



# LES TECHNOLOGIES DE PERFUSION PAR MACHINE POUR L'OPTIMISATION DES GREFFES EN TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

*Note de synthèse*

Préparé par  
Imane Hammana  
Alfons Pomp



JANVIER  
2025

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

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

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

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)  
Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Bureau BO6.8057  
1050, rue Saint-Denis  
Montréal (Québec) H2X 3J3  
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132  
Télécopieur : 514 412-7460  
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS). Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *Les technologies de perfusion par machine pour l'optimisation des greffes en transplantation hépatique*. Note de synthèse. Préparé par Imane Hammana et Alfons Pomp. Janvier 2025 ».

ISBN 978-2-89528-179-5

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

## TABLE DES MATIÈRES

---

TABLE DES MATIÈRES .....	3
MISSION.....	5
REMERCIEMENTS.....	6
RÉSUMÉ.....	7
SUMMARY.....	8
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....	9
AVANT-PROPOS .....	10
1 INTRODUCTION .....	11
1.1 Les greffes hépatiques.....	11
1.2 Indicateurs clés du don et de la transplantation d'organes au Canada en 2022.....	11
1.3 Données sur la non-utilisation des organes au Canada.....	11
2 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE .....	12
2.1 Sélection des donneurs potentiels.....	12
3 LES TECHNIQUES DE CONSERVATION HÉPATIQUE.....	13
4 QUESTIONS D'ÉVALUATION.....	16
5 MÉTHODOLOGIE .....	16
5.1 Recherche bibliographique.....	16
5.2 Critères et grille de sélection.....	16
5.3 Grilles d'évaluation.....	18
6 RÉSULTATS.....	18
6.1 Revues systématiques.....	18
6.1.1 La revue systématique Cochrane, par Tingle et coll. (2023) [68].....	18
6.1.2 La revue systématique et méta-analyse de Liang et coll. (2023) [72].....	19
6.1.3 La revue systématique et méta-analyse de Parente et coll. (2023) [107].....	22
6.1.4 La revue systématique et méta-analyse de Mugaanyi et coll. (2023) [108].....	22
6.1.5 La revue systématique et méta-analyse de Maspero et coll. (2023) [43].....	24
7 L'AVIS DES SOCIÉTÉS SAVANTES.....	25
7.1 Les recommandations de NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Royaume-Uni (2019, 2021) [114].....	25
7.1.1 Recommandations initiales de l'organisation en 2019 <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/mib275">www.nice.org.uk/guidance/mib275</a> .....	25
7.1.2 Recommandations à la suite de la mise à jour de l'avis sur la technologie OrganOx metra for liver transplant, 2021.....	25
7.1.3 Conclusions de l'agence.....	25
7.2 Avis d'évaluation des technologies (Italie, 2022) [115].....	26
8 ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ .....	27
8.1 Avis de l'ACTMIS.....	27
9 DISCUSSION.....	29
10 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	31
11 RÉFÉRENCES.....	32

ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE .....	41
ANNEXE 2 – ÉTUDES EN COURS SUR LE SITE CLINICALTRIALS.GOV .....	41
ANNEXE 3 – APERÇU DE L'APPAREIL ORGANOX® TIRÉ DU SITE DE LA OXFORD TRANSPLANT FOUNDATION .....	43
ANNEXE 4 – LA PERFUSION HÉPATIQUE EXTRACELLULAIRE DÉTAILLÉE.....	44
ANNEXE 5 – LES OPTIONS DE CONSERVATION HÉPATIQUE À DES FINS DE TRANSPLANTATION [73].....	44
ANNEXE 6 – NORMOTHERMIC LIVER MACHINE PERFUSION AS A DYNAMIC PLATFORM FOR REGENERATIVE PURPOSES : WHAT DOES THE FUTURE HAVE IN STORE FOR US ? [48] .....	45
ANNEXE 7 – DÉTAILS SUR LES ECR INCLUSES : TIRÉS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE PARENT ET COLL. [67].....	46

### Liste des tableaux et figures

Tableau 1 – Les critères élargis pour les greffons marginaux.....	13
Tableau 2 – Classification internationale de Maastricht (greffons provenant de la catégorie III) .....	13
Tableau 3 – Principaux résultats et conclusions de la RS de Tingle et coll. (2023) [68].....	20
Tableau 4 – Résultats et conclusions de la RS de Liang et coll. (2023) [72].....	21
Tableau 5 – Résultats et conclusions de la RS de Parente et coll. (2023) [107] .....	23
Tableau 6 – Résultats et conclusions de Mugaanyi et coll. (2022) [108] .....	23
Tableau 7 – Résultats et conclusions de Maspero et coll. (2023) [43] .....	24
Tableau 8 – Les dimensions de la HB-HTA étudiées [115].....	26
Figure 1 – Méthodes de conservation pour la transplantation hépatique .....	14
Figure 2 – Perfusion régionale normothermique .....	15

## MISSION

---

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

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

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

## REMERCIEMENTS

---

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) souhaite remercier les personnes suivantes :

- David Hénault, M.D., FRCSC, chirurgien, Service de chirurgie hépato-pancréato-biliaire et de transplantation hépatique du CHUM, Université de Montréal – Département de chirurgie, pour sa participation à la révision et à la finalisation de ce rapport.
- M<sup>me</sup> Nolwenn Celli Goalec, M.S.I., bibliothécaire à la Direction de l'enseignement et de l'académie CHUM (DEAC), pour son soutien à la recherche bibliographique.

### Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

## RÉSUMÉ

---

L'élargissement des indications de transplantation hépatique augmente significativement la demande de dons d'organes. Dans le but d'optimiser et d'élargir le bassin de donneurs aux dons dits sous-optimaux ou marginaux, l'utilisation de mesures de préservation autres que la préservation standard au froid est nécessaire afin de protéger les organes des effets délétères de l'hypoxie entre le moment du prélèvement chez le donneur et celui de la revascularisation chez le receveur.

Pour cette raison, des technologies impliquant la perfusion extracorporelle avec différents niveaux de contrôle de la température ainsi que des perfusats de nutriments et d'oxygène ont fait l'objet d'études afin de valider leur capacité à préserver les greffons hépatiques dans les meilleures conditions possibles et de tester leur viabilité prétransplantation.

Les données existantes montrent que l'utilisation de la perfusion par machine, soit la perfusion hypothermique oxygénée (HOPE) ou la perfusion normothermique par machine (PNM), est sûre et est associée à une meilleure viabilité des greffons, principalement dits à critères élargis. Lors de la prise de décision de transplanter un foie après un décès circulatoire ou un foie à critères élargis après un décès du tronc cérébral, HOPE permet d'obtenir des résultats cliniquement supérieurs à la conservation standard au froid. La survie des greffons étant améliorée, les événements indésirables graves sont réduits, tout comme les complications biliaires ischémiques.

Parallèlement, il n'existe aucune preuve solide que la perfusion normothermique (PNM) présente les mêmes avantages en matière de résultats cliniques. Elle semble cependant améliorer l'utilisation des greffons comparativement à la conservation standard au froid.

Les analyses coût-efficacité démontrent par ailleurs que ces technologies ne sont pas économiquement neutres et devraient augmenter les coûts de la transplantation hépatique. La prise de décision à l'introduction doit donc être faite sous certaines conditions, et de façon complémentaire aux pratiques actuellement en vigueur dans notre centre hospitalier.

## SUMMARY

---

The expansion of indications for liver transplantation have significantly increased the demand on organ donation. In order to optimize and expand the pool of donors of sub-optimal or marginal donations, the use of preservation methods other than standard cold preservation is necessary to protect organs from the deleterious effects of hypoxia between the time of donor collection and revascularization in the recipient.

Technologies involving extracorporeal perfusion with different levels of temperature control, as well as nutrient and oxygen perfusate have been the subject of studies to validate their ability to preserve liver transplants in the best possible condition as well as to test their pre-transplant viability.

Available data show that the use of machine perfusion, either by hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) or by normothermic perfusion, is safe and associated with an improved viability of grafts, mainly those from expanded criteria donors. When deciding to transplant a liver after circulatory death or an expanded criteria donor liver after brain stem death, HOPE results are clinically superior to standard cold preservation. Graft survival is improved, serious adverse events are reduced as and ischemic bile complication rates are lowered.

Nonetheless, there is no definitive evidence that normothermic machine perfusion has the same clinically significant benefit. It does, however, appear to enhance graft utilization when compared with standard cold preservation.

Cost-effectiveness analyses also show that these technologies increase the costs of liver transplantation. This technology should be introduced using certain prerequisite indications as an adjunct to our current hospital practice.

## ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

---

ACMTS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
ACU	Analyse coût-utilité
ALT	Alanine aminotransférase
AST	Aspartate aminotransférase
BCR	Rapport bénéfice-coûts ( <i>benefit-cost ratio</i> )
CSF	Chambre froide statique/Conservation statique au froid
CIT	Durée d'ischémie froide ( <i>cold ischemic time</i> )
DCE	Donneurs à critères élargis
DDC	Don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »
DDN	Don après un « diagnostic de décès neurologique »
DPG	Dysfonction précoce du greffon
ECR	Étude clinique randomisée, essai contrôlé randomisé ou étude comparative à répartition aléatoire
FDA	Food and Drug Administration
HOPE	Perfusion hypothermique oxygénée
HTA	Évaluation des technologies de la santé ( <i>health technology assessment</i> )
ICER	Rapport coût-efficacité incrémental ( <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICIS	Institut canadien d'information sur la santé
LIR	Lésion d'ischémie-reperfusion
LOS	Durée de séjour à l'unité de soins intensifs ( <i>unit length of stay</i> )
NHSBT	National Health Service Blood and Transplant (Service de transplantation et de transfusion au Royaume-Uni)
NOS	Échelle de Newcastle-Ottawa ( <i>Newcastle-Ottawa scale</i> )
OCS	Système de perfusion d'organes OCS de TransMedics ( <i>organ care system</i> )
PM	Perfusion mécanique
PNM	Perfusion normothermique par machine
PNR	Perfusion normothermique régionale
QALY	Indice combinant durée de vie ajustée à la qualité de vie ( <i>quality-adjusted life-year</i> )
RS	Revue systématique
TH	Transplantation hépatique
UNOS	United Network for Organ Sharing (Réseau uni pour le partage d'organes)

## AVANT-PROPOS

---

La seule option de traitement curatif pour les patients atteints d'une maladie hépatique terminale et de certains cancers du foie reste la transplantation hépatique (TH). Toutefois, malgré les avancées médicales et technologiques dans le domaine, la mortalité des receveurs potentiels sur une liste d'attente demeure élevée. Cela est dû à une pénurie croissante de donneurs d'organes, au vieillissement de la population ainsi qu'à l'élargissement des indications oncologiques de transplantation, augmentant ainsi de manière significative la demande pour cette ressource rare.

Cette réalité a poussé les centres de greffes à se tourner vers les donneurs dits à critères élargis (DCE), aux greffes de foie par donneur vivant et au partage élargi d'organes afin d'augmenter le nombre de greffes, ainsi que vers diverses techniques de préservation d'organes pour optimiser l'utilisation de ces derniers. Parmi ces techniques, la perfusion mécanique permettrait d'augmenter le bassin de foies transplantables et, de ce fait, de réduire la mortalité chez les receveurs sur les listes d'attente.

# 1 INTRODUCTION

Les dernières décennies ont vu évoluer les techniques de prélèvement, de préservation, de transplantation et d'immunosuppression post-transplantation d'organes humains, ce qui a permis à la transplantation de devenir une option thérapeutique efficace dans une grande partie du monde. Dans ce cadre et afin d'optimiser l'utilisation des dons d'organes, une préservation ou une conservation optimale s'avère primordiale. Cette étape vise à protéger les organes des effets délétères de l'hypoxie entre le moment du prélèvement chez le donneur et celui de sa revascularisation chez le receveur [1, 2].

## 1.1 Les greffes hépatiques

La seule option de traitement curatif pour les patients atteints d'une maladie hépatique terminale et de certains cancers du foie reste la transplantation hépatique (TH). Cependant, malgré les avancées dans le domaine, la mortalité des receveurs potentiels sur liste d'attente demeure élevée en raison d'une pénurie croissante de donneurs d'organes et du vieillissement de la population [1, 3, 4]. De plus, l'élargissement des indications oncologiques de transplantation, tels les carcinomes hépatocellulaires de stade de plus en plus avancé ainsi que les métastases hépatiques de cancer colorectal, augmente significativement la demande pour cette ressource rare.

Cette réalité a poussé les centres de greffe à se tourner vers les donneurs dits à critères élargis (DCE), la greffe de foie par donneur vivant, le partage élargi d'organes ainsi que vers différentes techniques de préservation d'organes, afin d'augmenter le bassin de foies transplantables et, de ce fait, réduire la mortalité chez les receveurs sur une liste d'attente. Ajoutons à cela que, selon certaines statistiques, 8,4 % des foies potentiellement admissibles à la transplantation sont récupérés, mais non utilisés [5-7]. En effet, un taux croissant d'abandon de foies provenant de donneurs a été constaté en raison d'une population de donneurs plus âgée ou présentant un niveau d'obésité plus élevé. Bien que la majorité des dons de personnes décédées au Canada reposent sur la détermination neurologique du décès (DDN), la détermination du décès par critères circulatoires (DDC) représenterait environ 32 % des dons dans cette catégorie à l'échelle nationale [7, 8].

## 1.2 Indicateurs clés du don et de la transplantation d'organes au Canada en 2022

Selon l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), le taux de mortalité des patients sur une liste d'attente est passé de 22 % en 2018 à 26 % en 2019. En 2022, 2 936 greffes d'organes ont été réalisées, rendues possibles grâce au généreux don d'organes de 823 donneurs décédés et de 576 donneurs vivants. Cependant, dans la même année, 270 patients sont morts en attendant une greffe d'organe [8, 9].

## 1.3 Données sur la non-utilisation des organes au Canada

Dans le calcul des taux de donneurs d'organes, le Canada n'inclut pas les donneurs potentiels dont les organes n'ont pas été utilisés (soit parce que les organes n'ont pas été prélevés, soit parce qu'ils n'étaient pas viables ou qu'ils n'ont pas été greffés<sup>1</sup>). Plusieurs raisons expliquent pourquoi des organes ne sont pas utilisés, mais on ne peut intervenir que dans quelques-unes des situations en cause. Par exemple, certains problèmes sont inévitables (les organes sont endommagés, ont subi des modifications anatomiques ou fonctionnent mal), tandis que d'autres pourraient être surmontés, tels que les difficultés logistiques lors du prélèvement et du transport [10].

De plus, la perception quant à une faible qualité de l'organe basée sur l'âge ou l'indice de masse corporelle d'un donneur peut pousser une équipe de transplantation à refuser une offre. La viabilité de ces organes à haut risque peut être assurée par la perfusion mécanique sans compromettre la sécurité du receveur, permettant ainsi de récupérer des organes qui auraient autrement été déclinés.

---

<sup>1</sup> [https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2018/bdp-lop/bp/YM32-2-2018-13-fra.pdf](https://publications.gc.ca/collections/collection_2018/bdp-lop/bp/YM32-2-2018-13-fra.pdf).

## 2 RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

### 2.1 Sélection des donneurs potentiels

Au cours des dernières années, grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la médecine, la survie globale moyenne après une greffe hépatique atteint maintenant 77,1 % à 1 an et 65,6 % à 5 ans au Canada [11, 12]. Ces bons résultats ont augmenté la demande et induit un déséquilibre par rapport à la quantité de greffons disponibles, avec un taux de mortalité par pénurie d'organes disponibles allant de 15 à 20 % [13], principalement pour les patients qui ne répondent pas aux critères d'inclusion actuels, et ce, en raison d'une allocation restreinte à partir de critères précis. En effet, le rang sur la liste dépend d'un score (« score foie ») qui intègre la gravité de la maladie estimée par les scores MELD-Na (Model for end-stage liver disease), qui impliquent trois données biologiques : bilirubinémie, créatininémie, sodium, dialyse et INR [14-18]. À noter que ce score intègre aussi d'autres facteurs permettant la greffe; par exemple, c'est le cas de cirrhoses pouvant évoluer (carcinome hépatocellulaire et syndrome hépatopulmonaire). Des points d'exception sont également attribués dans le contexte oncologique pour éviter de désavantager les patients atteints de cancer, mais sans dysfonctionnement hépatique sévère.

