



Année 2018/2019

N°

**Thèse**

Pour le  
**DOCTORAT EN MEDECINE**  
Diplôme d'État  
par

**Thomas GUILLEM**  
Né le 22 décembre 1989 à Rouen (76)

---

**TITRE**

Impact de la durée de la circulation régionale normothermique sur des greffons hépatiques provenant de donneurs  
Maastricht III : une étude rétrospective et multicentrique.

---

Présentée et soutenue publiquement le **11 octobre 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Francis REMÉRAND, Anesthésiologie et réanimation, Faculté de Médecine –  
Tours

Membres du Jury :

Professeur Ephrem SALAMÉ, Chirurgie digestive, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jean Christophe VENHARD, Coordination Hospitalière des Prélèvements d'organes et de tissus, PH –  
Tours

**Directeur de thèse : Docteur Louise BARBIER, Chirurgie digestive, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours**

**Et Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation, Faculté de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESSEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive  
BERHOUET Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric ..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
GUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
GUILLON Antoine ..... Réanimation  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HOARAU Cyrille ..... Immunologie

IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
NICOGLIOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

*Au président du jury,*

**Monsieur le Professeur Francis REMÉRAND,**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service d'Anesthésie Réanimation

Monsieur le Professeur,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Je vous en remercie infiniment.

Merci pour votre apprentissage tout au long de mon internat, ainsi que pour votre temps et  
votre disponibilité.

*A ma directrice de thèse,*

**Madame le Docteur Louise BARBIER,**

Maître de Conférence Universitaire, Praticien Hospitalier

Service de Chirurgie Digestive

Je te suis profondément reconnaissant de m'avoir encadré tout au long de ce travail. J'ai aimé travailler avec toi et je suis content de pouvoir encore le faire durant les années à venir.

Je te remercie pour ta disponibilité ainsi que pour tes connaissances, ton aide m'aura été précieuse.

Puisse ce travail exprimer toute ma reconnaissance.



*Aux membres du jury*

**Monsieur le Professeur Marc LAFFON,**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service d'Anesthésie Réanimation

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

Merci pour votre soutien, dynamisme et tout ce que vous m'avez appris au bloc opératoire et  
en dehors.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma vive estime.

*Aux membres du jury*

**Monsieur le Professeur Ephrem SALAMÉ,**  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service de Chirurgie Digestive

Monsieur le Professeur,

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail.

Merci de votre présence et de votre expertise.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mon respect profond et sincère et de ma plus vive  
admiration.

*Aux membres du jury*

**Monsieur le Docteur Jean Christophe VENHARD**

Praticien Hospitalier

Coordination Hospitalière des Prélèvements d'organes et de tissus

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, de toujours avoir été  
disponible et de m'avoir prodigué de précieux conseils.

Trouve ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

## Table des matières

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>13</b>
<b>I- La Transplantation hépatique en France .....</b>	<b>13</b>
1.1 Indications.....	13
1.2 Chirurgie de la transplantation hépatique .....	14
1.3 Anesthésie de la transplantation hépatique .....	16
1.4 Résultats de la TH en France .....	17
1.5 Principales complications .....	18
1.6 Inadéquation entre donneurs et receveurs.....	19
1.7 Type de donneurs.....	20
<b>II- Maastricht 3 .....</b>	<b>21</b>
2.1 Comment cela est organisé ailleurs ?.....	21
2.2 Comment cela est organisé en France ? .....	22
2.3 Fonctionnement de la CRN .....	24
2.4 Intérêt de la CRN .....	24
<b>III- Objectif de l'étude .....</b>	<b>26</b>
<b>ARTICLE ORIGINAL EN ANGLAIS.....</b>	<b>27</b>
<b>I- Résumé en français .....</b>	<b>27</b>
<b>II- Article scientifique.....</b>	<b>29</b>
ABSTRACT .....	31
ABBREVIATIONS .....	32
INTRODUCTION .....	33
PATIENTS AND METHODS .....	35
RESULTS .....	39
DISCUSSION.....	41
CONCLUSION.....	43
REFERENCES .....	44
TABLES .....	48
FIGURE.....	53
SUPPLEMENTARY DATA .....	54
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>55</b>

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

### I- La Transplantation hépatique en France

#### 1.1 Indications

La transplantation hépatique (TH) s'adresse à des patients qui présentent une insuffisance hépatique chronique, aiguë, ou une maladie tumorale primitive ou secondaire.

Les indications de la greffe hépatique dans les maladies chroniques du foie sont : les cirrhoses virales B et D, la cirrhose alcoolique, les causes tumorales, les maladies cholestatiques (la cirrhose biliaire primitive, secondaire et la cholangite sclérosante primitive) ainsi que les maladies génétiques (hémochromatose, la maladie de Wilson, le déficit en alpha-1-antitrypsine, ...). La cirrhose représente 58 % des indications de greffe hépatique, les cancers 13 %, les pathologies cholestatiques 11 %, l'insuffisance hépatique aiguë 9 % (principalement représentée par les intoxications au paracétamol ou aux champignons) et les pathologies métaboliques 6 %. Les indications restantes (3 %) sont constituées par le syndrome de Budd-Chiari, des polykystoses hépatiques et les indications de retransplantation (aigue pour non-fonctionnement primaire du greffon ou thrombose de l'artère hépatique, ou pour rejet chronique) (Agence Biomédecine, 2017). Parmi les indications tumorales, le carcinome hépatocellulaire reste la principale, la plupart du temps développé sur une hépatopathie chronique. Les autres indications de TH pour maladie tumorale sont les métastases de tumeurs neuroendocrines, les cholangiocarcinomes péri-hilaires, l'hémangioendothéliome épithélioïde et les métastases colorectales (actuellement en cours d'évaluation).

Les modalités d'attribution des greffons en France (*Figure 1*) ont été modifiées avec une attribution nominative tenant compte d'un score Foie incluant notamment le score de MELD (model for end-stage liver disease), la distance géographique entre le donneur potentiel et le receveur, la présence d'un carcinome hépatocellulaire et la durée d'inscription. En dehors du

score foie basé sur le MELD, il existe un système de « composantes experts » permettant l'attribution de points pour des pathologies nécessitant une TH mais avec un score de MELD bas (retransplantation, angiocholite, polykystoses...).

Figure 1. Score national d'attribution des greffons

$$\begin{aligned}
 \bullet \text{ SCORE}_{FV10} = & \\
 & 1000 \cdot f_1(\text{MELD}) \\
 & + 200 \cdot \text{Si}(\text{CHCTNM}_1) \cdot f_2(\text{DA}; \text{seuil}=12 \text{ mois}) \\
 & + 200 \cdot \text{Si}(\text{CHCTNM}_{z2}) \cdot f_2(\text{DA}; \text{seuil}=6 \text{ mois}) \\
 & + 300 \cdot \text{Si}(\text{HMFS}) \cdot f_2(\text{DA}; \text{seuil}=12 \text{ mois}) \\
 & + 80 \cdot \text{Si}(\text{ReTxE}) \cdot f_2(\text{DA}; \text{seuil}=6 \text{ mois}) \\
 & + 10 \cdot \text{Si}(\text{Cirrhose}) \cdot f_2(\text{DA}; \text{seuil}=180 \text{ mois}) \\
 & + 300 \cdot f_3(\text{Dist}_{R,D}; \text{Sdist}(\text{Equipe}_R)) \\
 & + 10000 \cdot f_4(\text{CentrePrel}_D; \text{Equipe}_R) \\
 & + 1000 \cdot \text{Si}(\text{EXPT}) \cdot f_2(\text{DA}; \text{seuil}= [0, 3, 6, 12 \text{ mois}])
 \end{aligned}$$

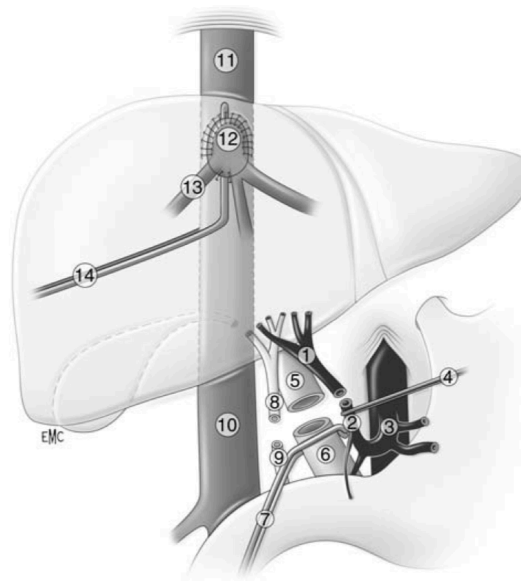
Score national d'attribution des greffons. Source : Agence de biomédecine. CHC : carcinome hépatocellulaire ; HM : hépatopathie métabolique ; DA : délai d'attente ; ReTr : retransplantation ; Prel : prélèvement.

## 1.2 Chirurgie de la transplantation hépatique

La TH comporte trois phases (Figure 2) :

- L'hépatectomie (explantation)
- L'anhépathie
- L'implantation du greffon

Figure 2. Transplantation hépatique



Transplantation hépatique avec clampage cave partiel (technique du piggy-back). 1. Artère hépatique du greffon ; 2. artère hépatique du receveur ; 3. tronc cœliaque ; 4. clamp sur l'artère hépatique du receveur ; 5. veine porte du greffon ; 6. veine porte du receveur ; 7. clamp sur la veine porte du receveur ; 8. voies biliaires du greffon ; 9. voies biliaires du receveur ; 10. veine cave inférieure (VCI) sous-hépatique du receveur ; 11. VCI sus-hépatique du receveur ; 12. veine sus-hépatique du greffon ; 13. collerette de VC autour des trois veines sus-hépatiques du greffon ; 14. clamp latéral sur la VCI rétrohépatique du receveur.

