

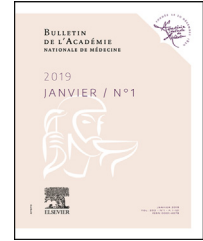


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Perfusion et ischémie-reperfusion en transplantation hépatique[☆]

Perfusion and ischemia-reperfusion injury in liver transplantation

M. Gabriel^{a,c}, P. Bucur^{a,b,c}, N. Tabchouri^{a,c}, L. Barbier^{a,b,c},
E. Felli^{a,c}, H. Barraud^{a,c}, E. Salamé^{a,b,c,*}

^a Service de chirurgie digestive, oncologique et endocrinienne, transplantation hépatique, hôpital Trousseau, avenue de la République, 37170 Chambray-lès-Tours, France

^b Inserm, U1082, 86000 Poitiers, France

^c FHU SUPORT, 37000 Tours, France

Reçu le 15 mars 2022 ; accepté le 15 mars 2022

Disponible sur Internet le 26 juillet 2022

MOTS CLÉS

Transplantation hépatique ;
Ischémie-reperfusion ;
Pénurie de greffons ;
Greffons à critères étendus ;
Machines de perfusion

Résumé Au cours des trois dernières décennies, le nombre de transplantations hépatiques (TH) n'a cessé d'augmenter en raison de l'incidence croissante des hépatopathies dans la population générale. En revanche, il existe une disparité entre le nombre de patients inscrits sur la liste d'attente et le nombre de greffons proposés (en France, 2,5 à 3 patients en attente de TH pour un donneur). Cette pénurie d'organes conduit à choisir des greffons dits « marginaux » ou « à critères étendus » (greffons âgés avec comorbidités, stéatosiques, et/ou provenant de donneurs décédés après arrêt circulatoire, etc.), qui peuvent se montrer plus vulnérables à l'ischémie-reperfusion, avec comme conséquence une dysfonction primaire du greffon entraînant une diminution de sa survie et une plus forte prédisposition à des complications biliaires non anastomotiques à distance de la greffe. Afin d'améliorer ces résultats, différentes machines et techniques de perfusion ont été développées pour remplacer la conservation statique hypothermique standard. Cette technique de conservation dynamique (voie portale exclusive ou double voie artérielle et portale) peut être réalisée en normo- ou en hypothermie. Des critères d'évaluation de viabilité et de reprise de fonction des greffons avant leur implantation sont en cours de développement. Ils constituent une voie de recherche pour l'amélioration, voire la ressuscitation de certains greffons à critères étendus, et ainsi augmenter le pool des greffons hépatiques.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Journées des 27 et 28 septembre 2021 délocalisées à Tours.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : e.salame@chu-tours.fr (E. Salamé).

KEYWORDS

Liver transplantation;
Ischemia-reperfusion
injury;
Organ shortage;
Extended criteria
graft;
Perfusion machines

Summary Over the past three decades, the number of liver transplantations (LT) has steadily increased due to the increasing incidence of liver disease in the general population. On the other hand, there is a disparity between the number of patients on the waiting list and the number of grafts offered (in France, 2.5 to 3 patients waiting for LT for one donor). This organ shortage leads to the choice of so-called "marginal" or "extended criteria" grafts (old grafts with comorbidities, steatosis and/or organs from donors who died after circulatory arrest, etc.), which are more vulnerable to ischemia-reperfusion injury. The consequences could be an early allograft dysfunction leading to a reduction in its survival and a greater predisposition to long-term severe biliary complications like ischemic-type biliary lesions. In order to improve postoperative and long-term outcomes, perfusion machines have been developed to replace the standard hypothermic static preservation. This dynamic preservation (portal or dual arterial/portal) can be performed in a normo- or hypothermic fashion. Criteria for evaluating the viability and the function evaluation of the grafts before their implantation are under development. They constitute a new research area for the improvement or even the resuscitation of some grafts with extended criteria, and thus increase the pool of available liver grafts.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