On sait que les greffons hépatiques optimaux sont proposés par des donneurs vivants, ou accordés après la mort du tronc cérébral (temps d'ischémie chaude faible) à partir de donneurs répondant aux critères standards, âgés de moins de 50 ans, sans stéatose hépatique ni hépatite virale [19-23]. Cependant, dans le but d'élargir le bassin de donneurs, on opte de plus en plus pour l'utilisation d'organes marginaux provenant de donneurs aux critères élargis : patients âgés, présence de stéatose hépatique, autres contre-indications médicales relatives ou hépatite virale. Dans d'autres cas, ce sont des dons à la suite d'un décès circulatoire (DDC) [24-28]. Selon les données publiées, ces greffons peuvent poser un risque supplémentaire chez le receveur, à la fois pour la fonction à court terme et la survie à long terme, particulièrement lorsque des mesures supplémentaires de protection ne sont pas prises, telles que l'utilisation de la perfusion hépatique *ex vivo*, pour améliorer la préservation et optimiser la fonction de l'organe [29-32].

Concrètement, les dommages métaboliques induisent une forte augmentation du risque de complications biliaires ischémiques non anastomotiques dans les six premiers mois suivant la transplantation avec un ictère obstructif et une infection récurrente, entraînant dans la plupart des cas une retransplantation ou le décès du patient [19, 33-35].

Une première catégorie, **les donneurs en état de mort neurologique (DDN) à critères élargis**, comprend les donneurs marginaux chez qui les critères d'acceptabilité ne sont pas entièrement satisfaits.

La deuxième catégorie englobe **les donneurs décédés après arrêt cardiocirculatoire (DDC)** (catégorie 3 de Maastricht, voir le tableau 2). Les donneurs DDC sont des patients pour lesquels une décision de limitation ou d'arrêt thérapeutique est programmée. Le prélèvement et la mise en hypothermie des greffons doivent avoir lieu dans un délai de 30 minutes afin d'être considérés pour une greffe standard. Lorsque cette période d'ischémie chaude dépasse 30 minutes après l'arrêt thérapeutique, il devient nécessaire d'utiliser des mesures supplémentaires afin d'évaluer et potentiellement reconditionner la greffe.

Plus récemment, une troisième catégorie de **donneurs marginaux (donneurs ayant reçu l'aide médicale à mourir, ou AMM)** a été autorisée au Québec, mais les organes doivent toujours être évalués au préalable. Les greffons standards subissent toujours une évaluation complète avant d'être considérés pour la greffe. Comme le bilan complet ne peut pas être obtenu chez les donneurs AMM, les greffons sont évalués de façon obligatoire avant d'être jugés admissibles pour la greffe.

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

**Tableau 1 - Les critères élargis pour les greffons marginaux<sup>2</sup>**

Âge du donneur	> 65 ans
Séjour aux soins intensifs	> 7 jours
IMC	> 30 kg/m <sup>2</sup>
Macro-stéatose	≥ 30 %
Natrémie (pour le donneur)	> 155 mmol/L
AST chez le donneur	> 150 IU/L
ALT chez le donneur	> 170 IU/L

**Tableau 2 - Classification internationale de Maastricht (greffons provenant de la catégorie III)**

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

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

ACR : Arrêt Cardiaque Réfractaire

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

### 3 LES TECHNIQUES DE CONSERVATION HÉPATIQUE

#### La conservation statique au froid (CSF)

Cette technique consiste à conserver au froid l'organe prélevé jusqu'à sa transplantation. La conservation se fait dans de la glace enrichie de polyéthylène glycol (PEG), un « antigel » qui permet un temps d'ischémie froide (temps sans circulation sanguine) de 12 h maximum à 4 °C dans une chambre froide (CSF) lors du transport : c'est donc une hypothermie statique non oxygénée. Elle vise la préservation par baisse des taux métaboliques en partant du principe que, pour chaque tranche de 10 °C plus de moins, le taux métabolique est réduit de moitié [36]. Donc, à 4 °C, le taux enzymatique serait d'environ 10 % de celui à 37 °C. Ce modèle représente la technique de référence utilisée partout dans le monde, car elle est facile à gérer et présente un bon rapport coût-efficacité, avec de bons résultats cliniques dans la plupart des cas. Ce type de conservation conviendrait mieux aux organes de « bonne qualité », plus résistants lors de la reperfusion, et n'est pas idéal pour les greffons marginaux [37, 38].

En effet, dans un système d'appauvrissement en oxygène, le métabolisme ne diminue pas réellement de moitié, ce qui se traduit par un appauvrissement en adénosine triphosphate (ATP) et, par conséquent, par des lésions ischémiques et une souffrance du foie dues au manque d'oxygène, sans oublier que, lors de la préparation à la

<sup>2</sup> EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433–85 [https://www.journal-ofhepatology.eu/article/S0168-8278(15)00677-7/fulltext].

greffe, l'organe est soumis à de nouvelles lésions de reperfusion<sup>3</sup>. Ces dernières peuvent être de gravité variable en fonction de la qualité des greffons hépatiques, allant d'une mauvaise fonction à un abandon du greffon. Parallèlement, les facteurs de risque pour le patient sont liés à la non-fonction primaire ou à la sténose non anastomotique biliaire (NAS) d'origine ischémique en post-transplantation, du fait que les greffons hépatiques marginaux ont un métabolisme énergétique altéré au moment du prélèvement. Cela les rend plus susceptibles aux lésions induites par la conservation statique au froid (CSF) prolongée (> 8 h), avec des effets négatifs en période postopératoire [42-44].

### La conservation par machine ou perfusion mécanique (PM)

De nombreuses technologies ont été mises au point pour améliorer la préservation des organes entre le donneur et le receveur et optimiser les greffes à haut risque. Il s'agit notamment de la perfusion normothermique par machine (PNM), de la perfusion oxygénée hypothermique par machine (HOPE) ainsi que de la perfusion régionale normothermique (PNR) [45]. Ces techniques visent principalement la ressuscitation des greffes dites à critères élargis, ou ce qui est connu comme des « *discarded grafts* » ou des « *orphan grafts* », plus sensibles au risque de lésions d'ischémie-reperfusion. Les principaux composants de tous ces circuits de perfusion dynamiques sont un oxygénateur à membrane pour libérer de l'oxygène et éliminer le dioxyde de carbone, une pompe (à débit continu ou pulsé), une unité chauffante-refroidissante, un réservoir et des pompes à perfusion.

La perfusion peut être réalisée chez le donneur (perfusion régionale normothermique), pendant le transport de l'organe du donneur au receveur, ou avant l'implantation à l'hôpital receveur (fin ischémique) [46-48]. Certaines perfusions sont normothermiques et d'autres hypothermiques; cependant, les températures cibles varient selon les protocoles utilisés. Concrètement :

- **La perfusion oxygénée normothermique ex vivo** : reproduit les conditions quasi physiologiques en utilisant souvent une solution de perfusion enrichie de globules rouges humains comme transporteurs d'oxygène, afin de garantir une oxygénation adéquate des tissus à 37 °C [49-53].
- **La perfusion hypothermique oxygénée (HOPE) ou doublement oxygénée (dHOPE)** utilise des machines pour administrer du perfusé oxygéné (avec ou sans transporteur d'oxygène, tel que les globules rouges, dans la veine porte seule ou dans la veine porte et l'artère hépatique simultanément), tout en maintenant le principe de réduction de l'activité métabolique par hypothermie [54-56]. Cette technique utilise l'irrigation de l'organe avec une solution de conservation afin de sauvegarder les réserves énergétiques des cellules, ainsi que de (1) réduire l'œdème cellulaire; (2) prévenir l'acidose intracellulaire; (3) minimiser la formation de radicaux libres; et (4) fournir l'oxygénation et les éléments nécessaires au métabolisme cellulaire. Elle permet l'élimination du sang et des caillots du greffon hépatique en les remplaçant par une solution de conservation acellulaire dans un environnement hypothermique.

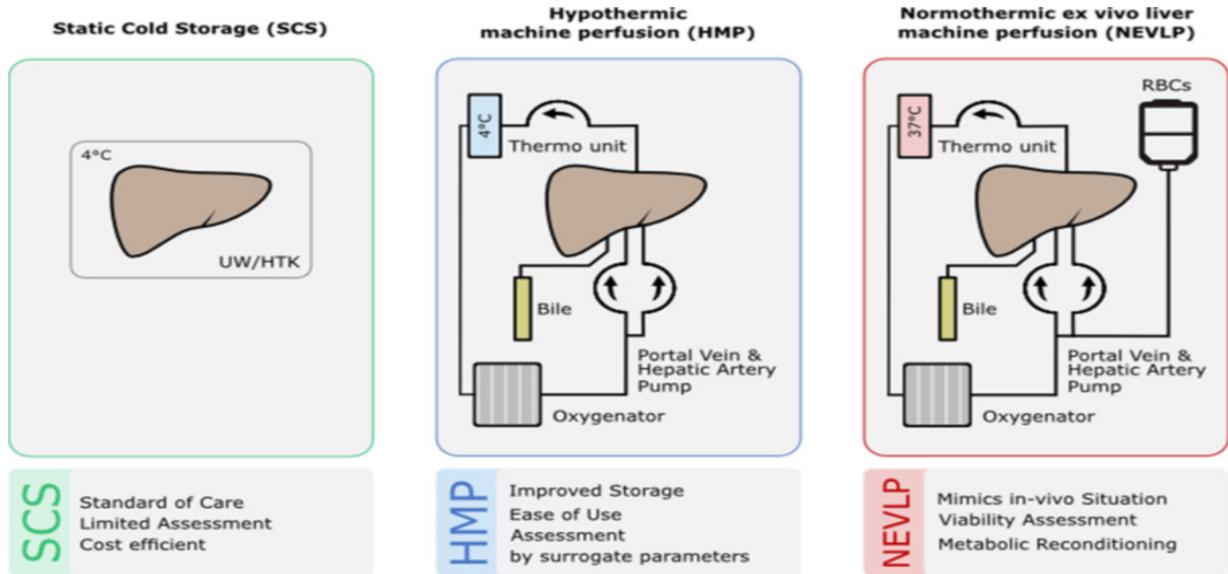
Avant la transplantation, un réchauffement progressif et une perfusion oxygénée normothermique contrôlée permettent de maximiser les avantages de la technique HOPE, particulièrement la récupération précoce des mitochondries [57, 58], d'éviter les blessures causées par le réchauffement et de maintenir un organe métaboliquement actif, favorisant une préservation prolongée et les tests de viabilité.

### Figure 1 - Méthodes de conservation pour la transplantation hépatique

Stockage statique au froid (CSF), perfusion oxygénée hypothermique par machine (HOPE) et perfusion hépatique oxygénée normothermique par machine ex vivo (NEVLP)<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Syndrome de reperfusion (SR) : diminution de la pression artérielle moyenne 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. Elle peut être associée à une bradycardie, à des troubles du rythme cardiaque, à une diminution de la pression artérielle moyenne, à des résistances vasculaires systémiques et, enfin, à une augmentation de la pression de l'artère pulmonaire moyenne et de la pression veineuse centrale.

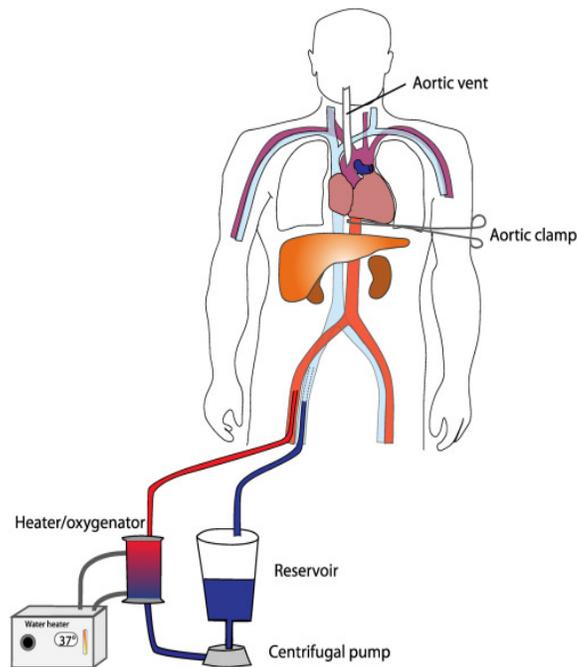
<sup>4</sup> Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation. Michelotto J, et al. Langenbecks Arch Surg. 2021. PMID : 33216216.



- **La perfusion normothermique régionale directement chez le donneur** constitue une autre solution. Des canules sont placées pour accéder à l'aorte sous-diaphragmatique et à la veine cave inférieure, et le sang oxygéné circule dans les organes abdominaux pendant qu'ils restent in situ dès l'arrêt circulatoire du donneur. La perfusion régionale normothermique peut réduire considérablement la durée d'ischémie chaude [48, 59-62]. C'est la seule technique réalisée avant le rinçage à froid in situ. Interrompre la chaîne entre l'ischémie chaude périmortem et l'ischémie froide peut conduire à de meilleurs résultats.

Figure 2 - Perfusion régionale normothermique

Le sang veineux du donneur est pompé à travers un oxygénateur-réchauffeur et renvoyé dans la circulation artérielle. Le cerveau n'est pas perfusé grâce à la présence d'un clamp transversal sur l'aorte thoracique descendante [63].



Ces stratégies visent principalement à prolonger la durée de conservation des organes et à évaluer la qualité et la viabilité des greffons hépatiques avant la transplantation. Cependant, malgré des données cliniques prometteuses, il n'est pas clair si ces techniques sont supérieures à la conservation statique au froid (CSF). De plus, il n'est pas encore clair lesquelles de ces méthodes de perfusion et quels protocoles de perfusion donnent les meilleurs résultats cliniques pour les différents types de greffons.

Nous avons donc exploré les données disponibles comparant les différentes stratégies de perfusion dynamique par machine par rapport à la méthode de référence de CSF du point de vue des résultats cliniques et économiques.

## 4 QUESTIONS D'ÉVALUATION

- Quels sont le niveau d'innocuité et les taux de survie à court, moyen et long termes des patients greffés à la suite du reconditionnement des greffons hépatiques ayant été conservés par les différentes techniques de perfusion dynamiques avec machine, comparativement à la méthode standard de conservation statique au froid (CSF) ?
- Quels sont les enjeux économiques liés à l'introduction de ces technologies dans la pratique clinique de transplantation hépatique comparativement à la CSF ?

## 5 MÉTHODOLOGIE

### 5.1 Recherche bibliographique

Une recherche documentaire a été effectuée parmi les publications disponibles de janvier 2010 à mai 2024. Les bases de données électroniques dans le domaine ont été consultées pour trouver des articles pertinents comparant les différentes modalités d'intérêt liées au transport et à la conservation des greffes hépatiques. En raison du grand nombre de publications sur le sujet, nous avons opté pour l'analyse de revues systématiques de bonne qualité et de rapports d'évaluation émis par les agences de santé. Pour ce faire, les sites de références suivants ont été consultés : PubMed, Embase, CINAHL, MEDLINE, Cochrane Library Database (Cochrane Hepato-Biliary Group Controlled Trials Register) ainsi que les sites des agences en évaluation des technologies en santé.