Durant la phase d'hépatectomie, les différents éléments du pédicule hépatique du foie natif sont sectionnés. On réalise ou non une anastomose porto-cave temporaire puis on libère le segment 1 du foie de la veine cave et on sectionne les veines hépatiques. Dans la plupart des cas, il y a donc conservation de la veine cave inférieure du receveur.

La phase d'anhépathie débute après la section de la veine porte suivie de la phase de d'implantation du greffon. La phase d'implantation comprend dans l'ordre les anastomoses cave, porte, artérielle puis biliaire. Une anastomose cavo-cave termino-latérale sous clampage cave latéral du receveur est réalisée. Cette technique consiste à laisser en place la veine cave du receveur et n'effectue qu'un clampage cave latéral. Puis on effectue une anastomose de la veine porte terminoterminal. Le déclampage de la veine cave puis de la veine porte signe la fin de l'anhépathie.

L'anastomose de l'artère hépatique est ensuite réalisée, suivie de l'anastomose biliaire. Il s'agit soit d'une anastomose biliobiliaire lorsque les voies biliaires sont normales, soit d'une anastomose biliodigestive sur anse en Y dans les autres cas (atrésie des voies biliaires, cholangite sclérosante, pathologie de la voie biliaire principale, ou inadéquation entre les voies biliaires du donneur et du receveur). (Dilly, 2014)

### **1.3 Anesthésie de la transplantation hépatique**

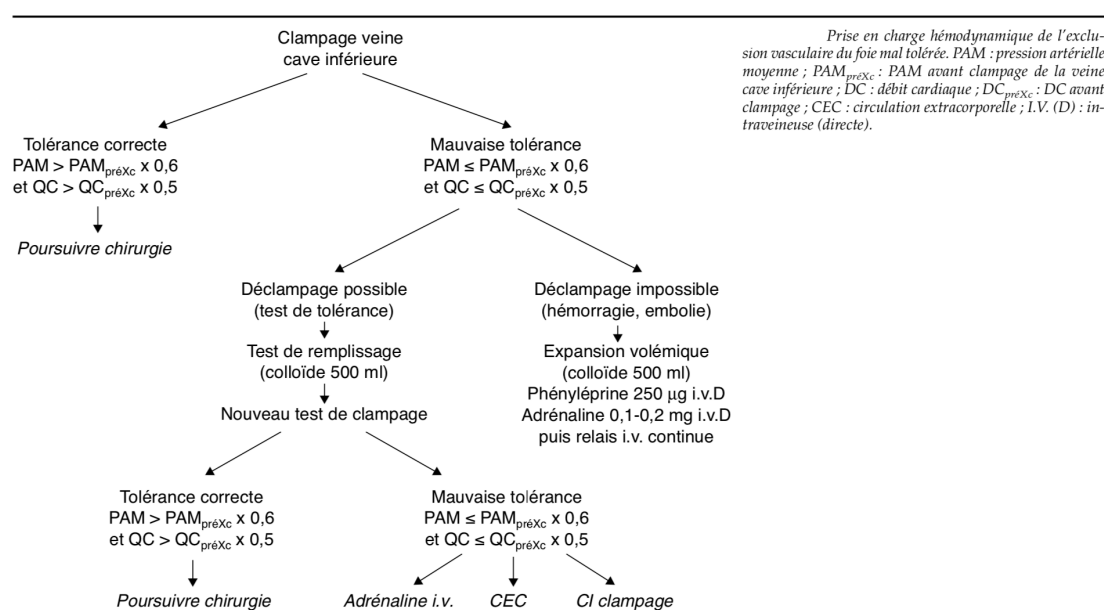
Le monitoring comporte un cathéter artériel et le plus souvent la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz, permettant d'optimiser le remplissage vasculaire et la fonction cardiaque.

La prévention de l'hypothermie est essentielle, par un réchauffement externe à air pulsé et l'utilisation d'un accélérateur-réchauffeur de perfusion. Le Cell-Saver est utilisable en l'absence de pathologie carcinologique et d'antécédents d'infection d'ascite.

Lors de la phase d'hépatectomie, en cas d'hypertension portale ou de trouble de l'hémostase, l'hémorragie peut être importante. De plus, même en l'absence de pertes sanguines notables, une baisse majeure du retour veineux peut être liée à la mobilisation du foie ou la compression cave. Un test de clampage latéral de la veine cave est effectué avant l'ablation du foie afin d'apprécier la tolérance hémodynamique. En cas de mauvaise tolérance hémodynamique, la conduite à tenir est décrite dans la *Figure 3*. (Dilly, 2014)



Figure 3. Prise en charge hémodynamique de l'exclusion vasculaire du foie mal tolérée

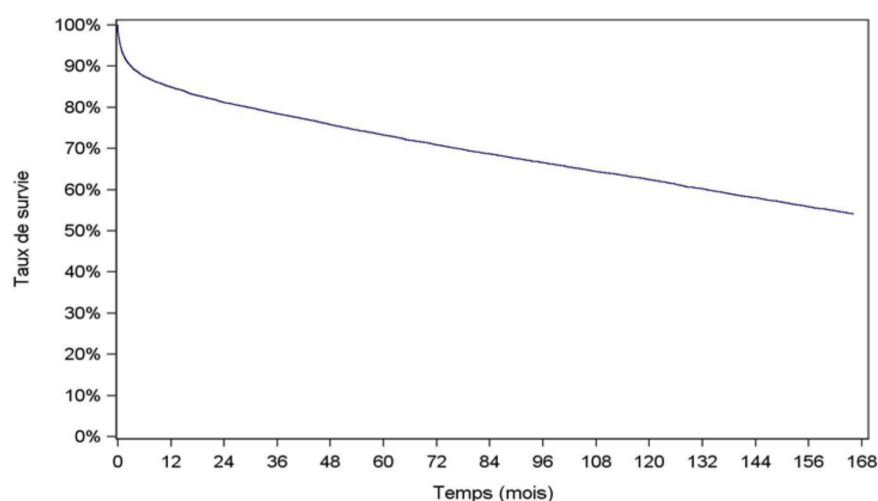


Lors de la reperfusion du greffon, un syndrome de reperfusion (baisse de 30% de la pression artérielle moyenne supérieure en dessous de la valeur de référence, pendant au moins 1 min, survenant pendant les 5 premières minutes après la reperfusion du greffon hépatique) survient dans 8 à 30 % des cas lors de la revascularisation hépatique. Il se traduit par une baisse de la pression artérielle, associée selon les cas à une bradycardie et à des troubles du rythme. Il conduit parfois à un arrêt cardiocirculatoire. Il est lié à une vasodilatation périphérique majeure et il existe une corrélation entre la tolérance hémodynamique du claspement cave et la fréquence du syndrome de reperfusion. La gestion de ce syndrome comprend avant la reperfusion la correction des anomalies métaboliques : hypocalcémie, hyperkaliémie et acidose métabolique. Ainsi que l'optimisation des pressions de remplissages (via des vasoconstricteurs) et une prévention de l'hypothermie.

#### 1.4 Résultats de la TH en France

La survie du receveur après une greffe hépatique réalisée entre 1993 et 2016 est de 93,7% à 1 mois, 85,2% à 1 an, de 73,6% à 5 ans et 62,6% à 10 ans (Agence Biomédecine, 2017) (Figure 4).

Figure 4. Survie globale du receveur après greffe hépatique (1993-2015)



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993-2015**	18673	93,5% [93,2% - 93,9%]	84,9% [84,4% - 85,4%]	73,3% [72,6% - 73,9%]	62,4% [61,6% - 63,2%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		17350	15577	9954	5334	2181	

[ ] : Intervalle de confiance

NO : non observable

\* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement ni censure n'est survenu

\*\* Pour l'année 2015, seuls les patients greffés entre janvier et Juin ont été inclus car pour le 2ème semestre 2015, le pourcentage de suivi post greffe manquant à un an était trop élevé.

## 1.5 Principales complications

Les complications immédiates sont marquées en per opératoire par l'hémorragie, et en post opératoire par le non-fonctionnement primaire du greffon ou retard à la reprise de fonction.

Dans la phase aiguë, la complication vasculaire la plus fréquente est la thrombose de l'artère hépatique. Il existe également des complications biliaires. Les plus fréquentes sont les sténoses anastomotiques biliaires et la fuite biliaire avec fistule biliaire externe.

A court terme, il peut survenir des complications infectieuses (fongiques, bactérienne intra abdominales, cytomégalovirus, ...) et des complications de réanimation (respiratoires et hémotogènes). A long terme, les complications sont cardiovasculaires, infectieuses, le rejet, la récurrence de la maladie initiale, la cholangite ischémique du greffon et le cancer *de novo*. Les complications chirurgicales à long terme les plus fréquentes sont les éventrations et les sténoses

de l'anastomose biliaire ainsi que la thrombose tardive de l'artère hépatique. (Groupe d'expert de l'INSERM, 2009)

### **1.6 Inadéquation entre donneurs et receveurs**

L'augmentation des maladies chroniques, le vieillissement de la population, la maîtrise des techniques sont autant de facteurs qui contribuent à l'accroissement des indications de greffe.