°C	degré celsius
ABM	agence de la biomédecine
ADN	acide désoxyribonucléique
ATP	adénosine triphosphate
CD	cellule dendritique
CK	cellule de Kupffer
CRN	circulation régionale normothermique
CS	conservation statique
DAMP	<i>Danger-Associated Molecular Pattern</i>
DDAC	donneur décédé après arrêt circulatoire
DDME	donneur décédé en état de mort encéphalique
DHOPE	<i>Dual Hypothermic Oxygenated Perfusion</i>
DPG	dysfonction primaire du greffon
DRO	dérivés réactifs de l'oxygène
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
GCE	greffon à critères étendus
HMP	<i>Hypothermic Machine Perfusion</i>
HOPE	<i>Hypothermic Oxygenated Perfusion</i>
IF	ischémie froide
IL-33	Interleukine-33
I-R	ischémie-reperfusion
Lymphocyte T CD4+	Lymphocyte T exprimant le cluster de différenciation 4
M II	donneur de la catégorie II de Maastricht
M III	donneur de la catégorie III de Maastricht
MP	machine à perfusion
NKT	<i>Natural Killer T</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NMP	<i>Normothermic Machine Perfusion</i>
O ₂	oxygène
PAM	pression artérielle moyenne
PNN	polynucléaire neutrophile
SR	syndrome de reperfusion
TH	transplantation hépatique
UW	université de Wisconsin

Contexte

Le nombre des transplantations hépatiques (TH) n'a cessé d'augmenter au cours des dernières décennies en raison de l'élargissement des indications et de l'amélioration constante des résultats. Selon les rapports annuels de l'Agence de la biomédecine (ABM), il en résulte ainsi une pénurie d'organes croissante. Alors qu'en 2017, pour chaque greffon utilisable, il existait 2,4 candidats sur la liste d'attente ; il y en avait 2,9 en 2020 [1]. Dans le contexte de la pandémie COVID 19, le ratio des patients greffés/patients inscrits, en nette diminution, chute de 1374/1900 en 2017 à 1127/1838 en 2020. Sur la liste d'attente, on observe une considérable augmentation du nombre de décès qui passe de 188 en 2017 à 255 en 2020 [2].

La croissance de cette pénurie d'organes est telle qu'il est indispensable de trouver des solutions pour la pallier. En pratique, l'augmentation du pool des greffons s'est naturellement faite via les greffons à critères étendus (GCE), ceux des donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC) et, de façon moindre, via le partage hépatique ou le donneur vivant. Ainsi, après les 2 dernières décennies, le nombre de donneurs de plus de 65 ans correspond à 35 % des donneurs en France [1].

Selon la *European Association for the Study of Liver Disease* (EASL), un GCE est un greffon qui réunit un ou plusieurs des critères suivants : âge > 65 ans, durée de séjour en réanimation > 7 j, IMC > 30, stéatose hépatique > 40 %, natrémie > 165 mmol/L, ALAT > 105 U/L, ASAT > 90 U/L, bilirubinémie > 51 umol/L, instabilité hémodynamique, facteurs de risque cardiovasculaires, DDAC et foie partagé [3].

En France, 9 % des greffons proviennent de donneurs à critères étendus et 7 % des donneurs de la catégorie III de Maastricht (M III) [1]. Il existe une disparité régionale sur l'utilisation de ces GCE. Ainsi, à Tours la proportion, plus importante, est de 27 % de GCE et 11 % de M III.

Il est clairement démontré que la très grande sensibilité aux lésions d'ischémie-reperfusion (I-R) de ces greffons

augmente le risque de perte du greffon à court ou à moyen terme après la TH [4–6]. Si le recours à ces GCE (présentant un ou plusieurs facteurs de risque) apparaît nécessaire, il s'avère aujourd'hui incontournable pour réduire la mortalité sur la liste d'attente.

Améliorer les moyens de conservation du greffon (pour réduire les lésions d'I-R et leurs conséquences sur la fonction du futur greffon) est un impératif. Comparée à la conservation statique hypothermique, la perfusion dynamique a déjà fait preuve de son efficacité sur les greffons rénaux à critères étendus [7]. Ces dernières années, la perfusion dynamique a été développée en TH dans le but de ressusciter les greffons jugés non utilisables. Depuis la première utilisation de la perfusion hypothermique non oxygénée par Guarrera et al. [8], plusieurs techniques de perfusions dynamiques ont été mises au point. Nous retenons principalement la perfusion hypothermique oxygénée par voie portale (HOPE) ou par double voie artérielle et portale (DHOPE), et la perfusion normothermique (NMP). Ces différentes machines à perfusion (MP) ainsi que leurs applications cliniques seront ainsi détaillées.

Mécanismes et physiopathologie de l'ischémie-reperfusion en transplantation hépatique

Durant la phase d'ischémie, le manque en O₂ et l'apoptose cellulaire, la déplétion en ATP et la consommation de glycogène entraînent des perturbations métaboliques avec libération des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), signaux de danger (DAMPs) et protéines du complément. Lors de la reperfusion, la production de cytokines pro-inflammatoires mène à la fois à l'activation de populations cellulaires résidentes y compris : CD_s (cellules dendritiques)/CKs (cellules de Kupffer)/cellules NK (*Natural Killer*)/cellules NKT (*Natural Killer T*)/lymphocytes T CD4+, ainsi qu'au recrutement de cellules immunitaires périphériques dont les polynucléaires neutrophiles (PNNs). L'I-R entraîne ainsi une réponse inflammatoire stérile, disproportionnée et qui peut être à l'origine de dommages cellulaires [9–11].