Les mots clés utilisés pour trouver les études pertinentes sont les suivants : *liver, machine, perfusion, human, transplantation, normothermic, hypothermic oxygenated perfusion (HOPE), systematic review, CLINICAL, TRIAL*; #liver transplant, #ex-vivo machine perfusion, #ex-situ machine perfusion, #safety, #complication(s), #risks, #cost(s), #utility, #effectiveness, #efficacy, #outcome(s), #results, #resource(s), #training, #acceptability, #quality of life, #access, #equity, #usability, #population(s), #health technology, #health technology assessment, #hospital(s), et #hospital-based health technology assessment.

Les détails de la recherche bibliographique sont présentés à l'annexe 1. Le registre ClinicalTrials.gov a été interrogé pour les termes MeSH suivants : « Perfusion mécanique » et « transplantation hépatique ». Le tableau des études en cours est présenté à l'annexe 2.

### 5.2 Critères et grille de sélection

#### Population

Adultes de 18 ans et plus ayant recours à la transplantation hépatique.

## Interventions

Les différentes méthodes dynamiques par machine de conservation et d'évaluation des greffons hépatiques.

## Comparateurs

La comparaison de différentes méthodes de perfusion par rapport à la conservation statique au froid (CSF), incluant :

- La perfusion hypothermique oxygénée avec machine (HOPE).
- La perfusion normothermique par machine (PNM).
- La perfusion régionale normothermique.

## Indicateurs cliniques et résultats d'intérêt

### Résultats primaires

- Survie globale des participants.
- Qualité de vie, évaluée à l'aide de toute échelle validée.
- Événements indésirables graves<sup>5</sup>.
- Survie du greffon.
- Rapport coût-efficacité entre les techniques relevées.

### Résultats secondaires [31]

- Complications au suivi maximal, incluant les complications ischémiques biliaires.
- Perte du greffon avant l'implantation (précoce).

## Inclusions

- Types de greffes de foie de donneurs décédés à la suite d'une mort circulatoire (DDC) ou cérébrale (DDN).
- Donneurs répondant à la fois aux critères standards et aux critères élargis.
- Dispositif de perfusion par machine pour la préservation des organes lors d'une transplantation hépatique.
- Études chez l'humain.
- Revues systématiques, études randomisées et rapports d'agences.
- Langues : français et anglais.

## Exclusions

- Toute étude portant sur le prélèvement non éthique de foies (ISTTOT 2008)<sup>6</sup>.
- Séries de cas comparant les techniques de perfusion à des cohortes rétrospectives, éditoriaux, lettres, critiques, rapports de cas, résumés de conférences et articles vidéo.
- Essais dans lesquels les greffes avaient été divisées ou réduites, ou utilisées dans le cadre d'une transplantation multiviscérale.
- Études précliniques portant sur les technologies de perfusion sans aucun procédé de transplantation.

---

<sup>5</sup> — Classification Clavien-Dindo, grade III ou supérieur (Clavien 2009; Dindo 2004); Conférence internationale sur l'harmonisation – Bonne clinique.

— Ligne directrice de pratique (ICH-GCP) : tout événement médical indésirable ayant entraîné la mort, mettant la vie en danger, nécessitant une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation existante et ayant entraîné un handicap ou une incapacité persistante ou importante (ICH-GCP 2016).

<sup>6</sup> ISTTOT 2008 : International Summit on Transplant Tourism and Organ Trafficking. The declaration of Istanbul on organ trafficking and transplant tourism. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008;3(5):1227-31.

### 5.3 Grilles d'évaluation

L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques et des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles AMSTAR-2 [64-66] et AGREE II [67], respectivement.

## 6 RÉSULTATS

La recherche bibliographique a permis de relever 20 revues systématiques (RS). Comme elles étaient nombreuses, nous avons choisi d'inclure principalement les études contrôlées randomisées (ECR) les plus récentes et de haute qualité, avec un faible risque de biais, ainsi que les études pertinentes, mais avec des critères de jugement différents non inclus dans les dernières RS jugées pertinentes.

Nous avons donc inclus cinq revues systématiques, un rapport d'agence et une analyse économique dans le contexte canadien.

### 6.1 Revues systématiques

#### 6.1.1 La revue systématique Cochrane, par Tingle et coll. (2023) [68]

Cette RS visait à évaluer les effets de différentes méthodes de perfusion mécanique, dont la perfusion hypothermique oxygénée par machine (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM), le réchauffement oxygéné contrôlé et la perfusion régionale normothermique (PRN). Les données relevées pour chacune de ces techniques ont été comparées les unes par rapport aux autres ou par rapport à la préservation statique au froid (CSF) pour les candidats à la transplantation hépatique. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.

L'identification des études admissibles par les méthodes Cochrane pour les revues systématiques s'est étendue jusqu'au 10 janvier 2023.

#### Les principaux indicateurs d'intérêt

- La survie globale des participants.
- La qualité de vie.
- Les événements indésirables graves.

#### Les critères d'intérêt secondaires

- La survie du greffon.
- Les complications biliaires ischémiques<sup>7</sup>.
- Le non-fonctionnement primaire de la greffe.
- La fonction précoce du greffon hépatique (dans les 2 mois).
- Les événements indésirables non graves.
- L'utilisation des transplantations.
- La libération de transaminases pendant la première semaine de la greffe.

Les auteurs ont eu recours à l'outil RoB 2 de Cochrane pour l'évaluation des biais et à GRADE pour l'évaluation de la qualité de la preuve (élevée à très faible).

---

<sup>7</sup> Les complications individuelles et les événements indésirables graves définis par : Classification Clavien-Dindo, grade III ou supérieur (Clavien 2009; Dindo 2004); Ligne directrice de la Conférence internationale sur l'harmonisation - Bonnes pratiques cliniques (ICH-GC).

## Inclusions et exclusions

Les essais cliniques randomisés comparant uniquement les méthodes de conservation lors d'une transplantation hépatique de donneur décédé ont été inclus dans le cas où au moins un groupe d'intervention utilisait une perfusion dynamique.

Selon les auteurs, certains essais avaient été randomisés quant au receveur uniquement, tandis que d'autres avaient randomisé le greffon hépatique lui-même en intervention ou en contrôle (en particulier les études dans lesquelles la perfusion a été amorcée à l'hôpital du donneur). Les deux types d'essais ont été acceptés.

Au total, sept essais ont été inclus; quatre comparaient HOPE à CSF et trois comparaient PNM à CSF. Aucun essai n'a utilisé la perfusion régionale normothermique (PRN). Les auteurs ont exclu 22 essais qui ne correspondaient pas aux critères d'inclusion ou qui présentaient un haut risque de biais; de plus, 11 études en cours portant sur les technologies de perfusion ont été identifiées. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas effectué d'analyse économique.

### 6.1.2 La revue systématique et méta-analyse de Liang et coll. (2023) [72]

Cette revue évalue les différentes stratégies de préservation des greffons par perfusion mécanique ou dynamique, y compris la perfusion hypothermique (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM) et la perfusion régionale normothermique (PNR) par rapport à la conservation statique au froid pour les différents types de donneurs. Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

#### Les principaux indicateurs d'intérêt

- Les sténoses biliaires non anastomotiques.
- Les complications majeures.
- Le dysfonctionnement précoce de l'allogreffe.
- La survie du patient et du greffon à un an.

#### Les indicateurs secondaires

- Le rejet cellulaire aigu.
- Le non-fonctionnement primaire du greffon.
- Le syndrome post-reperfusion.
- L'insuffisance rénale aiguë.
- Le traitement de remplacement rénal.
- La thrombose de l'artère hépatique.

**Inclusions :** études sur la transplantation hépatique chez l'adulte, incluant les études contrôlées randomisées, les études de cas témoins, ainsi que les études de cohorte prospectives et rétrospectives.

**Exclusions :** a) pour les analyses statistiques, les articles impliquant moins de 10 foies transplantés ont été exclus; b) des études utilisant plus d'une technique de perfusion (par exemple, perfusion oxygénée hypothermique [HOPE] et PNM); c) les études portant sur une transplantation multiviscérale, une transplantation hépatique-rénale simultanée ou une transplantation pédiatrique avec donneur vivant ou fractionné; d) les études pour lesquelles le groupe témoin n'avait pas recours à la CSF; e) études se chevauchant dans le même centre; f) les articles sans résultats d'intérêt; g) expérimentations animales, critiques, éditoriaux, lettres ou rapports de cas, chapitres de livres et résumés.

Les auteurs ont trouvé 39 études admissibles, dont 9 ECR et 30 études de cohorte.

**Tableau 3 – Principaux résultats et conclusions de la RS de Tingle et coll. (2023) [68]**

COMPARATEURS ET ÉTUDES INCLUSES	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET D'ÉTUDES	RÉSULTATS ET ROBUSTESSE DES PREUVES	CONCLUSIONS DES AUTEURS
<p><b>La technique HOPE vs la technique CSF :</b> Quatre essais contrôlés randomisés [68, 70, 89, 90]</p> <p><b>La technique PNM vs la technique CSF :</b> Trois essais randomisés [69-71]</p> <p>Aucun essai n'a utilisé la technique PRN.</p>	<p>Sept ECR impliquant 1024 receveurs de greffons hépatiques à partir de 1310 dons de foie (randomisés entre deux techniques).</p>	<p>Lorsque comparée, la survie des participants a été améliorée à la suite de l'utilisation de la technique HOPE (faible niveau de preuve)<sup>8</sup> ou par la PNM (niveau de preuve très faible)<sup>9</sup>.</p>	<p>Lors de la décision de transplanter un foie issu d'une mort circulatoire ou d'une mort cérébrale, HOPE fournira des résultats cliniquement supérieurs comparativement à ceux de la CSF seule.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La survie du greffon est améliorée (haut niveau de preuve).</li> <li>▪ Les événements indésirables graves sont réduits (niveau de preuve modéré).</li> <li>▪ Les complications biliaires ischémiques d'intérêt après un décès circulatoire sont réduites (haut niveau de preuve).</li> </ul> <p>Il n'est pas certain que HOPE améliore la survie globale.</p> <p>En matière de résultats cliniques d'intérêt, la PNM semble améliorer l'utilisation des greffons qui autrement seraient rejetés avec la CSF; cependant, les raisons ne sont pas claires.</p> <p>Des études complémentaires sur les critères de viabilité et l'utilisation de la PNM, ainsi que des essais comparatifs avec d'autres technologies de perfusion sont nécessaires.</p> <p>Dans le cadre d'un don après une mort circulatoire, d'autres essais sont nécessaires pour évaluer l'effet des méthodes de perfusion dynamiques extracorporelles seules ou en combinaison avec la perfusion régionale normothermique.</p>
		<p>Aucune étude n'avait rapporté les effets sur la qualité de vie.</p>	
		<p>Les essais comparant la technique HOPE et la CSF présentaient un faible risque de biais pour presque tous les résultats.</p> <p>Le risque de biais dans les essais comparant la PNM à la CSF était mitigé.</p>	
<p>DDC : don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »; DDN : don après un « diagnostic de décès neurologique »; la préservation statique au froid (CSF), la perfusion mécanique, dont la perfusion hypothermique oxygénée par machine (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM) et la perfusion régionale normothermique (PRN).</p>			

<sup>8</sup> Faible certitude des preuves due à l'imprécision quant à la déclaration des événements indésirables.

<sup>9</sup> Certaines imprécisions et certains risques de biais.

Tableau 4 – Résultats et conclusions de la RS de Liang et coll. (2023) [72]

COMPARATEURS ET ÉTUDES INCLUSES	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET D'ÉTUDES	RÉSULTATS ET ROBUSTESSE DES PREUVES	CONCLUSIONS DES AUTEURS
<p><b>Inclus</b> : 9 ECR [69-71, 73-78] et 30 études de cohortes [23, 37, 38, 79-106]</p> <p><b>La technique HOPE</b> : 9 études ont évalué les greffons DDN, 4 études ont évalué les greffons DDC et 1 étude a impliqué des greffes issues de foies DDN et DDC.</p> <p><b>Le groupe PNM</b> : 6 études ont évalué les greffons DDN, 4 études les résultats DDC, avec une seule étude portant sur le DDC, 9 études ont évalué un mélange de donneurs DDN et DDC.</p> <p><b>Le groupe PNR</b> : 7 études ont évalué des greffes DDC contrôlées et 3 études ont évalué des greffes DDN non contrôlées.</p>	<p>Au total, 6 254 receveurs d'une allogreffe hépatique ont été inclus : 3 970 CSF (groupe témoin), 608 greffons avec perfusion hypothermique, 709 avec perfusion PNM et 968 avec PNR, dont 1 122 foies provenaient d'ECR.</p>	<p><b>ECR</b> : le niveau de risque de biais était jugé faible pour toutes les études (outils RoB 2).</p> <p>Le risque de biais était de <b>niveau moyen à sérieux</b> (évaluation par l'outil ROBINS pour les études non randomisées).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>La technique HOPE</b> réduit considérablement le risque de sténose biliaire non anastomotique, les complications majeures et le dysfonctionnement précoce de l'allogreffe, tout en améliorant la survie du greffon à 1 an pour :             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tous les donneurs après la mort du tronc cérébral (DDN).</li> <li>• À la suite d'une transplantation hépatique orthotopique.</li> </ul> </li> <li>• Pour le don après décès circulatoire (DDC) ainsi que pour les donneurs à critères élargis.</li> <li>▪ <b>La PNM</b> réduit le risque de complications majeures chez les donneurs à critères élargis et n'a pas réussi à améliorer la survie chez tous les types de donneurs.</li> <li>▪ <b>La PRN</b> a réduit le risque de sténose biliaire non anastomotique, les risques de dysfonctionnement primaire ainsi que le dysfonctionnement précoce de l'allogreffe, tout en augmentant considérablement les taux de survie du greffon et des patients à un an pour des dons DDC.</li> </ul>
<p>DDC : don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »; DDN : don après un « diagnostic de décès neurologique ».</p> <p>La conservation statique au froid (CSF), la perfusion mécanique, dont la perfusion hypothermique oxygénée par machine (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM) et la perfusion régionale normothermique (PRN).</p>			

### **6.1.3 La revue systématique et méta-analyse de Parente et coll. (2023) [107]**

Le but de cette étude était de comparer l'effet de la perfusion dynamique, soit par la technique HOPE ou par perfusion normothermique (PNM), par rapport à la conservation statique au froid (CSF) uniquement, et ce, sur les résultats cliniques d'une transplantation hépatique après DDC et DDN. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

**Exclusions :** les études rétrospectives et non comparatives (lettres, avis d'experts, rapports de cas, séries de cas) ont été exclues. Les études portant sur la transplantation d'autres types de greffons, y compris les foies partiels et les transplantations combinées ou les cas pédiatriques, ont été exclues.

Une recherche systématique dans les bases de données a été menée pour identifier des essais contrôlés randomisés (ECR) comparant les résultats post-greffe après la perfusion mécanique par rapport à la conservation statique au froid. Les données d'intérêt ont été regroupées et les risques relatifs (RR) ont été calculés pour les critères de jugement pertinents. La qualité des preuves a été évaluée à l'aide des critères GRADE. Sept ECR ont été identifiées (quatre sur la perfusion hypothermique oxygénée [HOPE] et trois sur la perfusion normothermique par machine [PNM]), impliquant un total de 1 017 participants.