Le nombre de nouveaux inscrits âgés de 18 à 55 ans a diminué, alors que le nombre de nouveaux inscrits âgés de 56 à 65 ans et celui des sujets âgés de 66 ans et plus ont progressé, en 2017, ces 2 classes d'âge représentent respectivement 43,9% et 12,6% des nouveaux inscrits (contre 35,1% et 4,4% en 2007). La moyenne d'âge des nouveaux inscrits est de ce fait passée de 48,7 ans en 2007 à 52,9 ans en 2017.

Il y a eu 1322 greffes hépatiques en 2016 en France, un chiffre stable par rapport à 2015 (1365 greffes) mais en hausse de +14% depuis 2012 (Agence Biomédecine, 2017). De son côté, le nombre de nouvelles inscriptions sur liste de greffe hépatique a progressé depuis 2017 de 4% en 1 an, de 8% en 2 ans et de 24% en 6 ans. Il existe donc un décalage entre le nombre de patients à greffer et le nombre de greffes réalisées.

Le nombre de donneurs après la mort cérébrale (DBD) a légèrement diminué ces dernières années grâce à l'amélioration de la sécurité routière, les changements dans la pratique neurochirurgicale et la réduction des hémorragies sous-arachnoïdienne (meilleure contrôle tensionnelle) entraînant une réduction du nombre de décès et une diminution des DBD disponibles.

## **1.7 Type de donneurs**

Actuellement, la très grande majorité des prélèvements d'organes est réalisée sur des personnes en état de mort encéphalique (DBD) mais face à ce déséquilibre, l'Agence de biomédecine a décidé d'accroître le nombre de donneurs potentiels, en étendant les critères prélèvements aux donneurs vivants et aux donneurs décédés après un arrêt cardiaque (DCD) (Daga-Ruiz 2015, Puybasset 2014, (Domínguez-Gil 2011).

Lors d'une réunion à Maastricht en 1995 une classification des décès après arrêt circulatoire a été établie (Kootstra 1995). Cette classification identifie clairement deux situations différentes: les donneurs dits non contrôlés (catégorie I, II et IV), qui comportent un degré d'incertitude sur la durée exacte d'ischémie chaude et les donneurs dits contrôlés (catégorie III), où l'état hémodynamique du donneur et le T0 de l'arrêt circulatoire sont souvent plus courts et connus de l'équipe médicale.

La classification internationale, dite classification de Maastricht, a été révisée en février 2013 et distingue quatre catégories de donneurs :

- les personnes qui font un arrêt circulatoire en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée, déclarées décédées à la prise en charge (catégorie I de Maastricht)
- les personnes qui font un arrêt circulatoire avec mise en œuvre d'un massage cardiaque et d'une ventilation mécanique efficaces, mais sans récupération d'une activité circulatoire (catégorie II de Maastricht)
- les personnes pour lesquelles une décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques est prise en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation (catégorie III de Maastricht)
- les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt circulatoire irréversible au cours de la prise en charge en réanimation (catégorie IV de Maastricht)

## **II- Maastricht 3**

### **2.1 Comment cela est organisé ailleurs ?**

A l'exception de l'Espagne, de la France et, dans une moindre mesure, du Royaume-Uni, les autres pays engagés dans des programmes de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire (Canada, États Unis, Japon, Pays Bas, Belgique) se limitent à la catégorie III de Maastricht essentiellement pour des raisons liées à l'organisation des secours pré-hospitaliers, à la possibilité d'anticiper la procédure et surtout d'une législation plus ancienne sur la fin de vie.

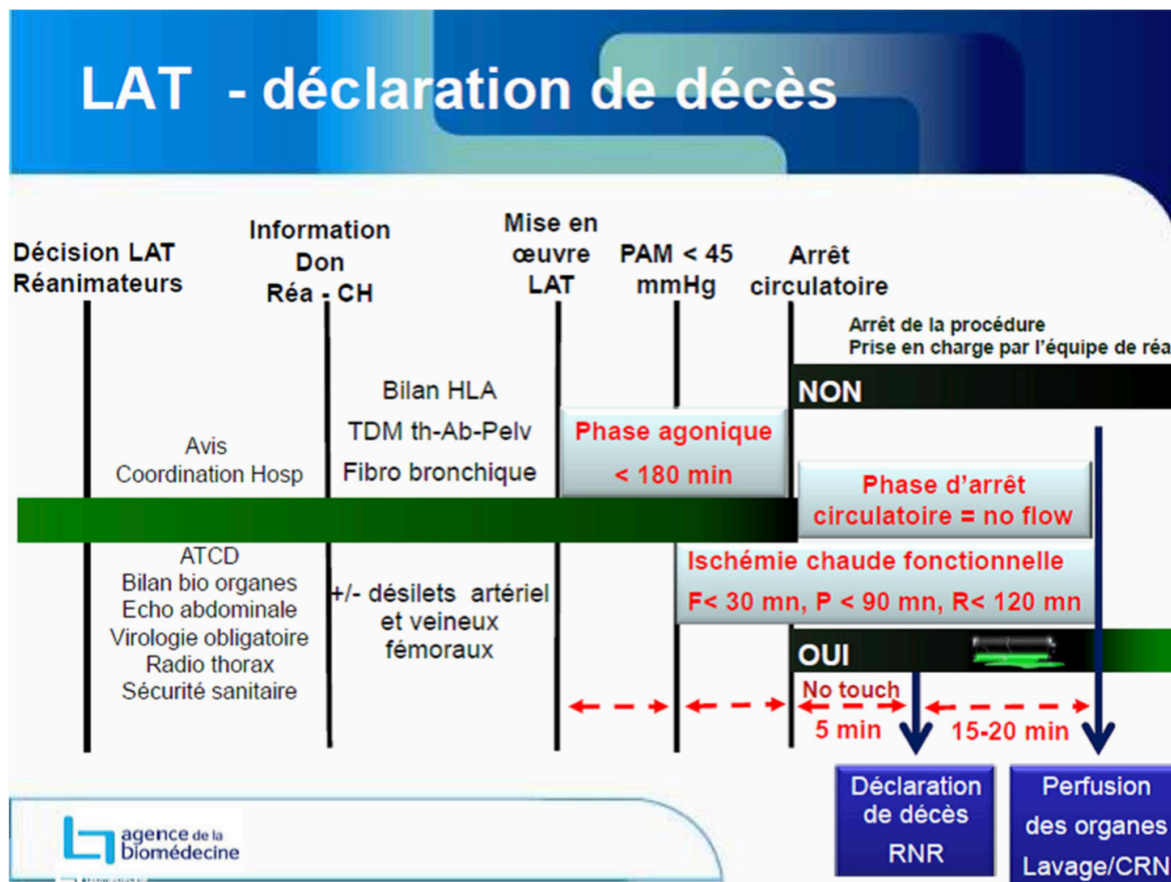
Ainsi, les donneurs de la catégorie III de Maastricht représentent plus de 90 % de l'activité de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire dans le monde. Ces programmes s'inscrivent dans un cadre législatif aussi bien de consentement explicite comme aux États-Unis ou au Royaume-Uni que de consentement implicite comme en Belgique ou en Espagne. Dans le cadre réglementaire français, le consentement implicite ne se réfère pas spécifiquement à la mort encéphalique ou à la mort par arrêt circulatoire, mais au don d'organe après la mort. Le principe, abondamment argumenté dans les recommandations du comité d'éthique anglais, est que les soins de fin de vie incluent l'opportunité de donner ses organes et ses tissus après sa mort si telle est la volonté du patient. L'inconvénient est que les organes d'un patient DCD sont plus sensibles aux dommages causés par l'ischémie chaude et les lésions d'ischémie-reperfusion. Ces lésions sont à l'origine d'un dysfonctionnement précoce du greffon (EAD) avec une augmentation du taux de cholangite ischémique dans les pays qui n'utilisent pas la circulation régionale normothermique (CRN) (O'Neill, 2014, Fondevila, 2003).

## **2.2 Comment cela est organisé en France ?**

Les résultats postopératoires du don d'organes après DCD étaient encourageants, des études ont rapporté qu'il n'y avait pas de différences significatives dans les taux de survie des patients et des greffés entre les donneurs de DCD et de DBD après la greffe hépatique (Doyle 2015, Grewal 2009, Blok 2016). En France, depuis 2006, le DCD a été réalisé selon la catégorie Maastricht II, mais peu de greffes ont été réalisées (Savie, 2015). En 2014, l'Agence nationale française de transplantation étend le DCD à la catégorie Maastricht III (M3) (Brocas, 2014).

