

# RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE PROFESSIONNELLE

## Prise en charge des patients en vue d'un prélèvement d'organes

(donneurs en état de mort encéphalique et à cœur arrêté)



# Table des matières

<b>Lexique</b>	<b>3</b>
<b>Auteurs – Relecteurs – Experts thématiques – Membres du groupe</b>	<b>6</b>
<b>Partie I. Modalités du don ou types de donneurs décédés</b>	<b>9</b>
<b>Chap 1. Mort encéphalique</b>	<b>10</b>
Diagnostic – Mise au point	10
Physiopathologie	34
Religion et don	44
Règles de bonnes pratiques relatives à l’entretien avec les proches en matière de prélèvement d’organes et de tissus (Arrêté du 16 août 2016)	61
<b>Chap 2. Arrêt circulatoire</b>	<b>71</b>
Maastricht 2	71
Maastricht 3	76
<b>Partie II. Evaluation et qualification du donneur</b>	<b>127</b>
<b>Chap 1. Sélection</b>	<b>128</b>
Sécurité sanitaire et biovigilance	128
Bilans biologiques et immunologiques réglementaires	157
Contre-indications formelles	177
Particularités des donneurs décédés en état de mort encéphalique sous ECMO	193
<b>Chap 2. Qualification des organes</b>	<b>197</b>
Rein	197
Cœur	217
Poumon	235
Foie	261
Pancréas	270

<b>Partie III. Management et prise en charge</b>	<b>272</b>
<b>Chap 1. Prise en charge médicale du donneur</b>	<b>273</b>
Hémodynamique et autres mesures	273
Troubles de l'hémostase	295
<b>Chap 2. Organisation d'un PMOT</b>	<b>309</b>
<b>Chap 3. Prise en charge du donneur en état de mort encéphalique au bloc opératoire par l'équipe d'anesthésie</b>	<b>316</b>
<b>Chap 4. Ischémie re-perfusion</b>	<b>327</b>
<b>Chap 5. Prise en charge spécifique en pédiatrie</b>	<b>353</b>
<b>Chap 6. Accompagnement des proches</b>	<b>382</b>
<b>Partie IV. Logistique et problèmes techniques</b>	<b>400</b>
<b>Chap 1. Régulation, répartition, dossier donneur, transport</b>	<b>401</b>
<b>Chap 2. CRN</b>	<b>407</b>
<b>Chap 3. Machines de perfusion</b>	<b>423</b>
Rein	423
Foie	434
Poumon	466

# LEXIQUE

ABM : Agence de la biomédecine

ACC : Arrêt circulatoire cérébral

ACM : Artères cérébrales moyennes

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AT : Antithrombine

ATA : Arrêt des thérapeutiques actives

ATP : Adénosine Triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVP : Arginine vasopressine

CHPOT : Coordination hospitalière de prélèvement d'organe et de tissu

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CLB : Correspondant local de biovigilance

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure ou PPC

CRN : Circulation régionale normothermique

CROP : Compte-rendu opératoire de prélèvement

DC : Cellules dendritiques

DDAC : Donneurs décédés après arrêt circulatoire

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DH : Diurèse horaire

DI : Diabète insipide

DM : Dysfonction myocardique

DP : Donneur potentiel

DTC : Doppler transcrânien

ECD : Donneurs à critères élargis

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation



EEG : Electroencéphalogramme  
EME : Etat de mort encéphalique  
EMG : Electromyogramme  
EPCR : Recepteur endothélial spécifique  
FA : Fibrillation auriculaire  
FC : Fréquence cardiaque  
FR : Fréquence du ventilateur  
FT : Facteur tissulaire  
HD : Défaillance hémodynamique  
HEA : Hydroxy-éthyl-amidon  
HTIC : Hypertension intracrânienne  
IF : Ischémie froide  
IPD : Information post don  
IMC : Index de Masse Corporelle  
IR : Ischémie Reperfusion  
ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis  
KDPI : Kidney Donor Profile Index  
KDRI : Kidney Donor Risk Index  
LNA : Liste nationale d'attente  
MAP : Machines à perfusion  
MAR : Médecin anesthésiste-réanimateur  
NAF : neuropathie amyloïdes familiales  
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor – 1  
PAM : Pression artérielle moyenne  
PAR : Protease-Activated Receptor  
PE : Potentiels évoqués  
PEA : PE (Potentiels évoqués) auditifs  
PEEP : Pression expiratoire positive  
PEP : Pression expiratoire positive  
PES : PE (Potentiels évoqués) somesthésiques  
PC : Protéine C