Les essais avec HOPE incluaient un total de 482 patients; 241 ont reçu une greffe après le traitement HOPE et 241 foies ont été conservés par CSF. La première ECR avec HOPE évaluait exclusivement les foies provenant de donneurs après mort circulatoire (DDC) [71]. Deux études HOPE incluaient uniquement les foies de donneurs à critères élargis après mort cérébrale (DDN) [73, 77] et une ECR évaluait l'effet de HOPE sur des foies DDN, dont plus de 50 % provenaient de donneurs à critères élargis. HOPE a été réalisée avec deux appareils appliquant la même technique de perfusion hypothermique à pression et à température contrôlées. Les trois ECR sur la PNM incluaient un total de 535 patients, impliquant des greffes de donneurs DDN et DDC (PNM : n = 282; comparativement à la CSF : n = 253) [69, 70, 74]. À noter que la PNM a été réalisée avec trois appareils différents

### **6.1.4 La revue systématique et méta-analyse de Mugaanyi et coll. (2023) [108]**

Cette RS visait principalement l'évaluation de la survie et du fonctionnement du greffon en comparant les résultats de la perfusion hépatique par machine, soit les techniques de PNM et HOPE, par rapport à la méthode standard de conservation au froid. L'objectif secondaire consistait à déterminer le taux et la gravité des complications postopératoires après la transplantation hépatique pour toutes les techniques. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

**Inclusions et exclusions :** les études comparant la PNM ou HOPE à la CSF ont été incluses; les études comparant la PRN, la CSF et la PNM/HOPE ont également été incluses. L'étude la plus récente a été incluse, si plusieurs études rapportaient des résultats provenant de la même source.

Les données ont été collectées, agrégées et rapportées pour la survie du greffon, la survie du patient, les complications biliaires, la durée d'hospitalisation, les complications vasculaires et la non-fonction primaire. Pour les études qui ne rapportaient pas de résultats concernant la survie, les données ont été extraites des courbes de survie de Kaplan-Meier à l'aide des méthodes décrites par Tierney et al. [109].

**L'évaluation de la qualité des études** a été effectuée suivant la liste de contrôle modifiée de Downs et Black, composée de 5 catégories (qualité des rapports, validité externe, potentiel de biais, confusion et analyse de puissance). Cette grille a été modifiée pour s'adapter à certaines études dont les échantillons étaient petits [110].

Les auteurs ont sélectionné 10 études, dont 3 ECR et 7 études de cohorte. Les études étaient de qualité moyenne; le score médian était de 20 sur 32 points (intervalle de 17 à 23 points).

**Tableau 5 – Résultats et conclusions de la RS de Parente et coll. (2023) [107]**

COMPARATEURS ET ÉTUDES INCLUSES	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET D'ÉTUDES	RÉSULTATS ET ROBUSTESSE DES PREUVES	CONCLUSIONS DES AUTEURS
<p><b>La technique HOPE vs CSF</b> : 4 études contrôlées randomisées [68, 70, 89, 90]</p> <p><b>Le groupe PNM vs CSF</b> : 3 études contrôlées randomisées BD et DDC [69-71]</p>	<p>Au total, 1 017 receveurs de greffon hépatique ont été inclus selon les critères de sélection avec des donneurs marginaux.</p>	<p><b>RCT</b> : le niveau de risque de biais était jugé faible à modéré pour toutes les études incluses.</p>	<p><b>HOPE et PNM</b> : les deux techniques étaient associées à des taux significativement plus faibles de dysfonctionnement précoce de l'allogreffe. L'approche HOPE a conduit à une réduction significative des complications majeures et de la perte de greffons.</p> <p>Les deux techniques de perfusion réduisaient « probablement » les complications biliaires globales et les sténoses non anastomotiques.</p> <p>Bien que cette étude fournisse les preuves sur le rôle de la perfusion mécanique, les résultats restent limités à un suivi d'un an après une transplantation hépatique.</p> <p>Des ECR comparatives et de vastes études de cohortes avec un suivi plus long sont nécessaires pour améliorer davantage la robustesse des données, et ainsi soutenir l'introduction des technologies de perfusion dans la pratique clinique de routine.</p>
<p>DDC : don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »; DDN : don après un « diagnostic de décès neurologique ».</p> <p>La préservation statique au froid (CSF), la perfusion mécanique, dont la perfusion hypothermique oxygénée par machine (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM) et la perfusion régionale normothermique (PRN).</p>			

**Tableau 6 – Résultats et conclusions de Mugaanyi et coll. (2022) [108]**

COMPARATEURS ET ÉTUDES INCLUSES	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET D'ÉTUDES	RÉSULTATS ET ROBUSTESSE DES PREUVES	CONCLUSIONS DES AUTEURS
<p><b>La technique HOPE vs la CSF</b> : 5 études, dont une contrôlée randomisée [37, 88, 93, 94, 111]</p> <p><b>Le groupe PNM vs le groupe CSF</b> : 5 études, dont deux contrôlées randomisées BD et DDC [12, 69, 70, 83, 112]</p>	<p>Au total, 1 104 receveurs d'allogreffe hépatique ont été inclus (504 foies perfusés par machine et 600 foies conservés au froid statique).</p> <p>Sur les 504 foies perfusés, 371 l'étaient par PNM et 133 par HOPE.</p>	<p>Les études se classent dans la fourchette moyenne pour les biais de sélection, selon la grille établie.</p> <p>Dans une étude, HOPE a été combinée avec PRN [28]. Trois études ont uniquement rapporté les taux de survie des patients sans données suffisantes pour extraire les données de survie [7, 27, 29].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>HOPE</b> : l'incidence des complications biliaires était plus faible dans le groupe HOPE versus le groupe CSF.</li> <li>La survie du greffon et du patient était significativement meilleure dans le groupe HOPE que dans le groupe CSF.</li> <li>▪ <b>PNM</b> : la survie du greffon et celle du patient n'étaient pas significativement différentes entre PNM et CSF.</li> </ul> <p><b>Conclusion des auteurs</b> : la technique HOPE et la PNM sont des solutions de rechange prometteuses à la CSF pour la préservation du foie des donneurs. Ils pourraient contribuer à combler l'écart grandissant entre la demande et la disponibilité de foies en permettant le sauvetage et la transplantation de foies marginaux.</p>
<p>DDC : don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »; DDN : don après un « diagnostic de décès neurologique ». La conservation statique au froid (CSF), la perfusion mécanique, dont la perfusion hypothermique oxygénée par machine (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM) et la perfusion régionale normothermique (PRN).</p>			

### 6.1.5 La revue systématique et méta-analyse de Maspero et coll. (2023) [43]

Pour cette RS, les auteurs ont comparé les taux de rejet par réaction cellulaire immunitaire aiguë post-transplantation (TRPT) chez les receveurs de foies traités avec des techniques de conservation dynamique par machine (OP). Les évaluations concernaient les techniques de perfusion hypothermique oxygénée (HOPE), de perfusion normothermique par machine ou de perfusion régionale normothermique par rapport à la technique de conservation statique au froid (CSF) seul. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

**Inclusions et exclusions :** des études contrôlées randomisées (ECR), des études de cohortes prospectives, des études cas-témoins, des études de cohortes rétrospectives et des séries de cas incluant des patients adultes (18 ans ou plus) ont été incluses. Les résumés de conférences ont été inclus, si les données rapportées étaient jugées suffisantes.

**Les études exclues :** 1) les articles contenant moins de 10 foies transplantés; 2) les articles dans lesquels un rejet aigu n'a pas été signalé; 3) les articles avec plus d'une technique de perfusion, par exemple HOPE et PNM séquentiels; 4) les articles sans groupe témoin, ou dans lesquels le groupe témoin n'était pas CSF; 5) les articles sur la transplantation multiorganique; et 6) les critiques, les lignes directrices, les chapitres de livres et les éditoriaux.

La qualité des preuves pour chaque étude a été évaluée à l'aide de la grille de preuve du centre Oxford – Cochrane Evidence-Based Medicine 2011<sup>10</sup>. Selon l'analyse des auteurs, l'hétérogénéité était principalement liée aux caractéristiques du greffon et des patients ainsi qu'aux modalités de perfusion. Ils rapportent aussi une hétérogénéité significative entre les protocoles de perfusion par machine. La RS a donc inclus huit études de cohortes : deux ECR, une prospective et quatre rétrospectives.

**Tableau 7 – Résultats et conclusions de Maspero et coll. (2023) [43]**

COMPARATEURS ET ÉTUDES INCLUSES	NOMBRE DE PARTICIPANTS ET D'ÉTUDES	RÉSULTATS ET ROBUSTESSE DES PREUVES	CONCLUSIONS DES AUTEURS
<p><b>La technique HOPE :</b> 6 études, dont une contrôlée randomisée [23, 71, 73, 77, 78, 106]</p> <p><b>Le groupe PNM :</b> une étude [81]</p> <p><b>Le groupe PNR :</b> une étude [113]</p>	<p>Au total, 556 receveurs d'allogreffe hépatique ont été inclus (226 foies perfusés par machine, que ce soit HOPE, PNM ou PNR) et comparés à 600 foies avec conservation statique au froid.</p>	<p>Les études étaient de qualité moyenne.</p> <p>Six études portaient sur HOPE, une sur la perfusion normothermique par machine et une sur la perfusion normothermique régionale.</p>	<p>Les techniques de conservation dynamique par machine étaient associées à une réduction des taux de rejet cellulaire immunitaire aigu post-transplantation par rapport à la CSF.</p> <p><b>HOPE :</b> l'effet est resté significatif en considérant cette technique seule lors d'une analyse en sous-groupe incluant uniquement les greffons issus de dons après mort cardiaque.</p> <p><b>Conclusion :</b> les techniques dynamiques par machine sont associées à une réduction du RAPT par rapport à la CSF.</p>
<p>DDC : don après un « diagnostic de décès cardiocirculatoire »; DDN : don après un « diagnostic de décès neurologique ».</p> <p>La conservation statique au froid (CSF), la perfusion mécanique, dont la perfusion hypothermique oxygénée par machine (HOPE), la perfusion normothermique par machine (PNM) et la perfusion régionale normothermique (PRN). Rejet cellulaire immunitaire aigu post-transplantation (RAPT).</p>			

<sup>10</sup> OCEBM Levels of Evidence—Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford. 2022. Accessed July 10, 2022. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml>.

## 7 L'AVIS DES SOCIÉTÉS SAVANTES

### 7.1 Les recommandations de NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Royaume-Uni (2019, 2021) [114]

L'OrganOx metra (OrganOx Ltd) est un dispositif de perfusion d'organes normothermique transportable et entièrement automatisé (voir l'annexe 3). Le foie est placé dans un environnement stérile et perfusé en continu avec du sang oxygéné, des médicaments et des nutriments à température corporelle pour imiter la physiologie humaine normale, jusqu'à 24 heures avant la transplantation. Le foie est donc fonctionnel, ce qui permet une évaluation et des décisions fondées sur des preuves quant à la transplantation. Il existe plusieurs autres dispositifs de préservation, notamment le Liver Assist Organ Perfusion System (capable de perfusion hypothermique et normothermique) et le Organ Care System Liver de TransMedics (impliquant une perfusion normothermique).

#### 7.1.1 *Recommandations initiales de l'organisation en 2019* *[www.nice.org.uk/guidance/mib275](http://www.nice.org.uk/guidance/mib275)*

- Les données probantes sur la perfusion par machine ex situ pour la conservation extracorporelle des foies en vue de la transplantation ne soulèvent aucune préoccupation majeure en matière de sécurité. Cependant, le nombre de preuves concernant son efficacité est actuellement limité. Par conséquent, cette procédure ne doit être utilisée qu'avec des dispositions spéciales en matière de gouvernance clinique, de consentement et d'audit ou de recherche.
- Des recherches plus approfondies devraient indiquer la méthode exacte de perfusion utilisée (telle que l'hypothermie ou la normothermie), pour la survie des greffons et l'utilisation de greffons marginaux.

#### 7.1.2 *Recommandations à la suite de la mise à jour de l'avis sur la technologie OrganOx metra for liver transplant, 2021<sup>11</sup>*

Les principaux éléments de preuve pour ce dispositif sont résumés à partir de 6 études, dont 1 essai randomisé et 5 essais cliniques non randomisés, portant sur un total de 483 foies. Une évaluation économique a également été relevée. Ces données démontrent que le OrganOx metra peut contribuer à augmenter avec succès le nombre de donneurs de foies pour la transplantation par rapport à la conservation statique au froid (CSF).

**Évaluation globale des preuves :** les données probantes sur la technologie sont de qualité méthodologique modérée.

Toutes les études cliniques suggèrent que le dispositif pourrait contribuer à augmenter le nombre de foies pouvant être transplantés avec succès. Des données probantes supplémentaires sont nécessaires pour soutenir la base de données, notamment celles liées à l'utilisation d'organes à haut risque, à la randomisation au moment du don d'organes et au suivi approprié à long terme.

Aucune étude n'a démontré les avantages de l'OrganOx metra par rapport à d'autres appareils de perfusion.

#### 7.1.3 *Conclusions de l'agence*

- Les principales incertitudes entourant les données probantes résident dans le fait que la taille des échantillons des études publiées est petite, donc les données ne peuvent être comparées à celles sur les autres dispositifs.
- Un avis de sécurité sur le terrain a été émis pour cet appareil en mai 2021. Il concernait un défaut de conception, qui a depuis été corrigé.

---

<sup>11</sup> [www.nice.org.uk/guidance/mib275](http://www.nice.org.uk/guidance/mib275).

- Le coût de l'OrganOx metra est de 30 000 £ (53 170 \$ CA) par appareil et par an en location (hors TVA). Les coûts supplémentaires incluent l'utilisation d'ensembles jetables (6 000 £ par ensemble = 10 634 \$ CA), le personnel (500 £ = 886 \$ CA) ainsi que les médicaments et les solutions utilisés pendant l'intervention (1 210 £ = 2 144 \$ CA). Selon la société, 9 appareils metra suffiraient pour effectuer le nombre actuel de greffes à l'échelle nationale.

## 7.2 Avis d'évaluation des technologies (Italie, 2022) [115]

Une évaluation des technologies de santé dans le milieu hospitalier italien a été réalisée relativement aux différentes techniques de perfusion mécanique utilisées pour la transplantation hépatique chez l'adulte en comparaison à la conservation standard au froid (CSF).

L'analyse prend en compte les pratiques hospitalières en cours et se base sur le système de santé national ainsi que sur la politique de remboursement en vigueur. Une revue systématique de la littérature sur la perfusion mécanique a été réalisée en explorant les bases de données Pubmed, CINAHL, Scopus, Embase et Cochrane. La littérature a été analysée dans le but de fournir des informations sur 6 dimensions et 19 éléments du cadre d'évaluation des technologies de la santé en milieu hospitalier dérivé d'études antérieures (voir le tableau 8).

**Tableau 8 - Les dimensions de la HB-HTA étudiées [115]**

ÉLÉMENT	DIMENSION
<b>Clinique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sécurité et risques</li> <li>▪ Efficacité et efficience</li> <li>▪ Taux de mortalité et de survie</li> <li>▪ Population à traiter (donneurs, receveurs)</li> <li>▪ Incidence et prévalence de la maladie</li> </ul>
<b>Économique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Coûts</li> <li>▪ Rentabilité, rapport coût-utilité, rapport coût-occasion</li> <li>▪ Ressources</li> </ul>
<b>Éthique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acceptation et confort du patient</li> <li>▪ Accès à la nouvelle HT</li> <li>▪ Équité</li> <li>▪ Préjudice potentiel pour le patient</li> </ul>
<b>Social</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Qualité de vie des patients</li> <li>▪ Douleur ou inconfort</li> <li>▪ Temps passé à l'hôpital et fardeau des patients</li> </ul>
<b>Organisationnel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Formation</li> <li>▪ Disponibilité et emplacement de l'équipement</li> <li>▪ Contraintes liées aux ressources</li> </ul>
<b>Facteurs humains</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acceptation et acceptabilité</li> <li>▪ Convivialité et facilité d'utilisation</li> </ul>
<b>HTA : évaluation des technologies de la santé</b>	

L'évaluation confirme que l'utilisation de la perfusion par machine est sûre et associée à une amélioration fréquente de la survie du greffon et des receveurs de greffes DDCD et DDN, avec une réduction des complications majeures.