La limitation et arrêt des thérapeutiques actives (LATA) est décidé en réanimation chez des patients ayant des lésions cardiaques graves et irrécupérables où aucun potentiel de récupération n'est envisageable. Le maintien des fonctions physiologiques par administration médicamenteuse ainsi que l'assistance respiratoire sont alors interrompus, suivi, après un temps variable d'un arrêt circulatoire (le délai entre l'arrêt du traitement et l'arrêt circulatoire (phase agonique) doit être inférieur à 3 heures). Une période de 5 minutes de « no touch » après l'arrêt cardiaque est requise avant que le décès soit prononcé. Après ce délai, le registre national des refus est vérifié. Si le patient n'était pas opposé aux dons d'organes. On effectue une canulation percutanée ou chirurgicale du malade afin de mettre en place la circulation régionale normothermique. (*Figure 5*)

Figure 5. Déroulement de la procédure de Maastricht III



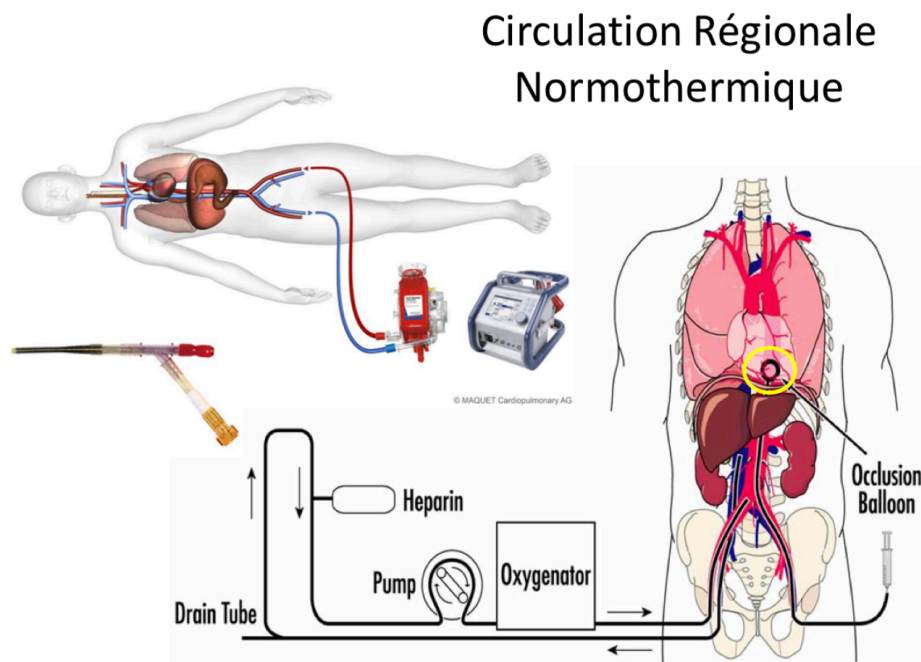
Les critères de sélection des donneurs pour la greffe de foie dans le cadre d'un prélèvement M3 sont : âge  $\leq 65$  ans, pas de maladie hépatique chronique ou défaillance hépatique avant l'initiation de la LATA, une ischémie chaude fonctionnelle < 30 minutes, une biopsie hépatique pendant le prélèvement devant retrouver obligatoirement < 20 % de stéatose sur la lecture extemporanée, la mise en place de CRN et une ischémie froide maximale < 8 heures.

Le receveur obéit lui aussi à des critères de sélection bien précis :  $18 \leq \text{âge} \leq 65$  ans, inscrits pour une première transplantation, sans pathologie extra hépatique grave, sans antécédents chirurgicaux majeurs et sans thrombose porte, avec un score de MELD < 25, super urgence exclue, informé et consentant, toujours candidat pour une greffe provenant d'un patient en DBD, avec une attribution locale en dehors des priorités et du score

### 2.3 Fonctionnement de la CRN

La CRN fonctionne avec une pompe permettant d'assurer une pression de perfusion tissulaire et donc de perfuser les organes (*Figure 6*). Associé à une membrane permettant l'oxygénation via des échanges gazeux. La perfusion est limitée à la partie inférieure du corps (organes abdominaux) grâce à une sonde d'occlusion qui est montée via des canules de perfusion (leurs posent peut-être percutanée ou chirurgicale). Ensuite la CRN est lancée et réglée selon un débit de perfusion et une vitesse de pompe, adaptés selon les résultats biologiques (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, bicarbonates, hémoglobine, lactate et potassium).

*Figure 6. Fonctionnement de la circulation régionale normothermique*



### 2.4 Intérêt de la CRN

Les organes DCD sont plus sensibles aux lésions causées par l'ischémie chaude (un temps d'ischémie chaude plus long est associé à une incidence plus élevée de cholangite ischémique) et aux lésions d'ischémie-reperfusion.



Une façon de les minimiser est de rétablir la circulation avec du sang oxygéné vers les organes abdominaux in situ, en utilisant la CRN, après confirmation du décès (Barrou 2013, Magliocca 2005, Miñambres 2017).

L'originalité du protocole français de prélèvement à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire de type Maastricht 3, est l'utilisation d'une CRN après le constat de décès. Les organes sont perfusés via une CRN (via une sonde d'occlusion intra-aortique au niveau sous diaphragmatique). La France est l'un des seuls pays d'Europe à utiliser la circulation régionale normothermique en systématique pour le prélèvement hépatique.

L'utilisation de la CRN a été mise en place en France pour limiter les lésions ischémiques induites par l'ischémie chaude, réduire les dysfonctions hépatiques précoces, les dysfonctions primaires, les thromboses de l'artère hépatique ainsi que les cholangites ischémiques qui est la principale complication dans les pays pratiquant le M3 sans CRN (la vascularisation des voies biliaires se faisant par l'artère hépatique, ces dernières sont plus sensibles à l'ischémie). (Jiménez-Galanes 2009, Carter 2014, Shapey 2013, Watson 2019, O'Neill 2014, Fondevila 2003)

Mais des différences de pratiques existent entre les centres en France. Le but de l'utilisation de la CRN est de diminuer le temps d'ischémie chaude avant l'arrêt cardiaque et le prélèvement d'organes. Cependant, la durée de CRN peut varier en fonction des conditions locales telles que l'accessibilité à la salle d'opération ou la présence d'un prélèvement pulmonaire. Ces derniers doivent être prélevés dans 60 minutes suivant le décès du donneur, puis une fois prélevés, la CRN est arrêtée et les autres organes sont prélevés.

Le bénéfice de l'utilisation de la CRN a été rapportée dans plusieurs publications, limitation du nombre d'EAD et amélioration de la survie des greffons et des patients (Oniscu 2014, Matsuno

2014, De Carlis 2017). Une étude expérimentale récente sur un modèle porcin a révélé que 4 heures de CRN était la durée optimale pour les greffes rénales (Kerforne 2019).

### **III- Objectif de l'étude**

Aucune publication n'a fait état de l'impact de la durée de la CRN sur la greffe de foie chez l'homme. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'impact de la durée de la CRN sur la fonction hépatique du greffon et les lésions ischémie-reperfusion.

## ARTICLE ORIGINAL EN ANGLAIS

### I- Résumé en français

**Rationnel.** La transplantation hépatique est le traitement de référence pour les insuffisances hépatiques terminales. Il existe actuellement une pénurie de greffon entraînant une augmentation des décès sur liste d'attente. Afin d'augmenter le nombre d'organes disponibles, l'Agence de la Biomédecine a introduit le prélèvement d'organes sur personnes décédées après arrêt cardiaque (DCD), en utilisant une circulation régionale normothermique (CRN) pour prévenir les effets indésirables de l'ischémie sur ces greffons. La durée de la CRN peut varier en fonction des conditions locales ou de la présence d'un prélèvement pulmonaire. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact de la durée de la CRN sur la fonction hépatique du greffon et l'incidence des lésions d'ischémie reperfusion sur l'histologie du greffon.

**Méthodes.** Il s'agissait d'une étude rétrospective entre 2016 et 2018, menée dans 3 services hospitaliers français, incluant 39 receveurs de greffon hépatique provenant de donneurs DCD Maastricht 3. Le critère de jugement principal était la reprise de fonction du greffon hépatique. Les critères de jugement secondaire étaient les lésions d'ischémie reperfusion sur la biopsie du greffon et la survie du greffon.

**Résultats.** Une durée prolongée de CRN était significativement associée à un taux plus bas de dysfonction hépatique précoce, 61.6% pour  $\text{NRP} < 150$  minutes, 26.7% for  $150 \leq \text{NRP} < 200$  minutes and 9.1% for  $\text{NRP} \geq 200$  minutes  $p=0.02$ , et a une baisse du pic d'ALAT dans les 7 premiers jours suivant la transplantation hépatique, médiane 1523.0 intervalle interquartile (993.0-3000.0) avec une  $\text{CRN} < 150$  minutes, 982.0 (678.0-1424.0) pour une durée entre  $150 \leq \text{CRN} < 200$  minutes et 793.0 (585.0-872.5) pour une durée de  $\text{CRN} \geq 200$  minutes,  $p=0.04$ . En analyse multivariée, une durée de  $\text{CRN} \geq 200$  minutes était le seul facteur indépendamment

associé à la dysfonction hépatique précoce (OR=0.03, CI 95% [0.00-0.33] p=0.02). Aucune différence significative n'a été observée pour les autres critères biologiques. Aucune différence significative n'a été montrée pour les lésions d'ischémie reperfusion sur la biopsie du greffon, ainsi que sur la survie du greffon selon la durée de CRN.

**Discussion.** Une durée de CRN prolongée ( $\geq 200$  minutes) est associée à un taux moins élevé de dysfonction hépatique précoce et un pic plus faible d'ALAT dans les 7 premiers jours suivant la transplantation hépatique, sans impact sur les lésions d'ischémie reperfusion du greffon et la survie du greffon. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat et définir la durée optimale de CRN.