PIC : Pression intracrânienne

PMOT : Prélèvement multi-organes et tissus

PN : Perfusion normothermique

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PPC : Pression Positive Continue ou CPAP

PPSB : Complexe prothrombinique (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B)

PS : Protéine S

PSL : Produits sanguins labiles

PTI : Purpura thrombopénique immunologique

PVC : Pression veineuse centrale

RNR : Registre national des refus

RV : Remplissage vasculaire

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SME : Sujets en état de mort encéphalique

SRA : Services régionaux de l'Agence de la biomédecine

TAFI : Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor

TAT : Trombine-antithrombine

TB : Tronc basilaire

TCA : temps de céphaline activée

TM : Thrombomoduline

TNA : Traumatisme non accidentel

TNT : Test non Tréponémique

TT : Test Tréponémique

TP : taux de prothrombine

t-PA : Activateur tissulaire du plasmogène

UNOS : United Network for Organ Sharing

VT : Volume courant

# Auteurs - Relecteurs - Experts thématiques et Membres du groupe

ayant participé à la réactualisation des recommandations



## Coordinateurs du projet

**Pr BASTIEN Olivier**  
Agence de la biomédecine

**Pr AUDIBERT Gérard**  
CHRU Nancy

**Dr ANTOINE Corinne** – Agence de la biomédecine  
**Dr ANTONINI Teresa Maria** – Hôpital Croix Rousse - HCL  
**Pr AZOULAY Daniel** – Hôpital Henri Mondor - Créteil  
**Pr BADET Lionel** – HEH Lyon  
**Pr BARROU Benoit** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière- Paris  
**Pr BEYDON Laurent** – CHU Angers  
**Dr BLANOT Stéphane** – Hôpital Necker Enfants Malades – Paris  
**Dr BRANCHEREAU Julien** – CHU Nantes  
**Dr BRONCHARD Régis** – Agence de la biomédecine  
**Pr BRUDER Nicolas** – Aix-Marseille Université – CHU Timone  
**Pr Alain CARIOU**  
**Dr CHARPENTIER Julien** – Hôpital Cochin - Paris  
**Dr CHEISSON Gaëlle** – Hôpital Bicêtre – Le Kremlin-Bicêtre