- **Cliniques** : la recherche bibliographique a permis de trouver 705 références, dont 47 (6,7 %) ont été retenues. La majeure partie des études traitaient des organes de donneurs DDC et DDN. L'analyse des données a permis de constater que l'utilisation de la perfusion mécanique présentait des avantages par rapport à la CSF, se traduisant par une réduction du risque allant de 10 à 50 % pour ce qui est du dysfonctionnement précoce de l'allogreffe (par exemple, un rejet de la greffe, une hémorragie nécessitant une transfusion sanguine, des complications biliaires, une infection ou encore un dysfonctionnement des reins), par une réduction de 7 à 15 % des lésions de reperfusion ischémique, par une réduction de 7 % à 50 % des complications biliaires ischémiques, par une survie du greffon et du patient à un an comparable ou améliorée, et par un taux d'abandon de greffon jusqu'à 50 % inférieur. À noter que l'hospitalisation n'était pas plus longue et que les pannes techniques étaient mineures.
- **Coûts-utilité** : les informations sur les coûts de la perfusion mécanique sont limitées. L'analyse coût-efficacité nécessite des données sur la durée de vie du patient transplanté. Selon les auteurs, la technologie n'est pas neutre sur le plan économique et devrait augmenter les coûts de la transplantation hépatique en milieu hospitalier. De plus, les avancées technologiques à venir devraient augmenter les coûts des futurs dispositifs et des technologies auxiliaires (c'est-à-dire le reconditionnement de greffe facilité par PM) qui sont actuellement explorées dans le monde entier. Du point de vue hospitalier, il existe des preuves en ce qui concerne les avantages cliniques de cette nouvelle technologie, mais des stratégies visant à contrebalancer les coûts accrus de la transplantation hépatique sont nécessaires rapidement.
- **D'autres études** devraient se concentrer sur les questions éthiques, sociales et organisationnelles liées à la perfusion mécanique.

## 8 ANALYSE COÛT-EFFICACITÉ

### 8.1 Avis de l'ACTMIS

**Analyse coût-utilité de la perfusion normothermique par machine (PNM) comparativement à la conservation statique au froid (CSF) dans le cadre d'une transplantation hépatique en milieu canadien, Webb et coll. (2022) [116]**

#### *Objectif*

Estimer la rentabilité d'un programme de transplantation hépatique ayant recours à la perfusion normothermique par machine (PNM) conjointement à la conservation statique au froid (CSF) par rapport à la CSF seule (comparateur standard). L'évaluation économique est basée sur l'utilisation de la machine OrganOx (pour la PNM).

Le coût de la machine OrganOx a été exploré dans deux études, soit une dans un contexte canadien et l'autre dans le système de santé britannique, incluant le calcul du coût par cycle de vie de l'appareil OrganOx du point de vue du payeur public de soins de santé. Ces études rapportent un coût allant de 15 358 \$ à 16 720 \$ en 2021 [117, 118]. Il est cependant essentiel de considérer cette dépense dans un ensemble de contextes et de processus de transplantation hépatique, en y incluant les estimations des résultats cliniques et des impacts sur la qualité de vie (utilité) liée à la santé des patients. Il s'avère donc important d'évaluer la rentabilité de l'ajout de l'appareil OrganOx à un programme de transplantation, plutôt que de l'appareil OrganOx seul (voir la description de l'appareil à l'annexe 3), puis de comparer des stratégies pratiques de prestation de soins de transplantation hépatique en utilisant des preuves du milieu réel dans un centre de transplantation, fournissant ainsi une compréhension plus réaliste des coûts de mise en œuvre de cette technologie.

#### *Analyses statistiques*

Les probabilités de transition (permutation) ont été calculées à partir des données recueillies dans le cadre du programme de transplantation hépatique de l'Alberta. Ces données étaient complétées par celles relevées dans la littérature et évaluées de manière critique. Les probabilités de transition pour la transplantation, le maintien sur la liste d'attente et le décès sur la liste d'attente ont été calculées à partir de 2016. Les valeurs d'utilité pour

la santé utilisées étaient basées sur les scores européens de qualité de vie à 5 dimensions (EQ-5D) de Ratcliffe et al., tels que publiés dans le CUA de la machine OrganOx au Royaume-Uni [119].

Les probabilités de survie et de décès après transplantation ont été déduites de l'étude randomisée de Nasralla et al. [70]. Les probabilités de survie et de décès au-delà d'un an ont été dérivées des données de survie à cinq ans pour une transplantation hépatique tirées de la base de données de l'ICIS (Institut canadien d'information sur la santé).

Le modèle de Markov a comparé les stratégies (PNM vs contrôle) utilisant des cycles d'un an sur un horizon temporel de cinq ans du point de vue du payeur public de soins de santé. Il prend en considération les greffes supplémentaires réalisées par PNM, avec une estimation prudente de 15 greffes supplémentaires à l'aide de cette technologie pour l'hôpital de l'Université de l'Alberta.

L'hypothèse de départ est que la survie initiale et à long terme était la même pour les transplantations avec des greffons conservés avec la PNM et la CSF, et ce, sur la base d'études cliniques ne démontrant aucune différence statistiquement significative dans la survie des greffons et des patients<sup>12</sup>.

### **Résultats**

Coûts : l'admission à la transplantation et le décès après la transplantation présentent des coûts qui varient selon les stratégies. Le coût de la transplantation avec la PNM était de 118 563 \$, contre 93 762 \$ avec la CSF. Le coût plus élevé pour la PNM provenait principalement de l'opérationnalisation de celle-ci, incluant les coûts supplémentaires liés à une admission légèrement plus longue en soins intensifs.

Le coût du décès après transplantation était de 324 631 \$ avec la PNM et de 119 144 \$ avec la CSF. Le coût plus élevé pour la PNM provenait d'une admission plus longue en soins intensifs, avec frais d'intubation et de dialyse pour un patient. Les deux patients décédés après la transplantation avec la PNM étaient aux soins intensifs au moment de la transplantation.

### **Le rapport coût-efficacité**

L'analyse selon les scénarios de probabilité démontre que la stratégie de PNM était rentable par rapport à la stratégie contrôle. Le coût moyen de la PNM était de 456 455 \$ US (2021), et celui du contrôle, de 519 222 \$ US. De plus, la stratégie de PNM a entraîné des gains supplémentaires en années de vie ajustées selon la qualité (QALY) sur 5 ans par rapport au contrôle, avec 3,48 contre 3,17, respectivement. Le nombre plus élevé de QALY accumulées provient des foies supplémentaires transplantés à partir de la machine OrganOx, ce qui conduit à une diminution du nombre de décès de patients sur une liste d'attente et du nombre de patients en attente de transplantation (selon le modèle utilisé).

En effet, l'un des objectifs de cette technologie est de contribuer à combler l'écart entre l'offre et la demande actuelle dans le domaine de la transplantation hépatique. Comme le montre l'analyse de sensibilité unidirectionnelle, la stratégie reste rentable, quelle que soit la probabilité de transition pour la PNM. De plus, les résultats globaux sont inchangés dans l'analyse des scénarios. La PNM s'est avérée rentable dans 63 % des itérations, à un seuil de volonté de payer de 40 941 \$.

---

<sup>12</sup> — University of Alberta. Normothermic liver preservation trial. 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03089840?cond=Normothermic+Liver+Preservation+Trial&rank=1>. Accessed 5 Sep 2019.

— Alberta Health. Alberta health hospital reciprocal claims guide. Government of Alberta. 2019.

— Alberta Health Services. Organ, tissue and eye donation. 2020. <https://www.albertahealthservices.ca/services/Page13174.aspx>. Accessed 18 Sep 2020.

— Alberta Medical Association. Fee navigator. 2019. <https://www.albertadoctors.org/fee-navigator>. Accessed 30 Aug 2019.

Les auteurs concluent que l'ajout de la PNM à un programme de transplantation hépatique entraîne des gains de QALY plus importants et est rentable du point de vue du payeur public de soins de santé.

Les vies supplémentaires sauvées grâce à l'utilisation de l'appareil OrganOx entraînent une diminution de la mortalité des patients sur une liste d'attente et du nombre de patients en attente de greffe, ce qui contribue à remédier à l'inadéquation actuelle entre l'offre et la demande.

### ***Considérations supplémentaires***

Puisque la plupart des transplantations hépatiques ont lieu de nuit, l'ajout de la PNM peut faire passer les transplantations de jour, ce qui entraînera probablement des répercussions sur les coûts et la qualité de vie de l'équipe du bloc opératoire. Ce groupe d'auteurs a démontré que le passage des transplantations de la nuit au jour permettrait d'économiser jusqu'à 1 939 \$ par nuit sur les salaires majorés du personnel [117, 118]. De plus, il a été démontré que l'équilibre entre vie professionnelle et vie privée, le travail de nuit et le nombre d'heures travaillées par semaine sont des facteurs qui influencent l'épuisement professionnel. En outre, le travail de nuit a un effet sur les coûts des soins de santé, augmente les erreurs médicales, réduit la productivité des médecins et augmente le taux de rotation.

Les données du Centre hospitalier de l'Université de Montréal seront présentées dans un document qui fera suite au présent rapport.

## **9 DISCUSSION**

Les systèmes de santé publique doivent continuellement conjuguer avec les progrès techniques et les innovations de précision afin d'améliorer l'état de santé et de prolonger l'espérance et la qualité de vie des populations. Ils doivent aussi gérer des décisions concernant les dépenses dans le contexte de rareté des ressources et des financements de plus en plus exigeants.

C'est dans ce contexte que la présente analyse vise à faire le point et à éclairer les décideurs sur la pertinence de l'utilisation de technologies dans le cadre de l'optimisation des critères de sélection, de conservation et d'optimisation des greffes hépatiques, alors que les dons d'organes ne suffisent pas à la demande. En effet, dans le but d'augmenter le bassin de donateurs potentiellement admissibles, on a de plus en plus recours aux greffes à critères élargis, qui pourraient avoir un effet direct sur le nombre de patients sur les listes d'attente et, par conséquent, sur la mortalité liée à l'attente d'une greffe du foie.

Lors de l'analyse des données probantes, on a relevé un nombre important d'études et de revues systématiques traitant des techniques de PM (perfusion par machine), celles-ci variant considérablement en qualité. En effet, certaines RS et méta-analyses non traitées dans le présent rapport incluaient à la fois des essais cliniques randomisés et des études de cohorte rétrospectives [120-125].

Nous avons donc choisi de nous baser principalement sur les résultats de RS impliquant des ECR en raison de leur niveau de preuve supérieur, soit les quatre études contrôlées randomisées comparant HOPE (perfusion hypothermique) à la CSF [71, 73, 77, 78] ainsi que les trois essais randomisés comparant la PNM à la CSF [69-71]. À noter que nous n'avons relevé aucune étude randomisée contrôlée comparant la CSF à la PNR. Un tableau compilant les détails des études est présenté à l'annexe 7.

Dans toutes les revues systématiques relevées, les essais comparant HOPE à la CSF montrent de meilleurs résultats cliniques pour les patients et les prestataires de soins de santé. En effet, comparée à la CSF conventionnelle, HOPE a amélioré la survie des greffes (niveau de preuve élevé), a réduit les événements indésirables graves dans la transplantation hépatique DDN à critères élargis (niveau de preuve modéré) et a réduit significativement la cholangiopathie ischémique chez les receveurs de foies DDC (niveau de preuve élevé). Cette déduction a été partagée par plusieurs auteurs de RS, ce qui nous pousse à affirmer que, lors de la prise de décision de transplanter un foie à la suite d'une mort circulatoire ou d'une mort cérébrale, HOPE fournira des résultats cliniquement supérieurs comparativement à ceux de la CSF seule [43, 68, 72, 107, 108].

La majorité des essais randomisés comparant la PNM à la CSF n'ont montré aucune amélioration sur le plan des trois résultats importants, soit la survie, les événements indésirables graves ainsi que la cholangiopathie ischémique. Cependant, lorsque des études de cohorte étaient incluses, certains auteurs rapportent que la PNM réduit le risque de complications majeures chez les donneurs à critères élargis, mais n'a pas réussi à améliorer la survie chez tous les types de donneurs [43, 72, 107, 108]. Cependant, dans une étude datant de 2020, la PNM a permis d'élargir le bassin d'organes disponibles<sup>13</sup>.

En raison du manque d'essais cliniques randomisés, la comparaison entre HOPE et la PNM avec la perfusion régionale normothermique est incertaine.

À noter que, pour ce qui est des taux de rejet de greffons, l'étude randomisée de Nasralla (2018) publiée dans la revue *Nature* [70] a montré un taux de rejet d'organes inférieur de 50 % à la suite de l'utilisation de la PNM. Cette amélioration peut être due à l'augmentation du temps de conservation, à la capacité d'évaluer la viabilité ou à d'autres facteurs. Par exemple, HOPE a été utilisée pour réanimer et optimiser les foies avant la PNM pour l'évaluation de la viabilité dans l'une des études [126-128]. Dans ce contexte, le foie est réchauffé lentement de l'hypothermie à la normothermie, une technique appelée « réchauffement oxygéné contrôlé » qui a permis de sauver des foies autrement jugés non transplantables, avec d'excellents résultats de transplantation dans un seul essai clinique prospectif [129].

Nous n'avons identifié aucun ECR traitant de la perfusion régionale normothermique. Toutefois, des études de cohortes antérieures ont laissé supposer une amélioration de la survie du greffon hépatique et une réduction de la cholangiopathie ischémique par rapport au prélèvement d'organes standard et à la CSF [130, 131]. De plus, comme rapporté dans la RS Cochrane, certains auteurs soulignent que les résultats positifs des études de cohorte rendraient un essai randomisé contraire à l'éthique [104, 130, 131].

### Le rapport coût-efficacité

Les deux évaluations économiques de la perfusion par machine relevées traitaient de l'appareil OrganOx pour la perfusion normothermique. Une des deux études comparait cette technique à la CSF et avait été financée par OrganOx (Royaume-Uni) [118]. Celle-ci démontre que la conservation dynamique est liée à un gain en QALY (années de vie ajustées selon la qualité) et présentait une probabilité de 99 % d'être rentable à un seuil de volonté de payer (CAP) de 20 000 £ pour la durée de vie en 2018. Selon les auteurs, il serait plus intéressant d'évaluer la rentabilité de l'ajout de l'appareil OrganOx à un programme de transplantation plutôt que de l'appareil OrganOx seul, ce qui permettrait de comparer des stratégies de transplantation hépatique en utilisant des preuves du milieu réel dans un modèle plus près de l'utilisation sur le terrain en centre de transplantation, fournissant ainsi une compréhension plus réaliste des coûts et de la mise en œuvre de cette technologie.

La deuxième évaluation de l'appareil de PNM avec le dispositif OrganOx a été réalisée par ACMTS dans le contexte canadien. Cette évaluation démontre que la stratégie de PNM induit des gains supplémentaires en QALY sur 5 ans par rapport au groupe contrôle, et s'est avérée rentable dans 63 % des cas à un seuil de volonté de payer de 40 941 \$. L'ajout de la PNM à un programme de transplantation hépatique entraîne des gains de QALY plus importants et est rentable du point de vue du payeur public de soins de santé. De plus, les vies supplémentaires sauvées grâce à l'utilisation de l'appareil OrganOx diminuent la mortalité des patients sur une liste d'attente et le nombre de patients en attente de greffe : cela contribue à réduire l'écart actuel entre l'offre et la demande.