## II- Article scientifique

### **Impact of the duration of normothermic regional perfusion on liver grafts from donors after circulatory death: a retrospective, multicenter study.**

Authors: Thomas Guillem<sup>1\*</sup>, Louise Barbier<sup>2\*</sup>, Ephrem Salamé<sup>2</sup>, Petru Bucur<sup>2</sup>, Eric Savier<sup>3</sup>, Federica Dondero<sup>4</sup>, Anne Gaëlle Si Larbi<sup>5</sup>, Marc Laffon<sup>1</sup>, Jean-Christophe Venhard<sup>1\*</sup>

*\*equally contributed*

<sup>1</sup> Anesthesiology and Surgical Critical Care Medicine Department, Tours University Hospital, Tours, France

<sup>2</sup> Department of Digestive Surgery, Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation, University Hospital of Tours, Tours, France

<sup>3</sup> Department of Hepatobiliary and Liver Transplantation Surgery, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne University, Paris, France.

<sup>4</sup> Hepatobiliary surgery and liver transplantation, APHP, Hôpital Beaujon, Clichy, France

<sup>5</sup> Medical and Surgical Intensive Care Unit, Foch Hospital, Suresnes, France

Collected data: TG, ESav, AGSL, JCV, FD

Design the study: TG, LB, JCV

Performed statistical analysis: TG, LB

Wrote manuscript: TG, LB

Reviewed manuscript: TG, LB, ML, ESav, AGSL, ESav, JCV, PB, FD

Keywords: liver transplantation, Maastricht III, donors after cardiac death, normothermic regional perfusion, ischemia-reperfusion lesions, early allograft dysfunction

Words: 4873

Figures: 1

Tables: 5

Supplementary data: 1

References: 30

Conflict of interest: None of the authors declare a conflict of interest

Funding source: None

## ABSTRACT

**Background.** In France, the program of controlled donation after circulatory death was established with the use of postmortem normothermic regional perfusion (NRP) until organ procurement. Duration of NRP may vary according to local conditions or presence of lung procurement. The purpose of this study is to assess the impact of the NRP duration on liver graft function and incidence of ischemia reperfusion lesions on graft histology.

**Methods.** This is a multicenter retrospective study from 2016 to 2018. All liver recipients from a type III Maastricht category donor were included. Primary endpoint was liver function recovery. Secondary endpoints were ischemia reperfusion injuries and graft survival.

**Results.** A longer duration of NRP was significantly associated with a lower rate of early allograft dysfunction (EAD), 61.6% for NRP < 150 minutes, 26.7% for  $150 \leq \text{NRP} < 200$  minutes and 9.1% for NRP  $\geq 200$  minutes ( $p=0.02$ ), and with a decrease of the alanine aminotransferase (ALT) peak within the first 7 days after liver transplantation (median 1523.0, interquartile range [IQR] [993.0-3000.0] for NRP < 150 minutes, 982.0 [678.0-1424.0] for  $150 \leq \text{NRP} < 200$  minutes and 793.0 [585.0-872.5] for NRP  $\geq 200$  minutes,  $p=0.04$ ). In multivariate analysis, a duration of NRP  $\geq 200$  minutes was the only independent factor associated with EAD (OR=0.03, CI 95% [0.00-0.33]  $p=0.02$ ). No significant difference was found regarding ischemia reperfusion lesions on graft biopsy. There was no difference in graft survival according to duration of NRP.

**Conclusions.** An extended duration of NRP ( $\geq 200$  minutes) is associated with a lower rate of EAD and a lower peak of ALT after liver transplantation, without impact on ischemia-reperfusion lesions and graft survival. Further research is warranted to confirm this result and to establish the optimal duration of NRP.

## **ABBREVIATIONS**

ALT: Alanine aminotransferase

ALT peak: peak level of ALT within 7 days

AST: Aspartate aminotransferase

AST peak: peak level of AST within 7 days

CIT: Cold ischemia time

DBD: Donation after brain death

DCD: Donation after cardiac death

EAD: Early allograft dysfunction

INR: International normalized ratio

IQR: Interquartile range

IR: Ischemia reperfusion

MEAF: Model for early allograft function

MELD: Model for end-stage liver disease

NRP: Normothermic regional perfusion

PNF: Primary non-function

WIT: Warm ischemia time



## INTRODUCTION

Indications for liver transplantation and recipients on the waiting-list grow more rapidly than numbers of available donors : 3.8% in 1 year and by 19% in 5 years in France, while in the same drop-out or mortality rate increases on waiting list (3.5% by year in France) (1). In order to increase the donor pool, donation after cardiac death (DCD) (2) has been proposed, in addition to donation after brain death (DBD) (3,4). Postoperative outcomes of DCD were encouraging with no difference in patient and graft survival rates between DCD and DBD donors after liver transplantation (5–7). However, a higher rate of non-anastomotic biliary strictures and early allograft dysfunction (EAD) have been described in several publications of teams performing rapid retrieval after DCD (8,9). The explanation suspected was a prolonged warm ischemia time (WIT), i.e. the duration between hypoperfusion time (systolic blood pressure < 45mmHg) to the start of NRP. In France, since 2006, a program of liver transplantation from Maastricht II category (unsuccessful resuscitation) has been started but few transplants were performed (10)(11). In 2014, the French national transplant agency extends controlled DCD donors to Maastricht III category (12). An attempt to decrease lesions induced by prolonged WIT was to restore circulation with oxygenated blood to the abdominal organs *in situ*, using normothermic regional perfusion (NRP) after death (13–15). The aim was to reduce WIT before cardiac arrest and organ retrieval in order to reduce the incidence of non-anastomotic biliary strictures, ischemia-reperfusion (IR) lesions (16–20) and limiting the number of EAD (21–23). However, duration of NRP may vary according to local conditions such as accessibility to the operating room or the presence of lung procurement. In case of lung procurement, donor must be as soon as possible in the operating room after cardiac arrest and NRP set up. In this situation, abdominal organ retrieval may be performed immediately after lung procurement or delayed in order to allow a prolonged time of NRP. A recent experimental

study in porcine model showed that 4 hours was the optimal duration of NRP for kidney grafts (24). No publication has reported the impact of the duration of NRP on liver graft.

Thus, the objective of this study was to assess the impact of NRP duration on liver graft function on both ischemia-reperfusion lesions and on patient and graft survival.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Study population**

This is a retrospective multicenter study conducted between September 2016 and November 2018 in three liver transplant centers (Tours, Paris-Beaujon and Paris-La Pitié Salpêtrière). Organ procurement was performed in 3 centers (Tours, Paris-Foch, Paris-La Pitié Salpêtrière). All patients who received a liver graft from controlled Maastricht III DCD donor were included.

### **Maastricht III DCD program in France**

Eligibility for Maastricht III DCD grafts recipients are defined as follows: MELD score inferior to 25, age over 18 and less than 65 years, no previous supra-mesocolic surgery, no portal vein thrombosis, first liver transplantation, and absence of severe extra-hepatic pathology.

Eligibility for Maastricht III DCD donors are patients aged less than 60 years, with no chronic liver disease, a functional warm ischemia time (WIT) less than 30 minutes, use of NRP, cytolysis <200 UI/L at two different times after cardiac arrest and on frozen biopsy of liver graft a F1 fibrosis or less and a macrovacuolar steatosis  $\leq 20\%$ .

### **Maastricht III procedure**

The procedure was standardized. Withdraw life-supportive therapies was decided after multidisciplinary meeting in intensive care in patients with serious and irrecoverable heart damage. This decision was independent of organ donation. Life supporting treatment, including ventilatory support, was withdrawn, followed by a variable period of circulatory arrest (time between stopping treatment and circulatory arrest [agonal phase]) which must be less than 3 hours. Then a 5 minutes observation period was required before death can be confirmed. After this period of no touch, the national registry of refusals was checked. Then, canulation was

performed to set up the NRP, either with percutaneous or with surgical approach. An NRP minimal duration between one and four hours and, a warm ischemia less than 30 minutes were required to validate the liver retrieval by the French national transplant agency. If these time limits were not respected, liver retrieval could not be taken.

## **Data collection**

Donors demographic data collected were age, gender, causes of death, time between withdrawal to asystole, time between asystole to NRP and NRP duration. Three groups were defined according to the NRP duration (< 150 minutes, between 150 and 200 minutes and  $\geq$  200 minutes).

Transplant related data included: total NRP time, cold ischemia time (CIT), i.e. time between end of NRP to organ reperfusion in recipient, WIT and number and types of organs retrieved. Recipients data collected were as follows: age, gender, model for end-stage liver disease (MELD) score, etiology of terminal liver disease, biological parameters within 7 days after transplant (liver function, coagulation tests and serum creatinine), IR injury on graft biopsy and, patient and graft survival at 6 months and 12 months.

## **Outcomes**

### *Primary outcomes*

The primary outcome was to assess the impact of the NRP on liver graft function. Liver function was assessed with biological criteria: peak level of alanine aminotransferase (ALT) within 7 days (ALT peak), peak level of aspartate aminotransferase (AST) within 7 days after transplant (AST peak), prothrombin ratio at day 3, total bilirubin at day 3, EAD, primary non-function (PNF) and model for early allograft function (MEAF) score. Early allograft dysfunction was defined by Olthoff criteria (25): bilirubin  $> 170 \mu\text{mol/L}$  on day 7 after transplant, international

normalized ratio (INR) > 1,6 on day 7 after transplant, AST peak or ALT peak > 2000 IU/L during the first 7 days. Primary non function (26) was defined as a graft with poor initial function requiring retransplantation or leading to death within 7 days after the primary procedure without any identifiable cause of graft failure. MEAF score (27) was calculated with the maximum value of AST, ALT, INR and TP during the first 3 postoperative days and total bilirubin on day 3 after liver transplantation.