Les DRO augmentent jusqu'à des niveaux cytotoxiques, engendrant l'oxydation et la perte de fonction des biomolécules (protéines, lipides, ADN), compromettant ainsi la viabilité cellulaire. Dans l'inflammation stérile, les phagocytes sont activés par les DAMPs, mais l'absence de pathogènes entraîne le relargage dans le milieu extracellulaire de leur arsenal toxique, amplifiant alors les lésions hépatocellulaires [12].

Un des mécanismes initiaux de l'I-R est la dysfonction mitochondriale causée par les DRO. Il en résulte la rupture de la membrane mitochondriale, libérant ainsi dans le compartiment extracellulaire de l'ATP et l'urate qui peuvent aussi agir comme DAMPs. Les DAMPs ou alarmines alertent le système immunitaire de l'hôte en augmentant les réponses innées et adaptatives [13].

Syndrome de reperfusion

Le syndrome de reperfusion (SR) a été défini initialement par Aggarwal comme la diminution de la pression artérielle

moyenne (PAM) d'au moins 30 % de sa valeur en fin de phase d'anhépatie, pendant au moins une minute, au cours des cinq minutes suivant la revascularisation du greffon hépatique. Cette instabilité hémodynamique peut être associée à une bradycardie, à des troubles du rythme cardiaque, à une diminution de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires systémiques et enfin à une augmentation de la pression de l'artère pulmonaire moyenne et de la pression veineuse centrale [14,15]. Bien que souvent corrélé à la sévérité des lésions d'I-R, sa définition reste à ce jour controversée.

Vulnérabilité des greffons à critères étendus à l'I-R

Histologiquement, les lésions d'I-R touchent l'ensemble des populations cellulaires constituant le foie, notamment les hépatocytes (à l'origine d'un retard ou d'une absence de fonction)/les cellules endothéliales (avec des thrombi microvasculaires et dans les sinusoides)/les cellules cholangiolaires avec augmentation des lésions de cholangiopathie ischémique (sténoses biliaires non anastomotiques). La dysfonction précoce du greffon (DPG) est corrélée au degré de sévérité des atteintes histologiques liées à l'I-R. Son incidence est de 42,9 % en cas de lésions d'I-R sévères [16]. La survie de ces greffons diminue significativement [17]. Les GCE (en particulier en cas de stéatose importante ou de surcharge importante en athérome) sont plus vulnérables à l'I-R du fait d'une déplétion plus importante en stock d'ATP [5], une augmentation plus importante de la production de DRO (des radicaux libres et d'autres espèces réactives de l'oxygène), causant une vasoconstriction/une dysfonction de la microcirculation [4], et une activation plus forte de l'immunité innée/réaction inflammatoire entraînant un taux plus important de dysfonction du greffon et de rejet [18]. Ainsi, le contrôle et la réduction des lésions d'I-R sont désormais considérés comme un enjeu crucial pour améliorer la qualité des GCE et augmenter, ainsi, leur taux d'utilisation. La conservation dynamique est l'une des stratégies actuelles qui visent à réduire la sévérité des lésions d'I-R, voire de réparer certains greffons, en rendant plus sûre leur utilisation et garantissant ainsi une meilleure fonction et une survie plus prolongée.

Méthodes de conservation

Historique

La possibilité de maintenir la fonction des organes en dehors du corps a fasciné et mobilisé une recherche expérimentale remontant à plus de 2 siècles. Un physiologiste français, J.J. le Gallois, a été l'un de premiers à évoquer, dès 1812, la possibilité de perfuser des organes vitaux. En 1855, l'expérience décisive du « foie lavé » de C. Bernard a permis la découverte du glycogène. C'est finalement en 1938, avec l'arrivée de systèmes de pompes que A. Carrel, pionnier de la chirurgie vasculaire et prix Nobel de médecine en 1912, aidé par l'aviateur C. Lindbergh, réussira à maintenir des organes entiers perfusés ex vivo (thyroïdes fonctionnelles, contraction de cœur de chat pendant une douzaine

Tableau 1 Résultats des principales publications sur les machines de perfusion hypothermique.