Pour ce qui est de l'utilisation de HOPE (perfusion hypothermique), des ECR démontrent une réduction des complications post-transplantation, une plus faible réadmission et moins d'interventions biliaires [71, 78]. Or, les répercussions des complications sur les coûts des interventions chirurgicales majeures ont déjà été étudiées, exposant à quel point les différents degrés de complications contribuent à augmenter les coûts. Par exemple, une seule complication de grade 1 entraîne un coût supplémentaire de 2 793 \$, et une complication de grade 4

---

<sup>13</sup> Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Clarke G, Boteon YL, Barton D, Neil DAH, Isaac JR, Roberts KJ, Abradelo M, Schlegel A, Dasari BVM, Ferguson JW, Cilliers H, Morris C, Friend PJ, Yap C, Afford SC, Perera MTPR, Mirza DF. Liver Transpl. 2024 Jan 1;30(1):30-45. PMID: 38109282 Clinical Trial.

ajoute des coûts de 130 000 \$<sup>14</sup>. De plus, il a été démontré que les complications biliaires nécessitent des interventions avec des coûts annuels de Medicare aux États-Unis de 39 710 \$ US<sup>15</sup> (53 582 \$ CA).

À noter que les techniques hypothermiques (HOPE) sont généralement moins coûteuses en raison de leur simplicité inhérente, tant au niveau du circuit que des constituants ou du perfusat [132]. De plus, les techniques hypothermiques ne nécessitent généralement pas de produits sanguins, ce qui soulage la pression sur les services de don de sang et contribue à prévenir certains problèmes logistiques.

Nous tenons aussi à souligner, comme soulevé dans l'analyse de l'ACMTS, que les cas de référence pour une évaluation économique n'incluent pas les coûts sociétaux. Ces derniers sont probablement substantiels et, si cette analyse était menée dans cette perspective, elle montrerait probablement que la stratégie de PNM est encore plus économique. Le coût sociétal est large et comprend, sans s'y limiter, les coûts associés aux déplacements et à l'hébergement, à la perte d'emploi ou à la baisse de productivité au travail pour les patients et les soignants, et au remplacement ou à la formation d'un nouvel employé.

## 10 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Dans la perspective d'augmenter le bassin de donneurs et de réduire la mortalité et les coûts liés au nombre de patients sur la liste d'attente pour une greffe hépatique, notre analyse soutient que l'utilisation de la perfusion par machine, soit par HOPE ou par PNM, est sûre et associée à une meilleure viabilité des greffons, principalement dits à critères élargis.

Lors de la prise de décision de transplanter un foie après un décès circulatoire ou un foie à critères élargis après un décès du tronc cérébral, la perfusion hypothermique oxygénée (HOPE) présente des résultats cliniquement supérieurs à la conservation standard au froid (CSF). La survie des greffons étant améliorée, les événements indésirables graves sont réduits, tout comme les complications biliaires ischémiques.

Parallèlement, il n'existe aucune preuve solide que la perfusion normothermique (PNM) présente les mêmes avantages en matière de résultats cliniquement significatifs. Elle semble cependant améliorer l'utilisation des greffons comparativement à la CSF. D'autres études sont requises pour en déterminer la cause, mais cette technologie permet de tester *ex vivo* la fonction hépatique de greffons marginaux, et donc probablement d'accepter des greffons viables qui auraient été rejetés autrement sur la base de critères cliniques seuls.

Cela nous porte à affirmer que ces techniques doivent encore être étudiées dans le cadre d'essais cliniques randomisés, bien que la sélection d'un groupe témoin dans un tel essai soit difficile, car la technique est principalement utilisée pour les foies qui sont autrement refusés pour une transplantation. De plus, des questions sont toujours en cours de discussion afin de savoir quel type de perfusion par machine permettra d'obtenir les meilleurs résultats, quel liquide est préférable, à quel moment, et à partir de quand l'oxygène doit être ajouté (voir l'annexe 2).

De plus, et comme l'ont montré les analyses de coût-efficacité, ces technologies ne sont pas économiquement neutres et devraient augmenter les coûts de la transplantation hépatique. Il semble que leur introduction doit être faite sous certaines conditions, et de façon complémentaire aux pratiques actuellement en vigueur dans notre centre hospitalier.

Il serait aussi important de tenir un registre à cet effet, non seulement pour la comparaison des résultats cliniques, mais aussi pour les dépenses totales de perfusion par machine, comprenant les coûts directs (dispositif de perfusion jetable, composants de perfusion et équipement de point de service) et indirects (frais de personnel et d'établissement et amortissement du dispositif de perfusion). En considérant les conséquences sur

---

<sup>14</sup> Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S, et al. The impact of complications on costs of major surgical procedures: a cost analysis of 1200 patients. *Ann Surg.* 2011;254:907-913.

<sup>15</sup> Manay P, Seth A, Jackson K, et al. Biliary complications after liver transplantation in the United States: changing trends and economic implications. *Transplantation.* 2023;107:e127-e138.

la survie du greffon, l'élargissement du bassin de donneurs potentiels, la réduction des effets indésirables graves et du nombre de patients sur les listes d'attente, la PM devrait être rentable par rapport aux meilleures pratiques de soins, mais les analyses coût-efficacité et coût-utilité nécessitent la mise en œuvre d'études de puissance appropriées sur les receveurs de greffe à long terme.

## 11 RÉFÉRENCES

1. Bodzin, A.S. and T.B. Baker, Liver Transplantation Today: Where We Are Now and Where We Are Going. *Liver Transplantation*, 2018. 24(10): p. 1470-1475.
2. Hughes, C.B. and A. Humar, Liver transplantation: current and future. *Abdominal Radiology*, 2021. 46(1): p. 2-8.
3. Black, C.K., et al., Solid organ transplantation in the 21(st) century. *Ann Transl Med*, 2018. 6(20): p. 409.
4. Bogensperger, C., et al., Dealing With Liver Transplantation during Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Normothermic Machine Perfusion Enables for Donor, Organ, and Recipient Assessment: A Case Report. *Transplantation Proceedings*, 2020. 52(9): p. 2707-2710.
5. Quandahl, R., et al., 2022 Clinical Updates in Liver Transplantation. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*, 2023. 37(7): p. 1284-1291.
6. Department of Health and Human Services, H.R.a.S.A., Healthcare (2018). Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 2007-2018. Rockville, MD.
7. Aziz, H., P. Nayak, and D.C. Mulligan, Current Status of Liver Transplantation in North America. *Surgical Clinics of North America*, 2024. 104(1): p. 1-9.
8. Information., C.I.f.H., e-Statistics Report on Transplant, Waiting List and Donor Statistics, 2019. Ottawa, ON: Canadian Institute for Health Information; 2020.
9. e-Statistics, C.I.f.H.I., Report on Transplant, Waiting List and Donor, Statistics, 2018. Ottawa, ON: Canadian Institute for Health Information; 2019.
10. Sonya Norris. [https://lop.parl.ca/sites/PublicWebsite/default/fr\\_CA/ResearchPublications/202028E#a3-6](https://lop.parl.ca/sites/PublicWebsite/default/fr_CA/ResearchPublications/202028E#a3-6). 2020.
11. Yoon, P.D., et al., Outcomes of Adult Liver Retransplantation: A Canadian National Database Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2022. 2022: p. 9932631.
12. Bral, M., et al., Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *American Journal of Transplantation*, 2017. 17(4): p. 1071-1080.
13. Kwong, A.J., et al., Center Variation in Intention-to-Treat Survival Among Patients Listed for Liver Transplant. *Liver Transpl*, 2020. 26(12): p. 1582-1593.
14. Nolasco, L., et al., Abdominal Organ Transplantation: Noteworthy Literature in 2022. *Seminars in Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*, 2023. 27(2): p. 97-113.
15. Nebrig, M., P. Neuhaus, and A. Pascher, Advances in the management of the explanted donor liver. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2014. 11(8): p. 489-96.
16. Zhang, Z., et al., Association of Perfusion Characteristics and Posttransplant Liver Function in Ischemia-Free Liver Transplantation. *Liver Transplantation*, 2020. 26(11): p. 1441-1454.
17. Rademacher, S., et al., Current State and Future Possibilities in Liver Transplantation. *Surgical Technology International*, 2021. 39: p. 128-134.

18. Kubal, C., et al., Donation after circulatory death liver transplantation: What are the limits for an acceptable DCD graft? *International Journal Of Surgery*, 2020. 82S: p. 36-43.
19. Dutkowski, P., et al., Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*, 2015. 148(2): p. 307-23.
20. Toniutto, P., et al., Current challenges and future directions for liver transplantation. *Liver International*, 2017. 37(3): p. 317-327.
21. Gazia, C., et al., Current Strategies to Minimize Ischemia-Reperfusion Injury in Liver Transplantation: A Systematic Review. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2021. 16(4): p. 372-380.
22. van Leeuwen, O.B., et al., Donor hepatectomy time influences ischemia-reperfusion injury of the biliary tree in donation after circulatory death liver transplantation. *Surgery*, 2020. 168(1): p. 160-166.
23. Patrono, D., et al., Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Scientific Reports*, 2019. 9(1): p. 9337.
24. Chagas, A.L., et al., Impact of Brazilian expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a multicenter study. *Ann Hepatol*, 2021. 22: p. 100294.
25. Liang, H.R., et al., Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: outcome of expanded criteria in tumor size. *BMC Surg*, 2021. 21(1): p. 401.
26. Saidi, R.F., Utilization of expanded criteria donors in liver transplantation. *Int J Organ Transplant Med*, 2013. 4(2): p. 46-59.
27. Shimamura, T., et al., Expanded living-donor liver transplantation criteria for patients with hepatocellular carcinoma based on the Japanese nationwide survey: the 5-5-500 rule - a retrospective study. *Transpl Int*, 2019. 32(4): p. 356-368.
28. Shinkawa, H., et al., Prognostic value of expanded liver transplantation criteria-the 5-5-500 rule-in patients with hepatic resection for intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2020. 27(10): p. 682-689.
29. Laing, R.W., et al., The Delivery of Multipotent Adult Progenitor Cells to Extended Criteria Human Donor Livers Using Normothermic Machine Perfusion. *Frontiers in Immunology*, 2020. 11: p. 1226.
30. Nemes, B., et al., Extended criteria donors in liver transplantation Part I: reviewing the impact of determining factors. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 2016. 10(7): p. 827-39.
31. Nemes, B., et al., Extended-criteria donors in liver transplantation Part II: reviewing the impact of extended-criteria donors on the complications and outcomes of liver transplantation. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 2016. 10(7): p. 841-59.
32. Laing, R.W., H. Mergental, and D.F. Mirza, Normothermic ex-situ liver preservation: the new gold standard. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2017. 22(3): p. 274-280.
33. Della Guardia, B., et al., Current and future perspectives on acute-on-chronic liver failure: Challenges of transplantation, machine perfusion, and beyond. *World Journal of Gastroenterology*, 2022. 28(48): p. 6922-6934.
34. Karimian, N., A.C. Westerkamp, and R.J. Porte, Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2014. 19(3): p. 209-16.
35. Nwaduru, C., et al., Assessing Liver Viability: Insights From Mitochondrial Bioenergetics in Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation Proceedings*, 2024. 56(1): p. 228-235.
36. Muller, X., et al., A Single Preservation Solution for Static Cold Storage and Hypothermic Oxygenated Perfusion of Marginal Liver Grafts: A Preclinical Study. *Transplantation*, 2024. 108(1): p. 175-183.

37. Dutkowski, P., 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(5): p. 764-70; discussion 770-1.
38. Fodor, M., et al., Static cold storage compared with normothermic machine perfusion of the liver and effect on ischaemic-type biliary lesions after transplantation: a propensity score-matched study. *British Journal of Surgery*, 2021. 108(9): p. 1082-1089.
39. Abbas, S.H., C.D.L. Ceresa, and J.M. Pollok, Steatotic Donor Transplant Livers: Preservation Strategies to Mitigate against Ischaemia-Reperfusion Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024. 25(9): p. 24.
40. DeMaria, S., Jr., et al., Prediction, prevention, and treatment of post reperfusion syndrome in adult orthotopic liver transplant patients. *Clin Transplant*, 2023. 37 (6) : p. e15014.
41. Knijff, L.W.D., C. van Kooten, and R.J. Ploeg, The Effect of Hypothermic Machine Perfusion to Ameliorate Ischemia-Reperfusion Injury in Donor Organs. *Front Immunol*, 2022. 13: p. 848352.
42. Karangwa, S.A., et al., Production of Physiologically Relevant Quantities of Hemostatic Proteins During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Livers. *Liver Transplantation*, 2018. 24(9): p. 1298-1302.
43. Maspero, M., et al., Acute rejection after liver transplantation with machine perfusion versus static cold storage: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 2023. 78(3): p. 835-846.
44. Westerkamp, A.C., et al., Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion After Static Cold Storage Improves Hepatobiliary Function of Extended Criteria Donor Livers. *Transplantation*, 2016. 100(4): p. 825-35.
45. Tchilikidi, K.Y., Liver graft preservation methods during cold ischemia phase and normothermic machine perfusion. *World J Gastrointest Surg*, 2019. 11(3): p. 126-142.
46. Blondeel, J., D. Monbaliu, and N. Gilbo, Dynamic liver preservation: Are we still missing pieces of the puzzle? *Artificial Organs*, 2023. 47(2): p. 248-259.
47. Ferrigno, A., et al., Liver Graft Susceptibility during Static Cold Storage and Dynamic Machine Perfusion: DCD versus Fatty Livers. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017. 19(1): p. 31.
48. Lascaris, B., V.E. de Meijer, and R.J. Porte, Normothermic liver machine perfusion as a dynamic platform for regenerative purposes: What does the future have in store for us? *Journal of Hepatology*, 2022. 77(3): p. 825-836.
49. Steinberg, I., et al., Viability assessment of livers donated after circulatory determination of death during normothermic regional perfusion. *Artificial Organs*, 2023. 47(10): p. 1592-1603.
50. Patrono, D., et al., Viability assessment and transplantation of fatty liver grafts using end-ischemic normothermic machine perfusion. *Liver Transplantation*, 2023. 29(5): p. 508-520.
51. Shamaa, T.M., et al., The use of normothermic liver preservation in combined liver and lung transplantation: A single-center experience. *American Journal of Transplantation*, 2022. 22(9): p. 2261-2264.
52. Athanasopoulos, P.G., et al., Successful Outflow Reconstruction to Salvage Traumatic Hepatic Vein-Caval Avulsion of a Normothermic Machine Ex-Situ Perfused Liver Graft: Case Report and Management of Organ Pool Challenges. *Medicine*, 2016. 95(15): p. e3119.
53. Dixon, W., et al., Real-world implementation of normothermic machine perfusion: A detailed analysis of intraoperative and early postoperative impact. *Clinical Transplantation*, 2023. 37(10): p. e15049.
54. Amin, A., G. Panayotova, and J.V. Guarrera, Hypothermic machine perfusion for liver graft preservation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 2022. 27(2): p. 98-105.