### *Secondary outcomes*

Secondary outcomes were IR lesions on post-NRP graft histology. Ischemia reperfusion lesions were assessed by necrosis, inflammation, congestion, steatosis or fibrosis. Each criterion was rated in four categories: none, mild, moderate and severe. Macrovesicular steatosis was categorized into 0% (none), 1-30% (mild), 30-60% (moderate) and > 60% (severe). No fibrosis was defined as none and F1 fibrosis was defined as mild. There was no F2 to F4 fibrosis due to donor selection (criteria on frozen biopsy before procurement). Necrosis, inflammation and congestion were defined as none, mild, moderate and severe based on the pathologist's report. Graft and patient survival were assessed at 6 months and 12 months.

### **Statistical analysis**

Continuous data were presented as medians with interval interquartile (IQR), given the non-normal distribution of variables. Categorical data were summarized as numbers and percentages. To compare the duration of NRP between groups, Kruskal-Wallis tests for quantitative variables and chi-square test or Fisher exact test were performed. Logistic regression was used to identify the characteristics associated with the occurrence of EAD and was presented as the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (95% CI). The data were analyzed in two steps: separately for each covariate on univariate analysis and in a multivariate model including variables significantly associated ( $p \text{ value} \leq 0.20$ ) with EAD in

the univariate analysis. Regression model diagnostics were performed and found to be acceptable. However, for the other outcomes (ALT peak, AST peak, total bilirubin, TP, MEAF score) no multivariate models could be performed because of the absence of linear relation. Two-sided probability values less than 0.05 were considered statistically significant in all tests. All statistical analyses were performed using R software version 3.3.1.

## RESULTS

### Donors and recipients' characteristics

From 2016 to 2018, 39 liver transplantation procedures were performed with Maastricht III DCD donors. All donors and recipients' characteristics are presented in the **Table 1**.

### NRP set up and liver transplantation procedure

After withdrawing life-supportive therapies canulation was performed either by percutaneous (Tours and Paris-Beaujon,) or surgical (Paris-La Pitié Salpêtrière) way. The median weight of liver graft was 1626.0 grams [1401.0-1802.0]. Median CIT was 378.0 minutes [292.5-405.5]. The median WIT was 32.0 minutes [22.0-43.0]. Median duration of NRP was 169.0 minutes [137.5-203.0] The colloid solution (IGL-1® et SCOT®) was used to perfuse NRP for all liver transplantation. Other data on liver transplantation procedure are summarized **Table 2**.

Thirteen Maastricht III DCD donors were in the group NRP < 150 minutes, 15 in the group  $150 \leq \text{NRP} < 200$  minutes and 11 in the group NRP  $\geq 200$  minutes. NRP duration was shorter in case lung procurement associated (maximal WIT must be < 90 minutes).

### Outcomes

#### *Primary outcome: liver graft function*

The donors and recipients' characteristics according to NRP duration are presented in **Table 3**. Thirteen EADs (33.3%) were reported. There were significantly more EADs with a shorter duration of NRP: 8 (61.6%) for NRP < 150 minutes, 4 (26.7%) for  $150 \leq \text{NRP} < 200$  minutes and 1 (9.1%) for NRP  $\geq 200$  minutes,  $p=0.02$ ) (**Table 3**). Results of the unadjusted analysis are presented in the supplementary file (**Additional file 1**). In the multivariate analysis, the duration of NRP  $\geq 200$  minutes was the only independent factor associated with EAD (OR=0.03, CI 95% [0.00-0.33]  $p=0.02$ ) among the three factors included (NRP duration, recipients' age and

weight of liver graft) (**Table 4**). NRP duration also involved in ALT peak. ALT peak was lower in the group  $\text{NRP} \geq 200$  minutes (1523.0 [993.0-3000.0] for  $\text{NRP} < 150$  min, 982.0 [678.0-1424.0] for  $150 \leq \text{NRP} < 200$  min and 793.0 [585.0-872.5] for  $\text{NRP} \geq 200$  min,  $p=0.04$ ) (**Figure 1**).

There was no difference on AST peak, prothrombin ratio, total bilirubin and factor V measured at day 3, MEAF score, PNF and retransplantation between the 3 groups of NRP duration.

#### *Secondary outcomes*

##### *Ischemia reperfusion lesions*

There was no significant difference in terms of necrosis, steatosis, inflammation, fibrosis and congestion according to duration of NRP. Ischemia reperfusion lesions on liver graft biopsies according to NRP duration are presented in **Table 5**.

##### *Arterial and biliary complications*

No hepatic artery thrombosis and non-anastomotic biliary strictures were reported.

##### *Graft and patient survival*

Twelve (92.3%) patient survived at 6 months in the group  $\text{NRP} < 150$  minutes, 15 (100%) for  $150 \leq \text{NRP} < 200$  minutes and 11 (100%) in the group  $\text{NRP} \geq 200$  minutes ( $p=0.62$ ).

The patient died during the first 6 months of a gas embolism during the removal of the central catheter. All other patients and graft survived at 6 and 12 months after liver transplantation.



## DISCUSSION

In our retrospective study, we showed that a longer NRP duration was independently associated with a lower rate of EAD. We confirm that a longer NRP duration ( $\geq 200$  minutes) is also associated with a decreased ALT peak. However, we did not find an impact of NRP duration on ischemia reperfusion lesions and graft survival.

This is the first study reporting the impact of NRP duration on post liver transplantation outcomes from Maastricht III DCD donors. Our results are in agreement to previous studies. Hessheimer *et al* (28) compared NRP versus super rapid recovery (without NRP) on DCD donors and provided that the use of post-mortem NRP in DCD liver transplantation reduces rates of biliary complications, EAD and graft loss. Likewise, in an observational study which compared 43 DCD liver transplants undergoing NRP to 187 non NRP DCD liver transplants, the use of NRP was associated with a decrease in EAD and, non-anastomotic biliary strictures were observed (18). They also showed a significantly lower ALT peak and lower MEAF score in the NRP group. Randomized controlled trials have been performed and showed the beneficence of NRP compared to cold storage in Maastricht III donor for liver transplantation (29,30). However, none of these studies have evaluated the impact of duration of NRP on liver graft.

All Maastricht III donors were « ideal donors » with young age, mild steatosis and no or minor fibrosis. CIT was restricted to 8 hours, and no recipient had a MELD higher than 25. Hence, the difference in EAD may indeed effectively be related to the duration of NRP.

The results of our study are consistent with data in a porcine model of renal transplantation. Kerforne *et al* (24) conducted a study on kidney donation after DCD porcine donors and evaluated the benefits of NRP on kidney graft and determined its optimal duration. They analyzed ischemia reperfusion lesions on the graft biopsy and showed that the renal histology was not affected by NRP. Moreover, they defined that the optimal duration of NRP was 4 hours.

Our study did not find an influence of NRP duration on ischemia reperfusion lesions. One hypothesis that could be the decrease in IR injuries, is most probably due to the lack of a centralized and specific assessment of IR lesions on biopsy.

However, we did not show any impact of graft survival. Either the impact of NRP duration may thus only be on biological criteria (EAD, ALT peak), or the absence of difference in terms of graft survival may be explained by the lack of power of this study due to small number of patients. A larger study with longer observation time may answer to this question.

Several limitations of our study have to be mentioned. First, the retrospective nature of our study and the limited number of patients included. Indeed, liver transplantation using a liver graft from a Maastricht III DCD donor is performed in France only since 2014 and the number of liver transplantation performed is low, explaining the small number of patients. Consequently, the results could not be adjusted on confounding factors (graft weight, CIT, WIT) for biological parameters (i.e. ALT peak) and also because of the absence of a linear relation between biological parameters and NRP time. Finally, regarding histological criteria, centralized reading of the histology was not performed and was interpreted by different pathologists, without using a pre-established grid, which could have led to a classification bias (difference in interpretation between centers).

## **CONCLUSION**

Duration of NRP  $\geq 200$  minutes is associated to a lower rate of EAD and a lower peak of ALT within the first 7 days after liver transplantation. There was no difference regarding ischemia reperfusion lesions and duration of NRP. A high-level-evidenced study is now warranted to confirm these findings and to establish the optimal duration of NRP. Our results and previous experimental (24), duration of NRP might be extended with expected benefits on liver grafts.

## REFERENCES

1. ABM. Outbreak notice: State of play of liver transplantation in France in 2017, French national transplant agency website.  
  
<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>, Published in 2017. Accessed 10 September 2019.
2. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P, et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transplant*. 2011;24(7):676–86.
3. Daga-Ruiz D, Frutos-Sanz MA, Segura-González F, Lebrón-Gallardo M, Pérez-Vacas J, Muñoz-Muñoz JL. Donors deceased according to cardiocirculatory criteria (Maastricht 3) with livers valid for transplantation. *Med Intensiva*. 2015;39(5):316–8.
4. Puybasset L, Bazin J-E, Beloucif S, Bizouarn P, Crozier S, Devalois B, et al. Critical appraisal of organ procurement under Maastricht 3 condition. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(2):120–7.
5. Doyle MBM, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg*. 2015;221(1):142–52.
6. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J, Hewitt WR, Taner BC, Cornell D, et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. *Transplant*. 2009;15(9):1028–35.
7. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Transplant*. 2016;22(8):1107–14.

