

**Dissection 049 – Août 2025, écrite par :
Olivier Julliard, Antonio Mimmo**Service de chirurgie Hépato-biliaire et Pancréatique,
Transplantation Hépatique
Centre Hospitalier Universitaire de ToursJournal : World J Transplant- 2025 Jun 18
15(2) : 99170**Upper limit of normothermic machine preservation of liver grafts from donation after circulatory death yet to be defined****Auteurs**

William H Archie, Maria Baimas-George, Nathanael Haynes, Souma Kundu, Katheryn Peterson, Chase J Wehrle, Damien Huckleberry, Lon Eskind, David Levi, Jose R Soto, Roger Denny, Vincent Casingal, Allyson Cochran, Erin H Rein, Dionisios Vrochides

Résumé

L'article d'*Archie et al.*, publié dans *World Journal of Transplant de Juin 2025* s'intéresse au lien possible entre le temps de perfusion sur machine normo-thermique (NMPP) et les résultats fonctionnels des greffons hépatiques dans une cohorte spécifique de donneurs.

Il s'agit d'une étude rétrospective, uni-centrique dans un centre tertiaire américain, qui a analysé entre Juillet 2022 et Mars 2024, les résultats de 50 greffons hépatiques prélevés chez des donneurs après arrêt cardiocirculatoire (DCD) et placés sur machine de perfusion normo-thermique.

Les receveurs ont été répartis en deux groupes, un groupe dit « précoce », qui analyse les 20 premières procédures et un groupe dit « tardif » qui analyse les 30 suivantes. Ils ont également été classés en 3 cohortes selon leur durée de perfusion : courte (< 8 h), moyenne (8–16 h), et longue (> 16 h).

Les paramètres étudiés permettaient d'évaluer non seulement la dysfonction précoce du greffon (EAD) mais également le score prédictif L-GrAFT7 et les résultats cliniques à 90 jours. La durée médiane de perfusion était d'environ 11 heures, tous les greffons produisaient de la bile et éliminaient le lactate, confirmant ainsi leur viabilité.

Le groupe précoce utilisait par prudence des durées de perfusion plus courtes alors que dans le groupe tardif les durées de perfusion ont été plus prolongées (nécessité de réaliser des reconstructions artérielles sur ces greffons).

Les résultats montrent qu'aucune corrélation significative n'existe entre la durée de perfusion et les résultats cliniques à court terme (absence de PNF / incidence faible de l'EAD), à moyen terme (score L-GrAFT7) et à plus long terme à 90 jours.

Cette étude tend à démontrer que la perfusion normo-thermique dans le cas des donneurs DCD, même au-delà de 24 heures ne semble pas compromettre la fonction du greffon ni, les résultats cliniques précoces post transplantation.

En conclusion, les auteurs appellent à des études multicentriques prospectives complémentaires avec un suivi à plus long terme, afin à définir la durée de perfusion maximale optimale et sûre, de manière à évaluer les bénéfices d'une perfusion prolongée.

Ces résultats ouvrent également des perspectives pour repenser le paradigme logistique de la greffe hépatique ainsi que l'utilisation accrue de greffons dits à « critères étendus ».

Discussion

Cet article s'inscrit dans un champ de recherche en plein essor à savoir la préservation dynamique ex-vivo normo-thermique des greffons hépatiques. Il soulève cependant une question cruciale et encore insuffisamment explorée à savoir la durée optimale de perfusion.

En effet, leur objectif, novateur, est d'évaluer si la durée de perfusion influence la fonction du greffon ainsi que les résultats cliniques à court terme en se posant la question suivante : « Peut-on prolonger la perfusion du greffon sans lui nuire tout en lui apportant un bénéfice potentiel » ?

Victime de son succès, la transplantation hépatique, initialement réservée aux patients souffrant d'une insuffisance hépatique terminale, a vu au fil du temps ses indications s'élargir progressivement, notamment dans le domaine oncologique. (1)

La pénurie croissante de greffons explique en partie un nombre de décès de plus en plus important sur la liste d'attente. Afin d'augmenter le pool de greffons, un recours à des donneurs à critères élargis est devenu obligatoire. L'utilisation de ces greffons dit « marginaux » plus sensibles à l'ischémie froide ainsi qu'aux variations hémodynamiques et métaboliques au moment de la reperfusion force à trouver un meilleur moyen de conservation voire de réparation potentielle de ces organes. (2-3-4)

C'est dans ce contexte que les machines de perfusion se sont développées ces dernières années et dont l'objectif est d'obtenir avec ces greffons des résultats comparables aux greffons que l'on pourrait considérer comme « standard ».

Bien que plusieurs travaux aient déjà démontrés la supériorité de la NMPP par rapport au stockage à froid statique (5-6), peu d'études se sont attachées à examiner la variable temporelle.