55. Karangwa, S., et al., Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *International Journal Of Surgery*, 2020. 82S: p. 44-51.
56. van Rijn, R., et al., Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transplantation*, 2018. 24(5): p. 655-664.
57. von Horn, C., et al., Comparison Between Terminal or Preterminal Conditioning of Donor Livers by Ex Situ Machine Perfusion. *Transplantation*, 2023. 107(6): p. 1286-1290.
58. Boteon, Y.L., et al., Combined Hypothermic and Normothermic Machine Perfusion Improves Functional Recovery of Extended Criteria Donor Livers. *Liver Transplantation*, 2018. 24(12): p. 1699-1715.
59. Markmann, J.F., P.A. Vagefi, and M.P. MacConmara, Normothermic Machine Perfusion Increases Donor Liver Use. *JAMA Surgery*, 2022. 157(8): p. 742-743.
60. Hann, A., et al., Normothermic Machine Perfusion-Improving the Supply of Transplantable Livers for High-Risk Recipients. *Transplant International*, 2022. 35: p. 10460.
61. Pavel, M.C., et al., Normothermic perfusion machine in liver transplant with cardiac death donor grafts. *Cirurgia Espanola*, 2015. 93(8): p. 485-91.
62. Hessheimer, A.J., et al., Normothermic perfusion and outcomes after liver transplantation. *Transplantation Reviews*, 2019. 33(4): p. 200-208.
63. Watson, C.J.E., R. Gaurav, and A.J. Butler, Current Techniques and Indications for Machine Perfusion and Regional Perfusion in Deceased Donor Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*, 2024. 14(2): p. 101309.
64. Lu, C., et al., Use of AMSTAR-2 in the methodological assessment of systematic reviews: protocol for a methodological study. *Ann Transl Med*, 2020. 8(10): p. 652.
65. Perry, R., et al., A comparison of two assessment tools used in overviews of systematic reviews: ROBIS versus AMSTAR-2. *Syst Rev*, 2021. 10(1): p. 273.
66. Yuan, M., et al., Evaluating Breast Reconstruction Reviews Using A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2021. 9(11): p. e3897.
67. Dijkers, M.P., et al., Quality of Rehabilitation Clinical Practice Guidelines: An Overview Study of AGREE II Appraisals. *Arch Phys Med Rehabil*, 2020. 101(9): p. 1643-1655.
68. Tingle, S.J., et al., Machine perfusion in liver transplantation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023. 9: p. CD014685.
69. Markmann, J.F., et al., Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*, 2022. 157(3): p. 189-198.
70. Nasralla, D., et al., A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*, 2018. 557(7703): p. 50-56.
71. van Rijn, R., et al., Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *New England Journal of Medicine*, 2021. 384(15): p. 1391-1401.
72. Liang, A., et al., Effects of machine perfusion strategies on different donor types in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *International Journal Of Surgery*, 2023. 109(11): p. 3617-3630.
73. Czigany, Z., et al., Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Annals of Surgery*, 2021. 274(5): p. 705-712.
74. Ghinolfi, D., et al., Pilot, Open, Randomized, Prospective Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transplantation*, 2019. 25(3): p. 436-449.

75. Hefler, J., et al., Long-term outcomes after normothermic machine perfusion in liver transplantation-Experience at a single North American center. *American Journal of Transplantation*, 2023. 23(7): p. 976-986.
76. Minor, T., et al., Controlled oxygenated rewarming as novel end-ischemic therapy for cold stored liver grafts. A randomized controlled trial. *Clin Transl Sci*, 2022. 15(12): p. 2918-2927.
77. Ravaioli, M., et al., Hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donor liver transplantation-A randomized clinical trial. *Am J Transplant*, 2022. 22(10): p. 2401-2408.
78. Schlegel, A., et al., A multicenter randomized-controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for human liver grafts before transplantation. *Journal of Hepatology*, 2023. 78(4): p. 783-793.
79. Hann, A., et al., Outcomes of normothermic machine perfusion of liver grafts in repeat liver transplantation (NAPLES initiative). *British Journal of Surgery*, 2022. 109(4): p. 372-380.
80. Hessheimer, A.J., et al., Abdominal normothermic regional perfusion in controlled donation after circulatory determination of death liver transplantation: Outcomes and risk factors for graft loss. *Am J Transplant*, 2022. 22(4): p. 1169-1181.
81. Jassem, W., et al., Normothermic Machine Perfusion (NMP) Inhibits Proinflammatory Responses in the Liver and Promotes Regeneration. *Hepatology*, 2019. 70(2): p. 682-695.
82. Mergental, H., et al., Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun*, 2020. 11 (1) : p. 2939.
83. Gaurav, R., et al., Liver Transplantation Outcomes From Controlled Circulatory Death Donors: SCS vs in situ NRP vs ex situ NMP. *Annals of Surgery*, 2022. 275(6): p. 1156-1164.
84. Liu, Q., et al., Ex Situ Liver Machine Perfusion: The Impact of Fresh Frozen Plasma. *Liver Transplantation*, 2020. 26(2): p. 215-226.
85. Ravikumar, R., et al., Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *American Journal of Transplantation*, 2016. 16(6): p. 1779-87.
86. Selzner, M., et al., Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl*, 2016. 22(11): p. 1501-1508.
87. Guarrera JV, H.S., Samstein B, et al., Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J. Transplant* 2010;10:372-81, 2010.
88. Guarrera JV, H.S., Samstein B, et al., Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. . *Am J Transplant* 2015;15:161-9, 2015.
89. Watson, C.J., et al., Preimplant Normothermic Liver Perfusion of a Suboptimal Liver Donated After Circulatory Death. *American Journal of Transplantation*, 2016. 16(1): p. 353-7.
90. Watson, C.J.E., et al., Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation*, 2017. 101(5): p. 1084-1098.
91. Ravaioli, M., et al., Hypothermic Oxygenated New Machine Perfusion System in Liver and Kidney Transplantation of Extended Criteria Donors:First Italian Clinical Trial. *Scientific Reports*, 2020. 10(1): p. 6063.
92. Rayar M, B.J., Bajoux E, et al., Hypothermic oxygenated perfusion improves extended criteria donor liver graft function and educes duration of hospitalization without extra cost: The PERPHO Study. . *Liver Transpl* 2021;27:349-62., 2021.
93. Schlegel, A., et al., Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *Journal of Hepatology*, 2019. 70(1): p. 50-57.

94. van Rijn, R., et al., Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *British Journal of Surgery*, 2017. 104(7): p. 907-917.
95. Ding, G.Y., et al., In Situ Normothermic Regional Perfusion for Liver Donation From China Category III (Organ Donation After Brain Death Followed by Circulatory Death): A Single-Center Cohort Study. *Exp Clin Transplant*, 2020. 18(1): p. 83-88.
96. Guo, Z., et al., Ischaemia-free liver transplantation in humans: a first-in-human trial. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021. 16: p. 100260.
97. Horne, F., et al., Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion (HOPE) Prior to Liver Transplantation Mitigates Post-Reperfusion Syndrome and Perioperative Electrolyte Shifts. *J Clin Med*, 2022. 11(24).
98. Jimenez-Romero, C., et al., Liver Transplantation Using Uncontrolled Donors After Circulatory Death: A 10-year Single-center Experience. *Transplantation*, 2019. 103 (12) : p. 2497-2505.
99. Minambres, E., et al., Combined lung and liver procurement in controlled donation after circulatory death using normothermic abdominal perfusion. Initial experience in two Spanish centers. *Am J Transplant*, 2020. 20(1): p. 231-240.
100. Patrono, D., et al., Outcome of liver transplantation with grafts from brain-dead donors treated with dual hypothermic oxygenated machine perfusion, with particular reference to elderly donors. *American Journal of Transplantation*, 2022. 22(5): p. 1382-1395.
101. Rodriguez, R.P., et al., Outcome of Liver Transplants Using Donors After Cardiac Death With Normothermic Regional Perfusion. *Transplant Proc*, 2022. 54(1): p. 37-40.
102. Ruiz, P., et al., Similar Results in Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death Donors With Normothermic Regional Perfusion and Donation After Brain Death Donors: A Case-Matched Single-Center Study. *Liver Transpl*, 2021. 27(12): p. 1747-1757.
103. Savier, E., et al., First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl*, 2015. 21(5): p. 631-43.
104. Savier, E., et al., Favorable Outcomes of Liver Transplantation from Controlled Circulatory Death Donors Using Normothermic Regional Perfusion Compared to Brain Death Donors. *Transplantation*, 2020. 104(9): p. 1943-1951.
105. De Simone, P., et al., First-in-human liver transplantation from a centenarian deceased donor after brain death. *American Journal of Transplantation*, 2024. 24(2): p. 304-307.
106. Dutkowski, P., et al., HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *Journal of Hepatology*, 2014. 60(4): p. 765-72.
107. Parente, A., et al., Machine perfusion techniques for liver transplantation - A meta-analysis of the first seven randomized-controlled trials. *J Hepatol*, 2023. 79(5): p. 1201-1213.
108. Mugaanyi, J., et al., A Meta-Analysis and Systematic Review of Normothermic and Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *J Clin Med*, 2022. 12(1).
109. Tierney, J.F., et al., Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*, 2007. 8: p. 16.
110. Downs, S.H. and N. Black, The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*, 1998. 52(6): p. 377-84.
111. De Carlis, R., et al., How to Preserve Liver Grafts From Circulatory Death With Long Warm Ischemia? A Retrospective Italian Cohort Study With Normothermic Regional Perfusion and Hypothermic Oxygenated Perfusion. *Transplantation*, 2021. 105(11): p. 2385-2396.

112. Mergental, H., et al., Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nature communications*, 2020. 11(1): p. 2939.
113. Munoz, D.C., et al., Does Normothermic Regional Perfusion Improve the Results of Donation After Circulatory Death Liver Transplantation? *Transplant Proc*, 2020. 52(5): p. 1477-1480.
114. OrganOx Ltd metra: how it works. <https://www.organox.com/metra-how-it-works>. Accessed February 27, 2021.
115. De Simone, P. and D. Ghinolfi, Hospital-Based Health Technology Assessment of Machine Perfusion Systems for Human Liver Transplantation. *Transplant International*, 2022. 35: p. 10405.
116. Webb, A.N., et al., Cost-utility analysis of normothermic machine perfusion compared to static cold storage in liver transplantation in the Canadian setting. *American Journal of Transplantation*, 2022. 22(2): p. 541-551.
117. Webb, A.N., et al., The Actual Operative Costs of Liver Transplantation and Normothermic Machine Perfusion in a Canadian Setting. *Pharmacoecon Open*, 2021. 5(2): p. 311-318.
118. Javanbakht, M., et al., Cost-utility analysis of normothermic liver perfusion with the OrganOx metra compared to static cold storage in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics*, 2020. 23(11): p. 1284-1292.
119. Ratcliffe, J., et al., Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. *Liver Transpl*, 2002. 8(3): p. 263-70.
120. Zhang, Y., et al., Hypothermic machine perfusion reduces the incidences of early allograft dysfunction and biliary complications and improves 1-year graft survival after human liver transplantation: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98(23): p. e16033.
121. Liew, B., et al., Liver transplant outcomes after ex vivo machine perfusion: a meta-analysis. *Br J Surg*, 2021. 108(12): p. 1409-1416.
122. Jia, J., et al., A Systematic Review and Meta-Analysis of Machine Perfusion vs. Static Cold Storage of Liver Allografts on Liver Transplantation Outcomes: The Future Direction of Graft Preservation. *Front Med (Lausanne)*, 2020. 7: p. 135.
123. Jakubauskas, M., et al., Machine Perfusion in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Visc Med*, 2022. 38(4): p. 243-254.
124. Boteon, Y.L., et al., Impact of machine perfusion of the liver on post-transplant biliary complications: A systematic review. *World J Transplant*, 2018. 8(6): p. 220-231.
125. Bellini, M.I., et al., Machine Perfusion for Abdominal Organ Preservation: A Systematic Review of Kidney and Liver Human Grafts. *J Clin Med*, 2019. 8(8).
126. van Leeuwen, O.B., et al., Hypothermic machine perfusion before viability testing of previously discarded human livers. *Nature communications*, 2021. 12(1): p. 1008.
127. van Leeuwen, O.B., et al., Sequential hypothermic and normothermic machine perfusion enables safe transplantation of high-risk donor livers. *American Journal of Transplantation*, 2022. 22(6): p. 1658-1670.
128. van Leeuwen, O.B., et al., Excellent long-term outcomes after sequential hypothermic and normothermic machine perfusion challenges the importance of functional donor warm ischemia time in DCD liver transplantation. *Journal of Hepatology*, 2023. 79(6): p. e244-e245.
129. van Leeuwen, O.B., et al., Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Annals of Surgery*, 2019. 270(5): p. 906-914.
130. De Beule, J., et al., A systematic review and meta-analyses of regional perfusion in donation after circulatory death solid organ transplantation. *Transpl Int*, 2021. 34(11): p. 2046-2060.

131. Oniscu, G.C., et al., Improved Organ Utilization and Better Transplant Outcomes With In Situ Normothermic Regional Perfusion in Controlled Donation After Circulatory Death. *Transplantation*, 2023. 107(2): p. 438-448.
132. Zimmermann, J. and A.W. Carter, Cost-utility analysis of normothermic and hypothermic ex-situ machine perfusion in liver transplantation. *British Journal of Surgery*, 2022. 109(2): p. e31-e32.

## ANNEXES

## ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### Medline [OVID]

1	(machine adj 2 perfusion).ti,ab,kf.	1988
2	Liver Transplantation/	65866
3	(liver adj 2 transplantation).ti,ab,kf.	63732
4	2 or 3	85056
5	1 and 4	841
6	limit 5 to (humans and yr="2014 -Current" and (english or french))	488
7	limit 6 to "systematic review"	21

### Mots clés additionnels

#liver transplant, #liver graft, #machine perfusion, #hypothermic machine perfusion, #normothermic machine perfusion, #subnormothermic machine perfusion, #ex-vivo machine perfusion, #ex-situ machine perfusion, #safety, #complication(s), #risks, #cost(s), #utility, #effectiveness, #efficacy, #outcome(s), #results, #resource(s), #training, #acceptability, #quality of life, #access, #equity, #usability, #population(s), #health technology, #health technology assessment, #hospital(s), and #hospital-based health technology assessment

## ANNEXE 2 – ÉTUDES EN COURS SUR LE SITE CLINICALTRIALS.GOV<sup>16</sup>

---

### NCT Number, Study Title, Study URL, Study Status, Conditions, Interventions, Sponsor, Collaborators, Study Type

NCT04744389, Comparison of Hypothermic Versus Normothermic Ex-vivo Preservation.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744389>, UNKNOWN, End Stage Liver Disease, DEVICE: Hypothermic Machine Perfusion|DEVICE: Normothermic Machine Perfusion, "Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana", "Fondazione C.N.R./Regione Toscana ""G. Monasterio""", Pisa, Italy|Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico", INTERVENTIONAL

NCT05951231, Liver Transplantation After ex Vivo Liver Perfusion.

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05951231>, NOT\_YET\_RECRUITING, "Liver Transplant.

Complications|Transplant, Failure, Liver|Transplant Dysfunction|Transplant

Complication, Rejection|Transplant|Liver Metastases|Liver Cancer", PROCEDURE: Liver transplantation, Oslo University Hospital, South-Eastern Norway Regional Health Authority, INTERVENTIONAL

NCT04023773, Sequential Hypo- and Normo-thermic Perfusion to Preserve Extended Criteria Donor Livers for Transplantation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04023773>, ACTIVE\_NOT\_RECRUITING, Liver Transplantation, DEVICE: Liver Machine Perfusion (MP) device, Koji Hashimoto, INTERVENTIONAL

NCT04644744, Hypothermic Oxygenated (HOPE) Versus Normothermic Machine Perfusion (NMP) in Human Liver Transplantation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04644744>, RECRUITING, Hepatocellular Injury|Liver

---

<sup>16</sup> <https://clinicaltrials.gov/>.