Auteurs, année	Greffon	ERC Effectif	Type de perfusion	Objectif atteints
Guarrera et al., 2010 [8]	DDME	Non n = 20	HMP	Non-fonction primaire du greffon/reprise retardée de fonction, survie à un an du patient et du greffon, complications biliaires, durée d'hospitalisation
Dutkowski et al., 2014 [41]	DDAC MIII	Non n = 8	HOPE	Survie du greffon et complications biliaires, reprise rapide de la fonction
Dutkowski et al., 2015 [42]	GCE DDAC	Non n = 25	HOPE v/s CS	Diminution du pic de transaminases, du taux complications biliaires, survie à 1 an
Guarrera et al., 2015 [37]	GCE récusés DDME	Non n = 31	HMP	Complications biliaires, durée d'hospitalisation
De Carlis et al., 2017 [26]	DDME	Non n = 2	HOPE	> 20 h d'ischémie froide et reprise rapide de la fonction
Boteon et al., 2018 [43]	DDAC	Non n = 5	CRN + HOPE	Survie du greffon et complications biliaires, reprise rapide de la fonction
Schlegel et al., 2018 [44]	DDAC	Non n = 50	HOPE	Survie du greffon et complication biliaires à 5 ans
Van Rijn et al., 2021 [27]	GCE DDAC	Oui n = 160	DHOPE	Complications biliaires, syndrome de reperfusion

ERC : essai randomisé contrôlé ; DDME : donneur décédé en état de mort encéphalique ; n : nombre ; HMP : *hypothermic machine perfusion* ; DDAC : donneur décédé après arrêt circulatoire ; MIII : donneur issu de la catégorie III de Maastricht ; HOPE : *Hypothermic oxygenated perfusion* ; GCE : greffon à critères étendus ; CS : conservation statique ; CRN : circulation régionale normothermique ; DHOPE : *dual hypothermic oxygenated perfusion*.

d'heures). Ce n'est qu'avec l'émergence de la transplantation d'organes avec T. Starzl, dans les années 1960, et la possibilité d'envisager des greffons issus de donneurs décédés que le circuit de Lindbergh a été repris pour permettre finalement à A. Humphries et F. Belzer la conception de la première machine de perfusion rénale transportable qui avait pour but de diminuer l'impact de l'ischémie froide (IF) statique et qui a permis de pratiquer la première transplantation rénale chez l'homme après 17 heures de préservation sur machine en août 1967 [19]. Parallèlement à l'emploi des MP, la qualité des liquides de conservation avait progressé (Collins en 1969, et UW en 1980) permettant une conservation statique (CS) hypothermique à 4°C pour une durée d'IF de 30 heures pour le rein avec de bons résultats certes, pour des greffons de bien meilleure qualité qu'aujourd'hui [20]. La CS, qui s'est avérée efficace, offrait plusieurs avantages : d'être plus simple, moins onéreuse et facilement standardisable. Elle s'est rapidement répandue et a remplacé les MP. L'utilisation des MP est revenue au-devant de la scène à la fin des années 1990 aux États-Unis, en raison de plusieurs études, montrant leur intérêt pour les reins marginaux et les greffons issus de donneurs à cœur arrêté (DDAC, M2 et M3). En France, depuis la publication, en 2009, des résultats favorables de la première grande étude randomisée utilisant la machine *LifePort Kidney Transporter*® [21], un large plan d'action a été mis en œuvre en 2010 afin de proposer une mise sur machine pour tous les greffons rénaux à critères étendus. Depuis, se sont succédés plusieurs travaux de recherche qui ont montré des résultats prometteurs des MP pour les GCE, dans le but de pallier la pénurie d'organes. On en distingue deux grandes catégories, les machines hypothermiques oxygénées et les normothermiques.