**Dr COLAVOLPE Jean-Christian** – Hôpital la Timone - Marseille  
**Dr COMPAGNON Philippe** – Hôpital Mondor - Créteil  
**Dr CORNUAULT Mathieu** – CHU Nantes  
**DE KERVILER Eric** – Hôpital St-Louis - Paris  
**Mme DELOBBE Elsa** – CHU Bordeaux  
**Dr DORENT Richard** – Agence de la biomédecine  
**Dr DOREZ Didier** – CH Annecy Genevois  
**Pr DURANTEAU Jacques** – Hôpital Kremlin Bicêtre  
**Dr DURIN Laurent** – Agence de la biomédecine  
**Dr EPAILLY Eric** – Nouvel Hôpital Civil de Strasbourg  
**Dr GALDBART Jacques-Olivier** – Agence de la biomédecine  
**Pr GEERAERTS Thomas** – CHU Toulouse  
**Mme GENTY Carole** - Association Française des Coordonnateurs Hospitaliers  
**GIRAUD Sébastien** – INSERM U1082/CHU Poitiers  
**Dr GUILLOU Yves-Marie** – Agence de la biomédecine  
**Dr HAUET Thierry** – CHU Poitiers  
**Dr HUOT Olivier** – Agence de la biomédecine  
**Pr JACOB Laurent** – Hôpital St Louis - Paris  
**Dr JACQUELINET Christian** – Agence de la biomédecine  
**Mme JOSEPH Liliane** – Hôpital Kremlin Bicêtre  
**Dr KERFORNE Thomas** – INSERM U1082/CHU Poitiers  
**Dr LAMOTTE Christian** – Agence de la biomédecine  
**Dr LIM Chetana** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière - Paris  
**Dr LUCAS-SAMUEL Sophie** – Agence de la biomédecine  
**Dr MACHER Marie-Alice** – Agence de la biomédecine  
**Pr MAL Hervé** – Hôpital Bichat - Paris  
**Dr MAMZER Marie-France** – Hôpital Necker Adultes – Paris  
**Dr MARTINACHE Isabelle** – Agence de la biomédecine  
**Dr MECKERT Francine** – Agence de la biomédecine  
**Dr MERCIER Olaf** – Centre Chirurgical Marie Lannelongue – Le Plessis Robinson  
**Pr MERTES Paul Michel** – CHRU Strasbourg  
**Pr MERVILLE Pierre** – CHU Bordeaux  
**Dr MULLER Laurent** – CHU Nîmes  
**Dr NUBRET-LE CONIAT Karine** – Groupe Hospitalier Sud Bordeaux  
**Pr OBADIA Jean-François** – Hôpital Louis Pradel Lyon  
**Dr PAUGAM BURTZ Catherine** – Hôpital Beaujon - Clichy  
**Pr PERALDI Marie-Noëlle** - Hôpital St Louis - Paris  
**Dr PIPIEN Isabelle** – Agence de la biomédecine  
**Pr PUYBASSET Louis** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière - Paris  
**Dr QUESNEL Christophe** – Hôpital Tenon - Paris  
**Pr RIOU Bruno** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière - Paris  
**Dr ROGIER Julien** – Groupe Hospitalier Pellegrin - CHU Bordeaux  
**Dr ROUSSEAU Géraldine** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière - Paris  
**Mme ROUSSIN France** – Hôpital St Louis - Paris

**Mme ROSENSTRAUCH Christelle** – CHRU Lille  
**Pr SAAS Philippe** – EFS Franche-Comté  
**Dr SAUTERAUD Alain** – CHU Bordeaux  
**Dr SAVIER Eric** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière - Paris  
**Pr SCATTON Olivier** – Hôpital La Pitié-Salpêtrière - Paris  
**Dr SEBBAG Laurent** – HCL  
**Dr STRECKERT Guillaume** – CHRU Lille  
**Pr TAUPIN Jean-Luc** – Laboratoire d'immunologie – Hôpital Saint Louis APHP  
**Dr TER MINASSIAN Aram** – **CHU Angers**  
**Pr VELLY Lionel** – CHU Bordeaux  
**Mme VERNAY Catherine** – CH Annecy Genevois  
**Dr VIDECOQ Michel** – CHU Nantes  
**Mme BRENNETOT Isabelle** – Agence de la biomédecine

# **PARTIE 1**

## **MODALITÉS DU DON OU TYPES DE DONNEURS DÉCÉDÉS**

# Chapitre 1

## MORT ENCÉPHALIQUE

### Diagnostic – Mise au point

NOM Prénom	Etablissement d'origine	Contribution
Pr BEYDON Laurent	CHU Angers	Prérequis, signes cliniques et confirmation paraclinique pour le diagnostic d'état de mort encéphalique
Pr GEERAERTS Thomas	Pôle Anesthésie-Réanimation, CHU de Toulouse, Université Toulouse 3-Paul Sabatier	Test d'apnée Contexte légal en France
Dr TER MINASSIAN Aram	CHU Angers	Echo-Doppler et diagnostic de la mort encéphalique
Pr BRUDER Nicolas	La Timone - Marseille	Electroencéphalogramme (EEG) et Potentiels évoqués (PE) pour le diagnostic de mort cérébrale
Pr AUDIBERT Gérard	CHRU Nancy	Relecture et synthèse

