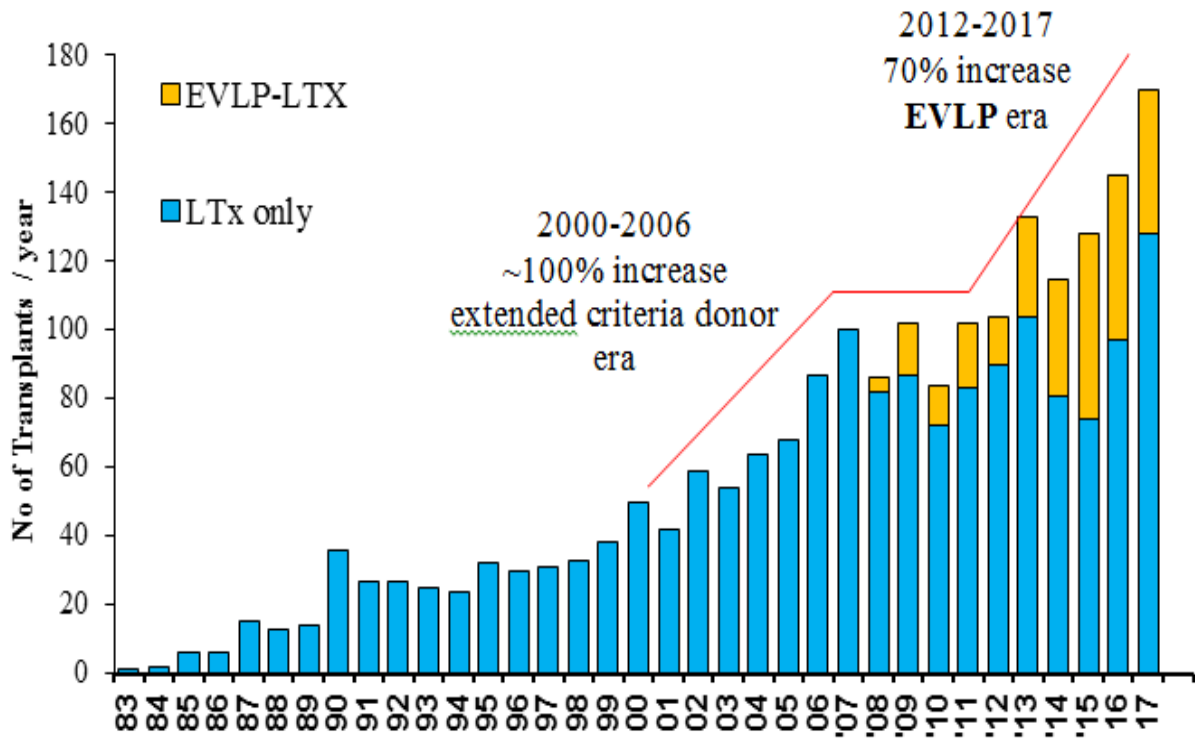
Stratégie PubMed

1	EVL.P.tw,kw,kf.	328
2	ex-vivo lung*.tw,kw,kf.	657
3	extracorporeal lung* perfusion*.tw,kw,kf.	8
4	*Extracorporeal Membrane Oxygenation/ and *Lung Transplantation/	337
5	ex-vivo pulmon*.tw,kw,kf.	19
6	extracorporeal pulmon* perfusion*.tw,kw,kf.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	1043
8	(exp practice guideline/ or health care planning/ or consensus/ or algorithm/ or systematic review/ or "systematic review (topic)"/ or meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/ or biomedical technology assessment/ or (guideline* or guide line* or CPG or CPGs or guidance or (best adj3 practice*) or consensus or algorithm* or (clinical adj3 pathway*) or (critical adj3 pathway*) or recommendation* or committee opinion* or policy statement* or position statement* or standard or standards or (systematic* adj3 (review* or overview* or literature or search* or research*)) or meta-analy* or metaanaly* or met analy* or metanaly* or HTA or HTAs or technology assessment* or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab.) not (case report/ or editorial/ or letter/)	2 408 128
9	1 and 7 and 8	75
10	from 9 keep 1-75	

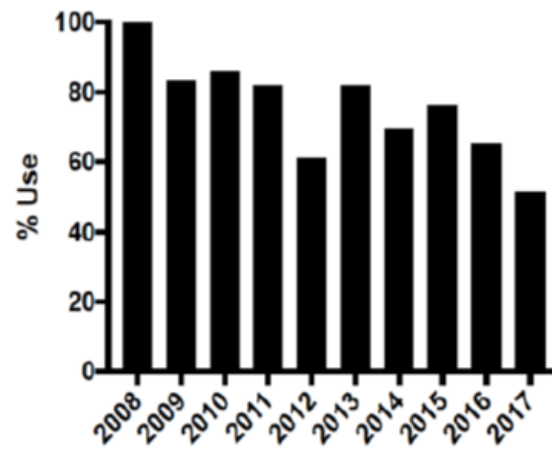
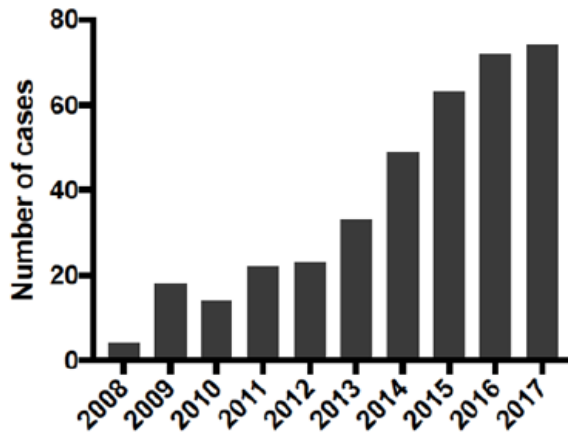
ANNEXE 3 – DONNÉES RECUEILLIES

Année de publication, période d'étude, pays, conception de l'étude, taille de l'échantillon (donneurs et receveurs), âge (donneurs et receveurs), sexe (donneurs et receveurs), type de donneur, temps de ventilation (donneurs et receveurs), anomalies de la radiographie pulmonaire, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à 100 % de FiO_2 (P/F, donneurs et receveurs), indication pour LTx (transplantation pulmonaire), type de LTx, score d'allocation pulmonaire (LAS), oxygénation extracorporelle par membrane (*ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation*) vers LTx, circulation extracorporelle peropératoire (ECC)/ECMO, raison de l'EVLP, type technologique d'EVLP, solution utilisée en EVLP, durée d'EVLP, nombre de poumons acceptés après EVLP, dysfonctionnement primaire du greffon (DPG) après LTx, ECMO post-LTx, temps de séjour en unité de soins intensifs (USI), durée totale du séjour à l'hôpital, FEV1 de la valeur prédite (FEV1 %), FVC de la valeur prédite (FVC %), temps de suivi et données de survie après LTx.

ANNEXE 4 – ACTIVITÉ DE TRANSPLANTATION ET D'EVLP À L'HÔPITAL GÉNÉRAL DE TORONTO ENTRE 1983 ET 2017 (DIVITHOTAWELA, C., ET AL., 2020)



ANNEXE 5 – TAUX DE RECONDITIONNEMENT PULMONAIRE AVEC EVLP SUR 10 ANS AU CENTRE DE TORONTO



Utilisation de l'EVLP dans le programme de transplantation pulmonaire de Toronto. Divithotawela, C., et al., 2019

Taux d'utilisation des poumons après reconditionnement par EVLP (moyenne sur 10 ans de 69 % entre 2008 et 2017)