Machines de perfusion hypothermiques

La perfusion hypothermique se fait à des températures entre 4 et 10°C, ce qui permet, selon la loi de Van't Hoff, de diminuer le métabolisme cellulaire de 50 % tous les 10°C [22] (Tableau 1). La HMP (*Life Port Liver Transporter*®), une machine transportable qui s'est avérée, depuis les premières séries cliniques de Guarrera et al. en 2010, être bénéfique sur la diminution du taux de DPG [8], a très vite laissé la place aux MP oxygénées. La perfusion hypothermique oxygénée peut se faire par voie portale exclusive (*Hypothermic Oxygenated Perfusion*, HOPE) ou par double voie portale et artérielle (Dual HOPE) [23]. La perfusion hypothermique oxygénée HOPE (*Liver Assist*®) est corrélée à une amélioration de la survie du greffon et à une diminution des complications biliaires surtout chez les GCE et issus de DDAC [24,25]. Elle a permis aussi de prolonger les durées d'IF pouvant atteindre plus de 20 heures avec une reprise rapide de la fonction du greffon [26]. La supériorité de la DHOPE (*Liver Assist*®) par rapport à la CS sur la diminution du risque de SR, ainsi que la diminution de quatre fois le risque de sténoses biliaires non anastomotiques symptomatiques, a été récemment démontrée par une étude européenne multicentrique randomisée contrôlée et ayant inclus 160 GCE [27]. Les travaux de Schlegel et al., basés sur la fluorescence, ont montré une perfusion complète du foie, y compris des canaux biliaires intra- et extra-hépatiques comparables entre la HOPE et la DHOPE et ont trouvé des résultats préliminaires favorables pour la HOPE aussi en termes de prévention de la cholangiopathie ischémique [28]. La HOPE utilisée dans les protocoles de DDAC M III semble avoir des résultats comparables à la

Tableau 2 Résultats des principales publications sur les machines de perfusion normothermique.

Auteurs, année	Greffon	ERCEffectif	Critères atteints
Angelico et al., 2016 [45]	DDAC/DDME	Non n = 6	Diminution de l'instabilité hémodynamique après reperfusion
Ravikumar et al., 2016 [46]	DDAC/DDME	Non n = 20	Diminution du pic de transaminases
Bral et al., 2017 [47]	DDAC	Non n = 9	Pas de différence avec la conservation statique. Durée d'hospitalisation plus longue pour NMP
Nasralla et al., 2018 [34]	DDAC/DDME	Oui n = 220	Diminution du taux de refus de 50 %, augmentation de la durée de préservation, diminution du pic de transaminases Évaluation de la viabilité
Watson et al., 2018 [48]	DDAC/DDME	Non n = 46	Non-fonction primaire du greffon, survie du greffon, complications biliaires, syndrome de reperfusion Évaluation de la viabilité
Ceresa et al., 2019 [49]	DDAC/DDME	Non n = 135	Pas de différence significative Évaluation de la viabilité
Cardini et al., 2020 [50]	GCE +++	Non n = 34	Évaluation de la viabilité 25 % récusés Pour les greffons sélectionnés pas de différence en survie ni en taux de complications biliaires

ERC : essai randomisé contrôlé ; DDAC : donneur décédé après arrêt circulatoire ; DDME : donneur décédé en état de mort encéphalique ; n : nombre ; NMP : *Normothermic machine perfusion* ; GCE : greffon à critères étendus.

circulation normothermique régionale (CRN) en termes de taux de sténoses biliaires non anastomotiques [29]. D'autant plus, dans le protocole de M III en France, la combinaison de ces deux techniques de perfusion (CRN et HOPE) permet la qualification de plus de greffons marginaux surtout ceux qui présentent une augmentation des transaminases entre 4 et 8 fois la normale durant la procédure et ceux qui présentent une stéatose entre 20 et 30 % ou une fibrose F1 à la biopsie hépatique préimplantatoire [30]. Les limites de la perfusion hypothermique restent la difficulté de l'évaluation de la viabilité du greffon et l'impossibilité de la ressuscitation des organes en hypothermie.

Machines de perfusion normothermiques

La première transplantation hépatique chez l'homme après perfusion normothermique a été réalisée par Perera et al. en 2016 ; elle a permis la ressuscitation d'un greffon après qu'il a été considéré hors critères de greffe à cause d'une durée d'ischémie chaude d'1 h 49 min [31] (Tableau 2). Cette technique consiste à perfuser le greffon à des températures entre 35 et 38 °C par un perfusé dérivé du sang et contenant des globules rouges, qui restent à l'heure actuelle un des transporteurs d'oxygène les plus fiables. La conservation en normothermie se base sur le maintien du métabolisme cellulaire, ce qui impose l'adjonction de nutriments et d'hormones régulatrices au perfusé. En se rapprochant des conditions physiologiques normales, la normothermie à l'avantage théorique de permettre d'évaluer la viabilité et de corriger des désordres métaboliques des greffons marginaux avant leur implantation [32,33]. En termes de résultats cliniques, Nasralla et al. ont démontré par une étude randomisée sur 220 TH, une supériorité de la perfusion normothermique par rapport à la CS avec une diminution de plus de 50 % du pic de transaminases post-opératoire, une diminution du taux de DPG, une diminution