Dans le cadre d'un éventuel prélèvement d'organes, le diagnostic de la mort encéphalique (EME) est strictement encadré par la loi française [1]. Il se caractérise par la nécessité d'associer à un examen clinique codifié, un examen paraclinique (EEG ou imagerie cérébrale). Si l'examen clinique vise à prouver l'absence d'activité corticale et du tronc cérébral, l'examen paraclinique démontre l'absence de circulation cérébrale (imagerie) ou d'activité neuronale corticale (EEG).

Le diagnostic clinique de l'état de mort encéphalique se base sur la démonstration d'une cohérence globale : existence d'éléments diagnostiques positifs (les critères diagnostiques proprement dits) et négatifs (ceux permettant d'éliminer les diagnostics différentiels et/ou les facteurs confondants) [2, 3]. C'est donc l'identification d'un ensemble d'éléments complémentaires qui garantissent la robustesse du diagnostic d'EME selon l'approche française encadrée par l'Agence de la Biomédecine [4]. Cette démarche implique deux médecins pour le constat clinique de l'EME et un médecin spécialiste (électrophysiologiste ou radiologue) pour l'interprétation de l'examen complémentaire de confirmation [5]. Ce formalisme a sans doute le mérite d'éviter des disparités de procédures, voire des incohérences d'un hôpital à un autre, tel qu'observées à l'étranger [6, 7]. En effet, des cas cliniques rapportent que le diagnostic d'EME a pu être posé à tort en ne se basant que sur un des éléments diagnostiques, avec notamment la réapparition d'une respiration spontanée dans les heures suivant un test d'apnée bien conduit [2, 3]. Mais l'imagerie montrait la persistance d'une circulation cérébrale résiduelle. Cela plaide pour un test de confirmation paraclinique.

## I. CONTEXTE LEGAL EN FRANCE

En France, le caractère irréversible de la destruction de l'encéphale doit être évoqué sur des signes cliniques et confirmé par des examens paracliniques. Les aspects légaux concernant le diagnostic de la mort encéphalique avec cœur battant et sous assistance ventilatoire sont décrits dans les textes législatifs suivants : décret no 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), modifié par le décret n°2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules et modifiant le livre II de la première partie du code de la santé publique (dispositions réglementaires), la circulaire DGS/SQ 4 n° 96-733 du 4 décembre 1996 relative au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques défini par le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996, et la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.

En voici une synthèse:

L'article R. 671-7-1 du décret no 96-1041 du 2 décembre 1996 précise que – « *Si la personne présente un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, le constat de la mort ne peut être établi que si les trois critères cliniques suivants sont simultanément présents :*



1. Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée
2. Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
3. Absence totale de ventilation spontanée. »

L'article R. 671-7-2, applicable en cas de suspicion de mort encéphalique, précise « - Si la personne, dont le décès est constaté cliniquement, est assistée par ventilation mécanique et conserve une fonction hémodynamique, l'absence de ventilation spontanée est vérifiée par une épreuve d'hypercapnie. »

Il précise également

« De plus, en complément des trois critères cliniques mentionnés à l'article R. 671-7-1, il doit être recouru pour attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique :

1. Soit à deux électroencéphalogrammes nuls et aréactifs effectués à un intervalle minimal de quatre heures, réalisés avec amplification maximale sur une durée d'enregistrement de trente minutes et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le médecin qui en fait l'interprétation
2. Soit à une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le radiologue qui en fait l'interprétation. »

La circulaire DGS/SQ 4 n° 96-733 du 4 décembre 1996 précise « l'angiographie peut être réalisée par voie artérielle ou veineuse et son but est de montrer l'absence d'injection des branches encéphaliques des artères carotides internes et vertébrales, objectivée par une série d'images dont la dernière doit être prise au moins 60 secondes après l'injection. Cet examen doit être réalisé par un radiologue ayant une pratique régulière de la radiologie vasculaire cervico-encéphalique. »