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 50 transplantations hépatiques à partir de donneurs après arrêt circulatoire (DCD) où tous les greffons ont été conservés sur la NMPP et plus de la moitié (55,1%) ont été perfusé entre 8 et 16 h. < 8 h (n=13) ; 8-16h (n=27) ; > 16h (n=10)

Les auteurs décrivent avec précision les paramètres de conservation (le temps d'ischémie chaude et froide, la durée exacte de perfusion ainsi que les reconstructions vasculaires éventuelles) et s'appuient sur des critères de jugement reconnus à savoir la dysfonction précoce du greffon (EAD) et le score L-GrAFT7 validés comme prédicteurs de survie à 90 jours, ainsi que sur les données de morbi-mortalité précoces.

De plus, ils ne se contentent pas de constater l'absence de différence entre les durées de perfusion courtes, moyennes et longues, ils replacent cette observation dans une réflexion plus large sur la logistique des greffes, les planifications chirurgicale et l'élargissement du pool de donneurs. Leur discussion sur l'impact potentiel de la NMPP pour les indications oncologiques (métastases colorectales et neuroendocrines) témoigne d'une ouverture clinique intéressante.

Cependant, l'étude présente plusieurs limites méthodologiques qui invitent à la prudence.

Tout d'abord, il s'agit d'un design rétrospectif, monocentrique et sur un échantillon restreint, ce qui limite la puissance statistique mais également la validité externe, empêchant donc d'extrapoler les conclusions à d'autres centres.

Les pratiques locales, l'expérience de l'équipe et la sélection des receveurs peuvent avoir fortement influencé les résultats. Ainsi, pourquoi par exemple avoir fixé le « cutt-off » du groupe précoce « learning curve » à 20 ? Est-ce qu'il s'agissait du même chirurgien qui plaçait les greffons sur la machine tout au long de l'étude ? Sur base de quels arguments, la stratification des 3 cohortes a-t-elle été faite ? Le temps de perfusion est certes renseigné mais le temps nécessaire au branchement du système ainsi que les éventuels aléas techniques ne sont pas rapportés. Aucune information ne sont apportées quant aux substrats utilisés pour le priming de la machine. On apprend que 11 greffons ont dû bénéficier de reconstruction artérielle sur la « backtable » avant leurs mises sur machine mais on en ignore la raison, est-ce en raison d'une erreur technique lors du prélèvement d'organes ou par nécessité d'implantation pour la greffe ?

Ensuite, bien que l'incidence de l'EAD soit particulièrement basse (4 cas) et rend difficile toute analyse comparative robuste, l'absence de données à 6 ou 12 mois limite considérablement l'interprétation. En effet, le suivi s'arrêtant à 90 jours il est impossible d'évaluer les complications majeures telle que la cholangiopathie ischémique qui est précisément un des risques à distance les plus rapportés des greffons DCD.

Il existe une hétérogénéité des greffons et des receveurs, bien que les auteurs aient collecté de nombreux paramètres, l'analyse multivariée reste limitée. Certains facteurs confondants (comorbidités des receveurs, caractéristiques précises des donneurs, indications de la transplantation) pourraient masquer un effet réel de la durée de perfusion.

Enfin, on peut regretter le manque de comparaison avec le stockage à froid en bras contrôle empêchant ainsi de conclure si une perfusion longue est réellement équivalente, supérieure ou simplement non inférieure.

Ainsi, sur le plan scientifique, l'article ouvre une piste de recherche stimulante mais encore en développement.

Les auteurs concluent que la durée de perfusion, jusqu'à 24 heures, n'a pas d'effet délétère mesurable, toutefois, elle ne permet pas de définir une « durée optimale » ni d'affirmer que des perfusions plus longues soient sans danger.

Cliniquement, l'étude rassure quant à l'utilisation de la NMPP au-delà de quelques heures et conforte l'idée que la NMPP confère un bénéfice intrinsèque, indépendamment du temps passé.

Les implications logistiques sont séduisantes : ces résultats encourageants pourraient ainsi permettre de s'affranchir du chrono, source de stress pour les équipes chirurgicales, anesthésistes et paramédicales, tout en autorisant parallèlement une évaluation du greffon par l'analyse de paramètres biologiques.

On pourrait envisager d'accepter un greffon qui serait conditionné plusieurs heures sur la machine de perfusion tout en préparant la transplantation dans des conditions plus sereines. On pourrait avoir la possibilité de programmer les interventions et d'éviter les greffes nocturnes.