du pic de lactates et une diminution du SR [34]. La perfusion artérielle semble indispensable à l'oxygénation de l'arbre biliaire en normothermie et comme la canule artérielle est unique, en cas de variation anatomique, la réimplantation d'une artère hépatique droite, par exemple, semble indispensable même s'il existe un reflux [35]. En outre, le retour veineux peut être libre comme dans le système à circuit ouvert *Liver Assist*® ou collecté par une canule placée dans la veine cave inférieure infra-hépatique et reliée à la pompe comme dans le système à circuit fermé *OrganOx Metra*® (Oxford Machine), ce qui rend cette technique encore plus complexe. Cette dernière nécessite un *monitoring* très rapproché. Un dysfonctionnement technique peut être délétère en normothermie et peut aboutir à la perte du greffon. La phase de normothermie est généralement encadrée par des phases d'IF au cours du prélèvement chirurgical et avant la reperfusion durant la confection des anastomoses. Par conséquent, cette technique augmente le temps d'ischémie tiède qui peut avoir des effets délétères sur le greffon [36]. Pour y remédier, la perfusion sur machine peut se faire sur le site de prélèvement, ayant recours aux machines transportables (*OrganOx Metra*® et *Transmedics OCS*®), ce qui impose alors un matériel plus sophistiqué et une logistique plus compliquée.

Évaluation de la viabilité des greffons hépatiques sous machine

L'objectif premier des MP est la ressuscitation des GCE non utilisées aussi appelés « *discarded grafts* » ou « *orphan grafts* ». Guarrera et al. étaient les premiers à démontrer la faisabilité de l'utilisation de ces organes après perfusion hypothermique sur machine [37]. Cependant, avec le développement des techniques de la perfusion hypothermique (HMP/HOPE/DHOPE) [38,39], les auteurs ont étudié la faisabilité de ces transplantations sans toutefois se baser sur des

marqueurs de viabilité des greffons. Plusieurs biomarqueurs ont été développés avec l'arrivée des machines normothermiques mais, jusqu'à présent, aucun ne s'est avéré avoir un rôle prédictif d'une bonne reprise de fonction du greffon [34,35]. Récemment, Dutkowski et al., dans leur étude sur 100 GCE (54 DDAC et 46 donneurs décédés en état de mort encéphalique DDME), ont identifié que le dosage de la flavine mononucléotide (produit de dégradation de la chaîne de transport des électrons de la membrane mitochondriale) dans le perfusé en HOPE était un marqueur fiable de la souffrance mitochondriale et prédictif d'une bonne reprise de la fonction du greffon [39]. Son dosage est facile et rapide dans le perfusé (chromatographie en phase gazeuse), ce qui offre la possibilité d'une évaluation facile à plus large échelle. In vivo, Barbier et al., après avoir démontré, sur un modèle murin, que l'IL-33 était une alarmine libérée lors de la phase d'I-R, ils ont trouvé que chez l'homme au moment de la perfusion hépatique un taux d'IL-33 supérieur à 73 pg/mL était corrélé à la sévérité des lésions d'I-R et à la DPG [40]. La combinaison de ces deux marqueurs : la flavine mononucléotide (perfusé) et l'IL-33 (in vivo) pourrait être prometteuse dans l'avenir pour évaluer la viabilité d'un GCE placé sur MP.