8. O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transplant*. 2014;27(11):1159–74.
9. Fondevila C, Ghobrial RM, Fuster J, Bombuy E, García-Valdecasas JC, Busuttil RW. Biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35(5):1902–3.
10. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc*. 1995;27(5):2893–4.
11. Savier E, Dondero F, Vibert E. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Transplant*. 2015;21:631–43.
12. Brocas E, Rolando S, Bronchard R, Fender F, Guérineau C, Bruyère M. Eligibility to a Maastricht III - type organ donation according to the protocol proposed by the French organ procurement organization (Agence de la biomédecine) among patients in a medico surgical intensive care unit. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014;33(12):631–7.
13. Barrou B, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Transplant*. 2013;18(2):148–53.
14. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, Merion RM, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma*. 2005;58(6):1095–101
15. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Transpl Surg*. 2017;17(8):2165–72.

16. Carter T, Bodzin AS, Hirose H, West S, Hasz R, Maley WR, et al. Outcome of organs procured from donors on extracorporeal membrane oxygenation support: an analysis of kidney and liver allograft data. *Clin Transplant*. 2014;28(7):816–20.
17. Shapey IM, Muiesan P. Regional perfusion by extracorporeal membrane oxygenation of abdominal organs from donors after circulatory death: a systematic review. *Transplant*. 2013;19(12):1292–303.
18. 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. *Transpl Surg*. 2019;19(6):1745–58.
19. Jiménez-Galanes S, Meneu-Díaz MJC, Elola-Olaso AM, Pérez-Saborido B, Yiliam F-S, Calvo AG, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Transplant*. 2009;15(9):1110–8.
20. Hagness M, Foss S, Sørensen DW, Syversen T, Bakkan PA, Dahl T, et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the Norwegian experience. *Transplant Proc*. 2019;51(2):475–8.
21. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MTPR, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Transpl Surg*. 2014;14(12):2846–54.
22. Matsuno N, Uchida K, Furukawa H. Impact of machine perfusion preservation of liver grafts from donation after cardiac death. *Transplant Proc*. 2014;46(4):1099–103.
23. De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Ferla F, Dell'Acqua A, Zanierato M, et al. Successful donation after cardiac death liver transplants with prolonged warm ischemia time using normothermic regional perfusion. *Transplant*. 2017;23(2):166–73.

24. Kerforne T, Allain G, Giraud S, Bon D, Ameteau V, Couturier P, et al. Defining the optimal duration for normothermic regional perfusion in the kidney donor: A porcine preclinical study. *Transpl Surg.* 2019;19(3):737–51.
25. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Transplant.* 2010;16(8):943–9.
26. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Transplant.* 2007;13(2):227–33.
27. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Transplant.* 2015;21(1):38–46
28. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JJ, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70(4):658–65.
29. 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(7703):50–6.
30. Ghinolfi D, Rreka E, De Tata V, Franzini M, Pezzati D, Fierabracci V, et al. Pilot, Open, randomized, prospective trial for normothermic machine perfusion evaluation in liver transplantation from older donors. *Transplant.* 2019;25(3):436–49.

## TABLES

**Table 1. Description of donors and recipients' characteristics of the global study**

Characteristics	Total (N=39)
<b>Donors</b>	
Age, years	50.0 [39.5-57.5]
Male	32.0 (82.1)
Days in ICU	11.0 [7.5-16.5]
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.3 [22.4-25.1]
Cause of death	
CVA	10.0 (25.6)
TBI	13.0 (33.3)
Anoxia	12.0 (30.8)
Weight of graft, grams	1626.0 [1401.0-1802.0]
Associated lung procurement	6.0 (15.4)
Associated kidney procurement	33.0 (84.6)
<b>Recipients</b>	
Age, years	58.0 [52.0-62.5]
Male	33.0 (94.3)
Causes of liver transplant	
Hepatocellular carcinoma	25.0 (71.4)
Alcoholic cirrhosis	20.0 (57.1)
HBV	4.0 (11.4)
HCV	8.0 (22.9)
Nonalcoholic steatohepatitis	4.0 (11.4)
Others	3.0 (8.6)
MELD score	10.0 [8.0-15.0]

*Data are n (%) or median [Q1-Q3]*

*Abbreviations: CVA, cerebrovascular accident; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICU, intensive care unit; MELD, model for end-stage liver disease; TBI, traumatic brain injury*



**Table 2. NRP procedure**

	<b>Total (N=39)</b>
Withdrawal to asystole, minutes	12.0 [6.5-14.5]
Asystole to NRP, minutes	10.0 [6.5-12.0]
Total NRP time (start-stop), minutes	169.0 [137.5-203.0]
NRP flow, l/min	3.0 [2.5-3.5]
WIT, minutes	32.0 [22.0-43.0]
CIT, minutes	378.0 [292.5-405.5]

*Data are expressed in median [Q1-Q3]*

*Abbreviations: CIT, cold ischemia time; NRP, normothermic regional perfusion; WIT, warm ischemia time*

**Table 3. Description of the donors, recipients, liver transplantation and graft function in the three groups according to the duration of NRP**

	<b>NRP &lt; 150 min (n = 13)</b>	<b>150 ≤ NRP &lt; 200 min (n = 15)</b>	<b>NRP ≥ 200 min (n = 11)</b>	<b>P value</b>
<b>Donors' characteristics</b>				
Age, years	42.0 [30.0-50.0]	50.0 [40.0-56.0]	55.0 [44.0-59.0]	0.28
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.9 [23.0-25.7]	22.9 [21.9-23.8]	24.5 [21.9-26.2]	0.51
<b>Recipients' characteristics</b>				
Age, years	57.0 [51.0-57.0]	60.0 [52.0-62.5]	61.0 [58.5-64.0]	0.08
MELD score	10.0 [8.0-10.0]	9.5 [7.0-12.0]	13.0 [11.0-16.5]	0.10
<b>LT characteristics</b>				
Weight of graft, grams	1805.0 [1650.0-1900.0]	1472.0 [1294.0-1667.0]	1530.0 [1476.0-1640.0]	<b>0.04*</b>
WIT, minutes	28.0 [19.0-33.0]	32.0 [23.0-46.0]	32.0 [21.0-36.5]	0.28
CIT, minutes	395.0 [266.0-448.0]	341.0 [286.0-396.5]	346.0 [317.0-384.5]	0.81
<b>Impact on graft function</b>				
Peak ALT, UI/L	1523.0 [993.0-3000.0]	982.0 [678.0-1424.0]	793.0 [585.0-872.5]	<b>0.04**</b>
Peak AST, UI/L	1616.0 [569.0-4011.0]	1207.0 [974.0-1794.0]	925.0 [875.5-1258.0]	0.42
TP Day 3	70.0 [74.0-94.0]	59.0 [71.0-76.0]	67.0 [70.0-77.5]	0.32
Factor V Day 3	106.0 [121.0-141.0]	82.8 [116.5-139.8]	95.0 [113.0-119.0]	0.56
Total bilirubin Day 3, mmol/L	11.0 [20.0-25.0]	14.5 [17.0-26.0]	22.0 [35.0-42.0]	0.26
Serum creatinin Day 5, µmol/L	50.3 [56.0-119.5]	53.0 [63.0-83.0]	58.3 [68.0-113.0]	0.83
MEAF score	5.9 [7.1-7.6]	6.0 [6.9-7.4]	6.1 [6.9-7.8]	0.96
PNF	0 (0)	0 (0)	0 (0)	>0.99
EAD	8 (61.6)	4 (26.7)	1 (9.1)	<b>0.02†</b>

Data are expressed in n (%) or median [Q1-Q3]

Abbreviations: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CIT, cold ischemia time; EAD, Early Graft Dysfunction; LT, liver transplantation; MEAF, model for early allograft function; MELD, model for end-stage liver Disease; PNF, primary non-function; TP, prothrombin ratio; WIT, warm ischemia time

\*NRP < 150 min vs NRP [150-200[ p=0,02, NRP < 150 vs NRP ≥ 200 min p=0,05, NRP [150-200[ vs NRP ≥ 200 min p=0,57

\*\* NRP < 150 min vs NRP [150-200[ p=0,11, NRP < 150 vs NRP ≥ 200 min p=0,02, NRP [150-200[ vs NRP ≥ 200 min p=0,26

† NRP < 150 min vs NRP [150-200[ p=0,11, NRP < 150 vs NRP ≥ 200 min p=0,02, NRP [150-200[ vs NRP ≥ 200 min p=0,26

**Table 4. Multivariate analysis on early allograft dysfunction**

	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P value</b>
Duration of NRP, minutes			
[150-200[ vs < 150	0.19	0.02-1.53	0.13
≥ 200 vs < 150	0.03	0.00-0.33	<b>0.02</b>
Recipient's age, years	0.91	0.80-1.01	0.09
Weight of graft, grams	1.00	0.99-1.00	0.45

*Abbreviations: CI, confidence interval; NRP, normothermic regional perfusion*

**Table 5. Ischemia reperfusion lesions assessed on liver graft biopsy according to NRP duration**

	<b>Total (N=39)</b>	<b>NRP &lt; 150 (n = 13)</b>	<b>NRP [150-200[ (n = 15)</b>	<b>NRP ≥ 200 (n = 11)</b>	<b>P value</b>
<b>Necrosis</b>		6 (46.2)	6 (40.0)	7 (63.6)	0.48
Mild	11 (58.0)	3	3	5	
Moderate	6 (31.6)	1	3	2	
Severe	2 (10.5)	2	0	0	
<b>Congestion*</b>		5 (38.5)	7 (46.7)	6 (54.6)	0.73
Mild	11 (61.1)	4	3	4	
Moderate	7 (38.9)	1	4	2	
Severe	0 (0.0)	0	0	0	
<b>Inflammation**</b>		3 (23.1)	6 (40.0)	4 (36.4)	0.69
Mild	12 (92.3)	3	5	4	
Moderate	1 (7.7)	0	1	0	
Severe	0 (0.0)	0	0	0	
<b>Steatosis***</b>		5 (38.5)	4 (26.7)	2 (18.2)	0.61
Mild	11 (100.0)	5	4	2	
Moderate	0 (0.0)	0	0	0	
Severe	0 (0.0)	0	0	0	
<b>Fibrosis</b>		6 (46.1)	9 (60.0)	7 (63.6)	0.72
Mild	22 (100.0)	6	9	7	
Moderate	0 (0.0)	0	0	0	
Severe	0 (0.0)	0	0	0	