Transplant Disorder,DEVICE: Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE)|DEVICE: Normothermic machine perfusion (NMP),"Charite University, Berlin, Germany",INTERVENTIONAL

NCT03456284, Safety and Feasibility of Normothermic Machine Perfusion to Preserve and Evaluate Orphan Livers. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03456284>,ACTIVE\_NOT\_RECRUITING, Liver Transplantation, DEVICE: Normothermic Liver perfusion,The Cleveland Clinic,INTERVENTIONAL

NCT02775162, WP01 - Normothermic Liver Preservation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02775162>,COMPLETED, Liver Transplantation, DEVICE: Normothermic Machine Perfusion (NMP)|OTHER: Standard of Care (Ice),OrganOx Ltd.,North American Science Associates Ltd.,INTERVENTIONAL

NCT05045794, Bridge to HOPE: Hypothermic Oxygenated Perfusion Versus Cold Storage Prior to Liver Transplantation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05045794>,COMPLETED,End Stage Liver Disease|Liver Failure,DEVICE: VitaSmart Liver Machine Perfusion System|OTHER: Static cold storage,Bridge to Life Ltd.,INTERVENTIONAL

NCT02515708, Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of Normothermic Machine Preservation In Human Liver Transplantation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02515708>,COMPLETED,Liver Transplantation, DEVICE: Normothermic Liver perfusion Device,Cristiano Quintini,INTERVENTIONAL

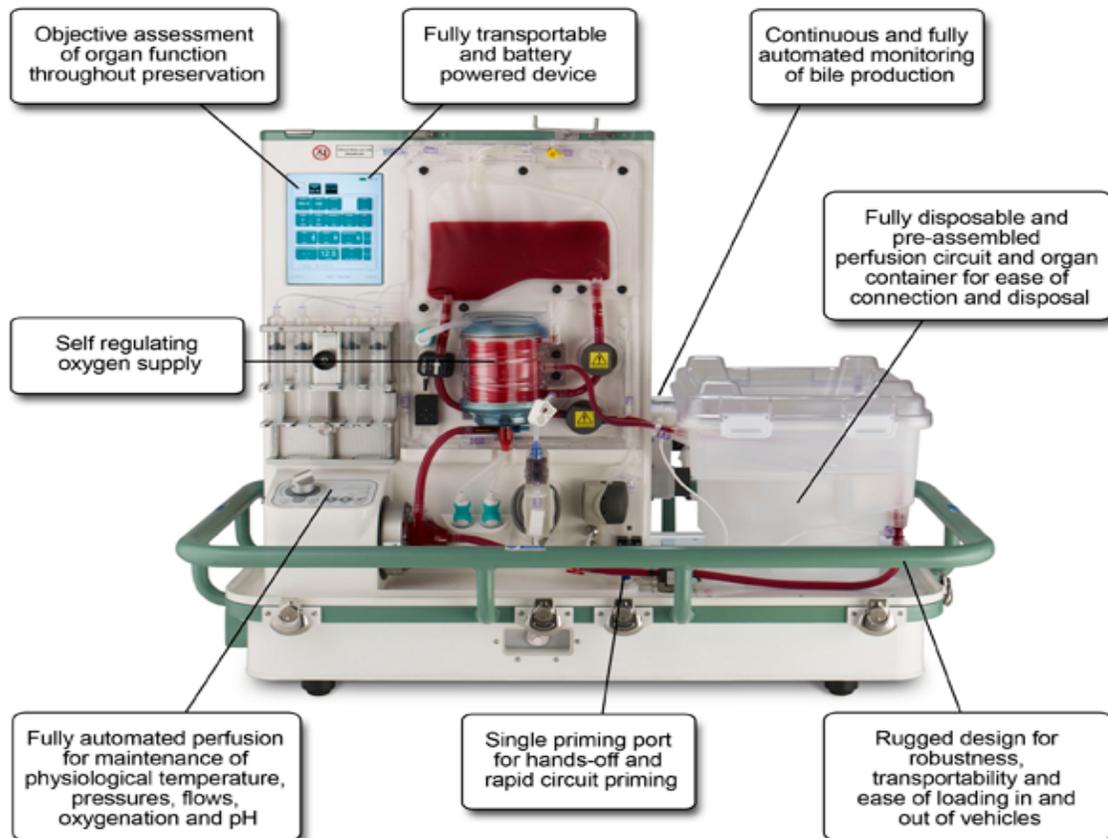
NCT02478151, Using Ex-vivo Normothermic Machine Perfusion With the Organox Metraâ„¢ Device to Store Human Livers for Transplantation. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02478151>,UNKNOWN,End-stage Liver Disease,DEVICE: OrganOx Metra,"University Health Network, Toronto",INTERVENTIONAL

NCT05876052, HOPE to Reduce Tumour Recurrence After LT In Patients With HCC. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05876052>,NOT\_YET\_RECRUITING,Liver Cancer|Tumor Recurrence|Hepatocellular Carcinoma|Liver Transplantation|Ex-vivo Hypothermic Perfusion,DEVICE: Hypothermic oxygenated Perfusion - HOPE,University of Bologna,"Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana|The Mediterranean Institute for Transplantation and Advanced Specialized Therapies|A.O.U. Città della Salute e della Scienza|IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna",INTERVENTIONAL

NCT03089840, Normothermic Liver Preservation Trial. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03089840>,COMPLETED,End Stage Liver Disease|Liver Diseases,DEVICE: OrganOx metra,University of Alberta,INTERVENTIONAL

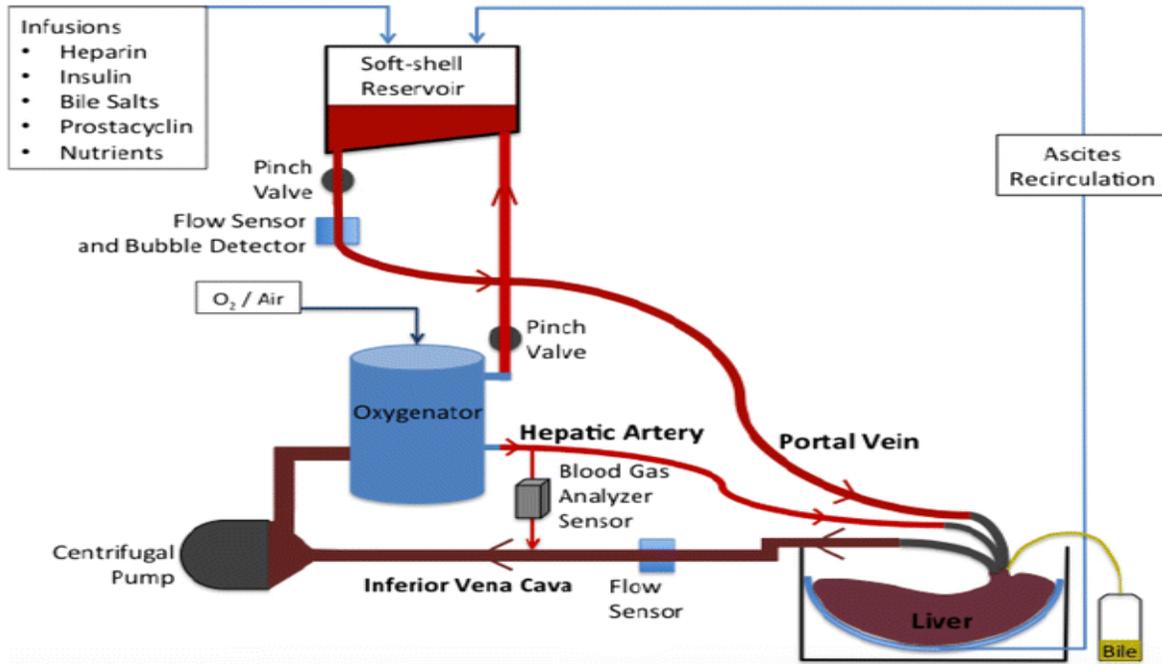
## ANNEXE 3 – APERÇU DE L'APPAREIL ORGANOX® TIRÉ DU SITE DE LA OXFORD TRANSPLANT FOUNDATION<sup>17</sup>

---



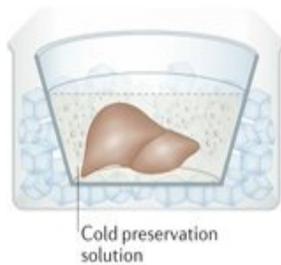
<sup>17</sup> <https://www.oxfordtransplant.org.uk/new-technology/>.

## ANNEXE 4 – LA PERFUSION HÉPATIQUE EXTRACELLULAIRE DÉTAILLÉE<sup>18</sup>

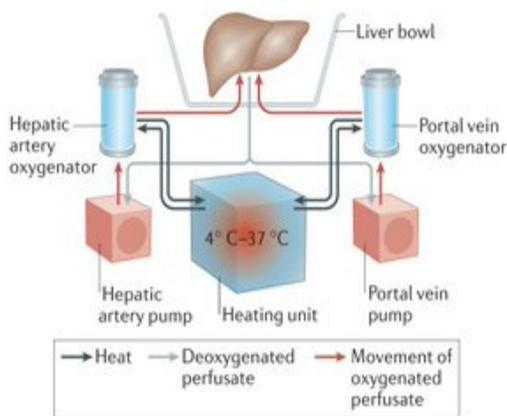


## ANNEXE 5 – LES OPTIONS DE CONSERVATION HÉPATIQUE À DES FINS DE TRANSPLANTATION [73]

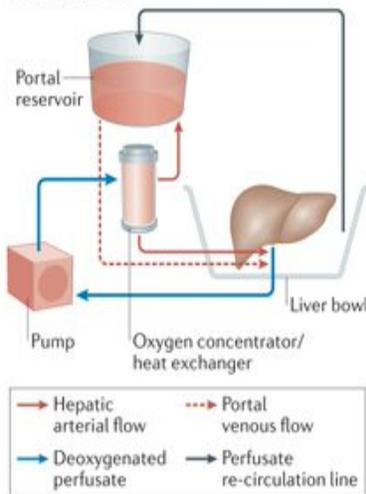
a SCS



b HMP/NMP device



c NMP device



<sup>18</sup> OrganOx Ltd. WP01—normothermic liver preservation. 2019.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02775162?term=normothermic+liver+perfusion>. Accessed 5 Sep 2019.

## ANNEXE 6 – NORMOTHERMIC LIVER MACHINE PERFUSION AS A DYNAMIC PLATFORM FOR REGENERATIVE PURPOSES : WHAT DOES THE FUTURE HAVE IN STORE FOR US ? [48]

---

### **Current viability criteria (validated and non-validated)<sup>[113-115]</sup>**

#### *Hepatocyte function*

- Bile production
- Injury markers (ALT, AST)
- Lactate clearance
- pH maintenance
- Glucose metabolism
- Coagulation factors (D-dimer, platelets)
- miRNAs
- Inflammation markers (Interleukins)
- TNF- $\alpha$
- Endothelin-1
- FMN

#### *Cholangiocyte function*

- Biliary pH, bile/perfusate ratio
- Biliary glucose, bile/perfusate ratio
- Biliary bicarbonate, bile/perfusate ratio
- Biliary LDH
- Cholangiocyte-derived microRNAs-122

### **Long-term NMP viability criteria (additional to current)<sup>[116, 116, 117]</sup>**

- Response to vasoactive agents
- Response to pancreatic hormones
- Production of complement factors
- Production of coagulation proteins

### **Treatment specific (additional to current and long-term)**

- Triglyceride content (defatting cocktails)
- Protein expression (RNAi, stem cell/progenitor cell)
- Senescence markers (senolytics)
- Biopsies (regeneration, RNAi, stem cell/progenitor cell)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FMN, flavin mononucleotide; LDH, lactate dehydrogenase; miRNA, microRNA; NMP, normothermic machine perfusion; RNAi, RNA interference; TNF- $\alpha$ , tumour necrosis factor- $\alpha$ .

## ANNEXE 7 – DÉTAILS SUR LES ECR INCLUSES : TIRÉS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE PARENT ET COLL. [67]

STUDY, YEAR, REF.	CENTERS	NO. OF CENTERS	COUNTRIES (N)	TYPE OF RANDOMIZATION	TIME OF RANDOMIZATION	STUDY PERIOD	NUMBER OF TRANSPLANTATIONS	PERFUSION TYPE	PERFUSION DEVICE & PERFUSATE	STATIC COLD STORAGE BEFORE PERFUSION (H)	PERFUSION CONDITIONS	PERFUSION DURATION (H)	DONOR TYPE
<b>Hypothermic oxygenate perfusion (HOPE)</b>													
Van Rijn et al., 2021	Multicentre	6	Netherlands (3) Belgium (2) UK (1)	Computer generated	At donor liver acceptance by recipient surgeon	01/2016 - 07/2019	D-HOPE : 78 SCS : 78	D-HOPE	Liver Assist <sup>®</sup> ; Belzer MPS with Glutathione	6.2 (5.3-6.9)	T : 10 C Pressure : PV : 5 mmHg HA : 25 mmHg	2 (2-2.6)	DCD
Czigany et al., 2021	Multicentre	4	Germany (3) Czech Republic (1)	Web-generated	After procurement, at recipient center	09/2017 - 09/2020	HOPE : 23 SCS : 23	HOPE	Liver Assist <sup>®</sup> ; Belzer MPS	6.3 (5.2-7.8)	T : 10 C Pressure : PV : 3-5 mmHg	2.4 (1.7-3.4)	ECD-DBD
Ravaioli et al., 2022	Single	1	Italy	Computer generated	Before procurement	12/2018 - 01/2021	HOPE : 55 SCS : 55	HOPE	Vitasmart <sup>™</sup> ; Belzer MPS	4.3 (3.6-5.4)	T : 10 C Pressure : PV : 3 mmHg	2.4 (2-3)	ECD-DBD
Schlegel et al., 2023	Multicentre	10	UK (3) Belgium (2) France (2) Austria (1) Netherlands (1) Switzerland (1)	Computer generated	After procurement, at recipient center	04/2015 - 08/2019	HOPE : 85 SCS : 85	HOPE	Liver Assist <sup>®</sup> ; Belzer MPS	6.2 (5-7.9)	T : 8-12 C Pressure : PV : 3 -4 mmHg Flow : 150-205 ml/min	1.6 (1.3-2.3)	ECD-DBD
<b>Normothermic machine perfusion (NMP)</b>													
Nasralla et al.; 2018	Multicentre	7	UK (4) Belgium (1) Germany (1) Spain (1)	Computer generated	At donor liver allocation to recipient, before procurement	06/2014 - 03/2016	NMP : 121 SCS : 101	NMP	Metra, Organox <sup>®</sup> , packed red cell based perfusate	2.1 (1.8-2.4)	Dual, complete canulated	T : 37 C HA flow : 280±120 ml/min PV flow : 1.11 ± 0.2 l/min	DBD & DCD

STUDY, YEAR, REF.	CENTERS	NO. OF CENTERS	COUNTRIES (N)	TYPE OF RANDOMIZATION	TIME OF RANDOMIZATION	STUDY PERIOD	NUMBER OF TRANSPLANTATIONS	PERFUSION TYPE	PERFUSION DEVICE & PERFUSATE	STATIC COLD STORAGE BEFORE PERFUSION (H)	PERFUSION CONDITIONS	PERFUSION DURATION (H)	DONOR TYPE
Ghinolfi et al.; 2019	Single	1	Italy (1)	Sealed envelope	After visualization during procurement	n.a.	NMP: 10 SCS: 10	NMP	Liver Assist*, blood-based perfusate	4.1 (3.4-4.5)	Dual	T : 37 C Flow : HA : 200 420 mmHg. PV : 1.1-1.7 l/min	ECD- DBD
Markmann et al.; 2022	Multicentre	20	US (20)	Web-based	At donor liver allocation to recipient, before procurement	n.a.	NMP: 151 SCS: 142	NMP	OCS*, packed red cell based perfusate§	9 (±0.7 h = 43.2 min)	Dual, complete canulated	T : 37 C HA pressure : 70.6 ± 16.2 mmHg Flow : 0.7 ± 0.2. PV pressure : 5.4 ± 2.3 Flow : 1.3 ± 0.1	DBD & DCD

DBD, donation after brain death; DCD, donation after circulatory death; ECD, extended criteria donors; HA, hepatic artery; HOPE, hypothermic oxygenated perfusion; MP, machine perfusion; MPS, machine perfusion solution; NA, not available, parameter not reported in the referenced study; NMP, normothermic machine perfusion; PV, portal vein; SCS, static cold storage; T, temperature.

Dual : perfusion through hepatic artery and portal vein, §Markmann et al. : perfusate: buffered electrolyte solution, albumin, 4-5 units of packed red blood cells, broad-spectrum antibiotics, infusion of a nutrient solution of 4 % amino acids and 10 % dextrose, supplemented with insulin and multivitamins.