Conclusion

Les machines à perfusion hypothermique (HOPE/DHOPE) et normothermique ont démontré leur utilité dans l'augmentation du pool des greffons hépatiques à partir des GCE. Elles permettent de réduire les lésions d'I-R et de prolonger la durée d'ischémie froide. Les critères de viabilité des greffons sur machine sont en cours d'évaluation. Par rapport à la conservation statique, on ne peut ignorer un coût élevé et une complexité d'utilisation.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Agence de Biomédecine. Rapport annuel de l'agence de biomédecine ABM année 2020. [En ligne] Disponible sur : https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_Organes_Foie2020.pdf. (consulté le 15/03/2022).
- [2] Agence de la biomédecine/Impact de la pandémie Covid-19 sur l'activité de prélèvement et de greffe en 2020. [En ligne] Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/impact-de-la-pandemie-de-covid-19-sur-lactivite-de-prelevement-et-de-greffe-en-2020-2>. (consulté le 15/03/2022).
- [3] EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–85 [[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00677-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00677-7/fulltext)].
- [4] Ijaz S, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. The role of nitric oxide in the modulation of hepatic microcirculation and tissue oxygenation in an experimental model of hepatic steatosis. *Microvasc Res* 2005;7:129–36 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026286205000658>].
- [5] Fernández L, Carrasco-Chaumel E, Serafín A, Xaus C, Grande L, Rimola A, et al. Is ischemic preconditioning a useful strategy in steatotic liver transplantation? *Am J Transplant* 2004;4:888–99 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2004.00447.x>].
- [6] Boteon YL, Boteon APCS, Attard J, Mergental H, Mirza DF, Bhogal RH, et al. Ex situ machine perfusion as a tool to recondition steatotic donor livers: troublesome features of fatty livers and the role of defatting therapies. A systematic review. *Am J Transplant* 2018;18:2384–99 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.14992>].
- [7] Moers C, Smits JM, Maathuis M-HJ, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;360:7–19, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802289>.
- [8] Gurrera JV, Henry SD, Samstein B, Odeh-Ramadan R, Kinkhabwala M, Goldstein MJ, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 2010;10:372–81 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-6143.2009.02932.x>].
- [9] Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia – reperfusion injury in liver transplantation – from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:79–89 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3577927/>].
- [10] Barbier L, Ferhat M, Salamé E, Robin A, Herbelin A, Gombert J-M, et al. Interleukin-1 family cytokines: keystones in liver inflammatory diseases. *Front Immunol* 2019;10 [<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02014>].
- [11] Ferhat MH, Robin A, Barbier L, Thierry A, Gombert J-M, Barbarin A, et al. The impact of invariant NKT cells in sterile inflammation: the possible contribution of the alarmin/cytokine IL-33. *Front Immunol* 2018;9 [<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02308>].
- [12] van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. The sterile immune response during hepatic ischemia/reperfusion. *Cytokine Growth Factor Rev* 2012;23:69–84 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610112000214>].
- [13] Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr Opin Immunol* 2005;17:359–65 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791505000865>].
- [14] Aggarwal S. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transpl Proc* 1987;19:54–5 [<https://ci.nii.ac.jp/naid/10015740817/>].
- [15] Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 1993;8:154–60 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088394419390021C>].
- [16] Ito T, Naini BV, Markovic D, Aziz A, Younan S, Lu M, et al. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant* 2021;21:614–25 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajt.16219>].
- [17] Matton APM, Porte RJ. Opportunities for scientific expansion of the deceased donor pool in liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20(S2):E1–5 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.24002>].
- [18] Boteon YL, Boteon AP, Attard J, Wallace L, Bhogal RH, Afford SC. Impact of machine perfusion of the liver on post-transplant biliary complications: a systematic review. *World J Transplant* 2018;8:220–31 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6201326/>].