Toutefois, ces perspectives doivent encore être confirmées avant d'envisager de changer les pratiques et cette étude appelle naturellement à des travaux complémentaires se concentrant sur :

- Des essais multicentriques prospectifs, avec des échantillons plus larges, afin de valider les résultats et de renforcer la puissance statistique.
- Un suivi à long terme, indispensable pour évaluer la cholangiopathie ischémique, la survie du greffon et du patient au-delà d'un an, ainsi que les complications vasculaires et infectieuses.
- Ses comparaisons directes avec le stockage à froid ou avec d'autres modalités de perfusion (hypothermique, hybride).
- Des analyses économiques et organisationnelles, pour estimer l'impact réel sur la planification chirurgicale, les coûts hospitaliers et l'accès équitable à la transplantation.

- Des études translationnelles, explorant les mécanismes biologiques de réparation hépatique sous perfusion prolongée, afin de comprendre si une durée plus longue pourrait améliorer activement la qualité des greffons.

LES POINTS POSITIFS :

- Faisabilité chez des donneurs à cœur arrêté d'une conservation prolongée avec NMPP sans altération des résultats à court et à plus long terme ce qui remet en question la notion d'altération du greffon en fonction de la durée d'ischémie
- Confirmation des effets de la courbe d'apprentissage puisque les résultats sont meilleurs dans le groupe tardif comparativement au groupe précoce

LIMITES de L'ETUDE :

- Analyse rétrospective
- L'absence de limite supérieure de durée d'ischémie
- Tenir en considération l'expérience et la haute expertise de cette équipe qui seraient des facteurs qui pondéreraient les résultats des ischémies prolongées.
- L'incidence de l'EAD est particulièrement basse (4 cas) ce qui rend difficile toute analyse comparative robuste
- L'absence de données à 6 ou 12 mois limite considérablement l'interprétation. En effet, le suivi s'arrêtant à 90 jours il est impossible d'évaluer les complications majeures telle que la cholangiopathie ischémique qui est précisément un des risques à distance les plus rapportés des greffons DCD.
- Il existe une hétérogénéité des greffons et des receveurs, bien que les auteurs aient collecté de nombreux paramètres, l'analyse multivariée reste limitée. Certains facteurs confondants (comorbidités des receveurs, caractéristiques précises des donneurs, indications de la transplantation) pourraient masquer un effet réel de la durée de perfusion
- Le manque de comparaison avec le stockage à froid en bras contrôle empêchant ainsi de conclure si une perfusion longue est réellement équivalente, supérieure ou simplement non inférieure.

Conclusion

Cette étude tend à démontrer que le temps de perfusion sur machine normo-thermique n'altère ni la qualité des greffons issus de donneurs DCD ni les résultats cliniques mais que la limite supérieure sécuritaire de perfusion n'a pas encore été atteinte ni identifiée. Ses résultats sont rassurants et ouvrent des perspectives cliniques et logistiques séduisantes et importantes.

Toutefois, ses limites méthodologiques et son suivi court imposent une interprétation prudente des résultats publiés.

Cette contribution doit donc être lue comme une étape préliminaire, génératrice d'hypothèses plutôt que de recommandations.

Il nous manque des études multicentriques complémentaires afin de confirmer ces conclusions.

Références

- 1- Dienstag JL, Cosimi AB. Liver transplantation-a vision realized. N Engl J Med 2012; 367: 1483-1485
- 2- Klassen DK, Edwards LB, Stewart DE, Glazier AK, Orlowski JP, Berg CL. The OPTN Deceased Donor Potential Study: Implications for Policy and Practice. Am J Transplant 2016; 16: 1707-1714
- 3- Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, Shames BD, Becker YT, Odorico JS, Knechtle SJ, Sollinger HW, Kalayoglu M, D'Alessandro AM. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation. Ann Surg 2005; 242: 724-731

4- Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008; 248: 599-607

5- Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiocchia V, Dutton SJ, García-Valdecasas JC, Heaton N, Imber C, Jassem W, Jochmans I, Karani J, Knight SR, Kocabayoglu P, Malagò M, Mirza D, Morris PJ, Pallan A, Paul A, Pavel M, Perera MTPR, Pirenne J, Ravikumar R, Russell L, Upponi S, Watson CJE, Weissenbacher A, Ploeg RJ, Friend PJ; Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557: 50-56

6- Markmann JF, Abouljoud MS, Ghobrial RM, Bhati CS, Pelletier SJ, Lu AD, Ottmann S, Klair T, Eymard C, Roll GR, Magliocca J, Pruett TL, Reyes J, Black SM, Marsh CL, Schnickel G, Kinkhabwala M, Florman SS, Merani S, Demetris AJ, Kimura S, Rizzari M, Saharia A, Levy M, Agarwal A, Cigarroa FG, Eason JD, Syed S, Washburn WK, Parekh J, Moon J, Maskin A, Yeh H, Vagefi PA, MacConmara MP. Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022; 157: 189-198