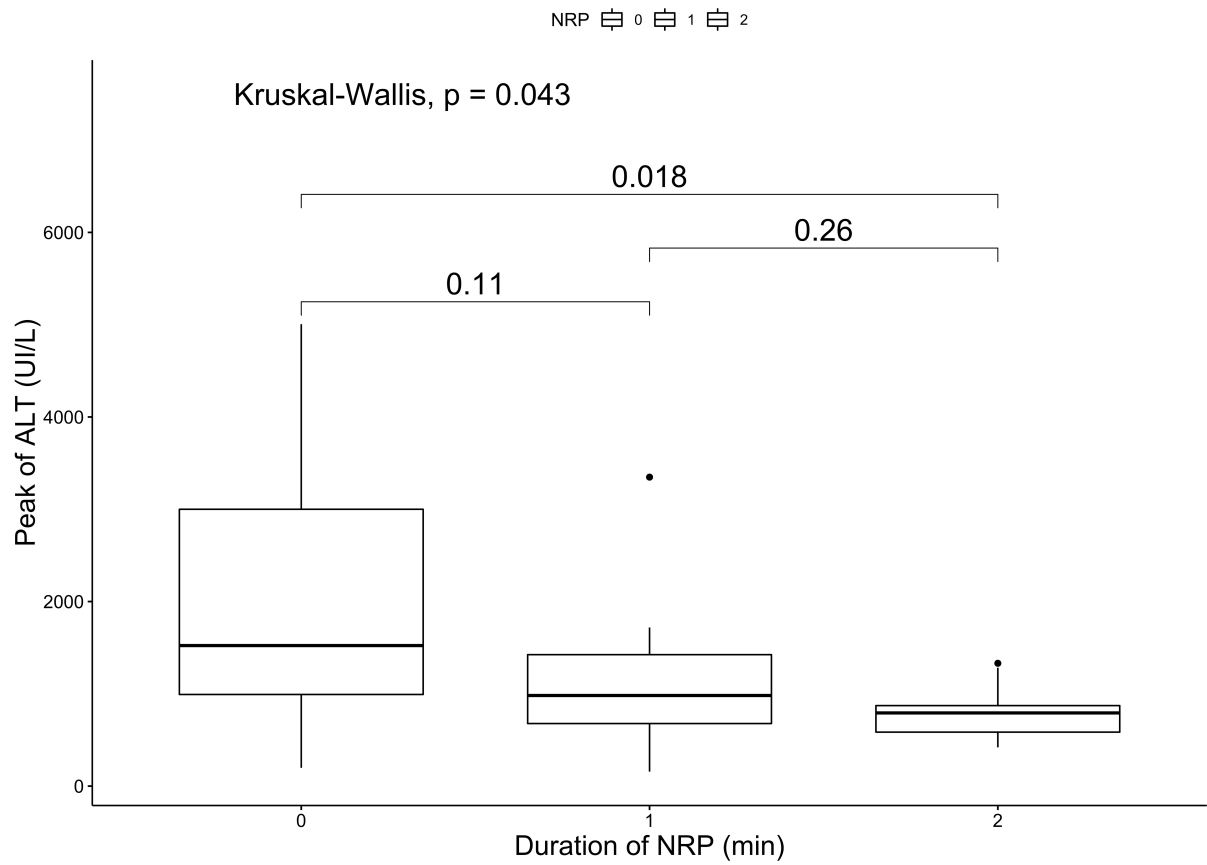
Data are n (%)

Abbreviations: NRP, normothermic regional perfusion

\*sinusoidal congestion, \*\* polynuclear neutrophils inflammation \*\*\*mild: <1/3 steatosis macrovesicular, moderate: 1/3-2/3, severe: >2/3

## FIGURE

**Figure 1. Peak of ALT according to the duration of NRP**



## SUPPLEMENTARY DATA

### Additional file 1. Unadjusted analyses of EAD

	OR	95% CI	P value
<b>Donor's characteristics</b>			
Age, years	0.99	0.94-1.04	0.66
BMI, kg/m2	0.86	0.6-1.1	0.31
<b>Recipient's characteristics</b>			
Age, years	0.92	0.82-1.0	<b>0.08</b>
MELD score	0.94	0.78-1.07	0.39
<b>Liver transplantation characteristics</b>			
Duration of NRP, minutes			
[150-200[ vs < 150	0.23	0.04-1.07	<b>0.07</b>
≥ 200 vs < 150	0.06	0.0-0.48	<b>0.02</b>
Weight of graft, grams	1.0	0.99-1.0	<b>0.18</b>
CIT, minutes	1.0	0.99-1.0	0.88
WIT, minutes	0.98	0.93-1.0	0.29

Abbreviations: *AST*, aspartate aminotransferase; *ALT*, alanine aminotransferase; *CI*, confidence interval; *CIT*, cold ischemia time; *EAD*, Early Graft Dysfunction; *MEAF*, model for early allograft function; *MELD*, model for end-stage liver Disease; *PNF*, primary non-function; *TP*, prothrombin ratio; *WIT*, warm ischemia time

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Une durée de CRN  $\geq 200$  minutes est associée à un taux de dysfonction hépatique précoce plus faible et à un pic d'ALAT plus faible dans les 7 premiers jours après la transplantation hépatique. Aucune différence n'a été constatée en ce qui concerne les lésions d'ischémie reperfusion sur la biopsie du greffon selon la durée de CRN. Une étude prospective est maintenant justifiée pour confirmer ces résultats et établir la durée optimale de CRN. A la lumière de nos résultats et des études ultérieures, une durée de CRN prolongée pourrait avoir des bénéfices sur la greffe hépatique.

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**



**Guillem Thomas**

Pages : 61

Tableaux : 5

Figures : 1

Annexe : 1

### **Résumé :**

*Rationnel.* La transplantation hépatique est le traitement de référence pour les insuffisances hépatiques terminales. Il existe actuellement une pénurie de greffon entraînant une augmentation des décès sur liste d'attente. Afin d'augmenter le nombre d'organes disponibles, l'Agence de la Biomédecine a introduit le prélèvement d'organes sur personnes décédées après arrêt cardiaque (DCD), en utilisant une circulation régionale normothermique (CRN) pour prévenir les effets indésirables de l'ischémie sur ces greffons. La durée de la CRN peut varier en fonction des conditions locales ou de la présence d'un prélèvement pulmonaire. Le but de cette étude est d'évaluer l'impact de la durée de la CRN sur la fonction hépatique du greffon et l'incidence des lésions d'ischémie reperfusion sur l'histologie du greffon.

*Méthodes.* Il s'agissait d'une étude rétrospective entre 2016 et 2018, menée dans 3 services hospitaliers français, incluant 39 receveurs de greffon hépatique provenant de donneurs DCD Maastricht 3. Le critère de jugement principal était la reprise de fonction du greffon hépatique. Les critères de jugement secondaire étaient les lésions d'ischémie reperfusion sur la biopsie du greffon et la survie du greffon.

*Résultats.* Une durée prolongée de CRN était significativement associée à un taux plus bas de dysfonction hépatique précoce, 61.6% pour  $NRP < 150$  minutes, 26.7% for  $150 \leq NRP < 200$  minutes and 9.1% for  $NRP \geq 200$  minutes  $p=0.02$ , et a une baisse du pic d'ALAT dans les 7 premiers jours suivant la transplantation hépatique, médiane 1523.0 intervalle interquartile (993.0-3000.0) avec une  $CRN < 150$  minutes, 982.0 (678.0-1424.0) pour une durée entre  $150 \leq CRN < 200$  minutes et 793.0 (585.0-872.5) pour une durée de  $CRN \geq 200$  minutes,  $p=0.04$ . En analyse multivariée, une durée de  $CRN \geq 200$  minutes était le seul facteur indépendamment associé à la dysfonction hépatique précoce ( $OR=0.03$ ,  $CI\ 95\% [0.00-0.33]$   $p=0.02$ ). Aucune différence significative n'a été observée pour les autres critères biologiques. Aucune différence significative n'a été montrée pour les lésions d'ischémie reperfusion sur la biopsie du greffon, ainsi que sur la survie du greffon selon la durée de CRN.

*Discussion.* Une durée de CRN prolongée ( $\geq 200$  minutes) est associée à un taux moins élevé de dysfonction hépatique précoce et un pic plus faible d'ALAT dans les 7 premiers jours suivant la transplantation hépatique, sans impact sur les lésions d'ischémie reperfusion du greffon et la survie du greffon. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat et définir la durée optimale de CRN.

**Mots clés :** Maastricht III, circulation régionale normothermique, greffe hépatique,

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND

Directeur de thèse : Docteur Louise BARBIER

Membres du Jury : Professeur Marc LAFFON

Professeur Ephrem SALAME

Docteur Jean Christophe VENHARD

Date de soutenance : 11 octobre 2019