- [19] Successful Seventeen-Hour Preservation and Transplantation of Human-Cadaver Kidney. *NEJM*. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM196803142781108>.
- [20] Collins GM, Hartley LCJ, Clunie GJA. Kidney preservation for transportation 6. a New perfusate applied to human cadaveric kidneys. *Med J Aust* 1971;1:1173–6 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1971.tb88103.x>].
- [21] Moers C, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, Squifflet J-P, Rahmel A, et al. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2009;13.
- [22] Selten J, Schlegel A, de Jonge J, Dutkowski P. Hypo- and normothermic perfusion of the liver: which way to go? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:171–9 [<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691817300185>].
- [23] Quillin RC, Guarrera JV. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2018;24:276–81 [<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25004>].
- [24] Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants. *Ann Surg* 2015;262:764–71.
- [25] Schlegel A, Dutkowski P. Impact of machine perfusion on biliary complications after liver transplantation. *Int J Mol Sci* 2018;19:3567 [<https://www.mdpi.com/1422-0067/19/11/3567>].
- [26] De Carlis R, Lauterio A, Ferla F, Di Sandro S, Sguinzi R, De Carlis L. Hypothermic machine perfusion of liver grafts can safely extend cold ischemia for up to 20 hours in cases of necessity. *Transplantation* 2017;101:e223 [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2017/07000/Hypothermic_Machine_Perfusion_of_Liver_Grafts_Can.40.aspx].
- [27] van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation – a randomized trial. *N Engl J Med* 2021;384:1391–401, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2031532>.
- [28] Brüggewirth IMA, Burlage LC, Porte RJ, Martins PN. Is single portal vein perfusion the best approach for machine preservation of liver grafts? *J Hepatol* 2016;64:1194–5 [[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)00060-X/fulltext#back-b0005](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)00060-X/fulltext#back-b0005)].
- [29] Muller X, Mohkam K, Mueller M, Schlegel A, Dondero F, Sepulveda A, et al. Hypothermic oxygenated perfusion versus normothermic regional perfusion in liver transplantation from controlled donation after circulatory death: first international comparative study. *Ann Surg* 2020;272:751–8 [https://journals.lww.com/annalsurgery/Fulltext/2020/11000/Hypothermic_Oxygenated_Perfusion_Versus.13.aspx?casa.token=73PXoxRdGC8AAAAA:m5AYBUX873pk7d-RRoDwf_txemOTkA-1PAQFHygr7CgkTZnuBVu9jtgpEqj7.indHXDc6jMYVN41Ego_pgPOB0jXHOxcA].
- [30] Corinne A, Denis S, Gérard A, Lionel B, Benoit B, Laurent B, et al. *Membres du comité de pilotage 2013–2018; 2021. p. 69.*
- [31] Perera T, Mergental H, Stephenson B, Roll GR, Cilliers H, Liang R, et al. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transpl* 2016;22:120–4 [<https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.24369>].
- [32] Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018;18:2005–20 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.14687>].
- [33] Cardini B, Oberhuber R, Fodor M, Hautz T, Margreiter C, Resch T, et al. Clinical implementation of prolonged liver preservation and monitoring through normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Transplantation* 2020;104:1917–28 [https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2020/09000/clinical_implementation_of_prolonged_liver.27.aspx].
- [34] Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018;557:50–6 [<https://www.nature.com/articles/s41586-018-0047-9>].
- [35] Mergental H, Perera MTPR, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant* 2016;16:3235–45 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.13875>].
- [36] Reddy SP, Bhattacharjya S, Maniakin N, Greenwood J, Guerreiro D, Hughes D, et al. Preservation of porcine non-heart-beating donor livers by sequential cold storage and warm perfusion. *Transplantation* 2004;77:1328–32 [https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/2004/05150/Liver_Transplantation_After_Organ_Preservation.00004.aspx].
- [37] Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, Reznik E, Musat C, Lukose TI, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant* 2015;15:161–9 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.12958>].
- [38] Verhoeven CJ, Farid WRR, de Jonge J, Metselaar HJ, Kazemier G, van der Laan LJW. Biomarkers to assess graft quality during conventional and machine preservation in liver transplantation. *J Hepatol* 2014;61:672–84 [<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827814002943>].
- [39] Muller X, Schlegel A, Kron P, Eshmuninov D, Würdinger M, Meierhofer D, et al. Novel real-time prediction of liver graft function during hypothermic oxygenated machine perfusion before liver transplantation. *Ann Surg* 2019;270:783–90.
- [40] Barbier L, Robin A, Sindayigaya R, Ducouso H, Dujardin F, Thierry A, et al. Endogenous interleukin-33 acts as an alarmin in liver ischemia-reperfusion and is associated with injury after human liver transplantation. *Front Immunol* 2021;12 [<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.744927>].
- [41] Dutkowski P, Schlegel A, de Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien P-A. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol* 2014;60:765–72.
- [42] Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al. First comparison of hypothermic oxygenated perfusion versus static cold storage of human donation after cardiac death liver transplants: an international-matched case analysis. *Ann Surg* 2015;262:764–70 [discussion 770–771].
- [43] Boteon YL, Laing RW, Schlegel A, Wallace L, Smith A, Attard J, et al. Combined hypothermic and normothermic machine perfusion improves functional recovery of extended criteria donor livers. *Liver Transpl* 2018;24:1699–715 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25315>].
- [44] Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol* 2019;70(1):50–7 [[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32457-7/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32457-7/fulltext)].
- [45] Angelico R, Perera MTPR, Ravikumar R, Holroyd D, Coussios C, Mergental H, et al. Normothermic machine perfusion of deceased donor liver grafts is associated with improved postreperfusion hemodynamics. *Transplant Direct* 2016;2:e97 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5068202/>].

- [46] Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MTPR, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: a phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant* 2016;16:1779–87 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.13708>].
- [47] Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, et al. Preliminary single-center canadian experience of human normothermic ex vivo liver perfusion: results of a clinical trial. *Am J Transplant* 2017;17:1071–80.
- [48] Watson CJE, Hunt F, Messer S, Currie I, Large S, Sutherland A, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant* 2019;19:1745–58 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15241>].
- [49] Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE, Butler AJ, Cousios CC, Crick K, et al. Transient cold storage prior to normothermic liver perfusion may facilitate adoption of a novel technology. *Liver Transpl* 2019;25:1503–13 [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lt.25584>].
- [50] Cardini B, Oberhuber R, Fodor M, Hautz T, Margreiter C, Resch T, et al. Clinical implementation of prolonged liver preservation and monitoring through normothermic machine perfusion in liver transplantation. *Transplantation* 2020;104:1917–28.