En 2000, l'Agence de la biomédecine reconnaît l'angioscanner cérébral comme une technique angiographique valide pour la confirmation de la mort encéphalique avec initialement 7 critères puis 4 critères à partir de 2008. Dans les études concernant la confirmation de la mort encéphalique par angioscanner cérébral, la vérification de l'absence de ventilation spontanée par un test d'apnée était un prérequis indispensable avant la réalisation de l'examen de confirmation. La question de la validité de la réalisation d'un angioscanner pour confirmer la mort encéphalique en cas de d'impossibilité de réalisation d'un test d'apnée reste aujourd'hui non résolue.

Enfin l'article R. 671-7-3 du décret no 96-1041 du 2 décembre 1996 précise les conditions de rédaction du procès-verbal

« - I. - Le procès-verbal du constat de la mort,

- Lorsque le constat de la mort est établi pour une personne assistée par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique, le procès-verbal de constat de la mort indique les résultats des constatations cliniques concordantes de deux médecins répondant à la condition mentionnée à l'article L. 671-10. Il mentionne, en outre, le résultat des examens définis au 1. ou au 2. de l'article R. 671-7-2, ainsi que la date et l'heure de ce constat. Ce procès-verbal est signé par les deux médecins susmentionnés. »

L'article L. 671-10 du code de santé publique précise que « les médecins qui établissent le constat de la mort, d'une part, et ceux qui effectuent le prélèvement ou la transplantation, d'autre part, doivent faire partie d'unités fonctionnelles ou de services distincts. »

Enfin, le procès-verbal du constat de la mort doit être signé concomitamment au certificat de décès prévu par arrêté du ministre chargé de la santé. Ce procès-verbal comprend notamment les résultats des

constatations cliniques, la date et l'heure du constat ainsi que les informations nominatives relatives au (aux) médecin(s) ayant établi le constat de décès.

## II. CLINIQUE

### A. Prérequis cliniques

La cause du coma étant connue et plausible, les prérequis indispensables à vérifier avant de débiter la démarche diagnostique de l'EME sont l'absence de facteurs confondants qui pourraient fausser l'examen clinique et le diagnostic de mort encéphalique (faux positifs). Il convient donc de s'assurer que :

- Absence d'intoxication notamment médicamenteuse, de sédation et de curarisation (cf infra : test d'apnée)
- Température centrale > 35°C
- PA systolique > 90 mm Hg (moyenne > 65 mm Hg)
- Absence d'anomalie métabolique (insuffisance hépatique sévère, glycémique, natrémique...) significative

### B. Signes cliniques positifs pour le diagnostic d'EME

#### 1. Examen formalisé par deux médecins

Le constat de mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques est régi par décret, contrairement au constat de mort banal que tout un chacun porte au vu d'un arrêt cardio-respiratoire persistant.

Ainsi, en préalable au prélèvement d'organes, il sera recherché par deux médecins et attesté par écrit :

- Absence totale de conscience, d'activité motrice et respiratoire
- Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral :
  - o Photomoteur (absence de myosis en réponse à la lumière)
  - o Cornéen (absence de clignement au contact d'un coton touchant la cornée en dehors de la zone visuelle)
  - o Oculo-vestibulaire (instillation d'eau glacée dans l'oreille, tête fléchie à 30° : absence de déviation latérale des yeux)
  - o Fronto orbitaire
  - o Oculo-céphalique
  - o Oculo-cardiaque (bradycardie à la compression des deux globes oculaires)
  - o Réflexe de toux (absence de toux lors d'une aspiration trachéale)
- Les patients étant en pratique ventilés artificiellement, l'absence totale de ventilation spontanée sera vérifiée par une épreuve d'hypercapnie [5].

## La question des mouvements anormaux

Il est connu de longue date que des mouvements d'origine spinale peuvent survenir chez des patients en EME [8]. Ils vont de mouvements des doigts et/ou orteils à des mouvements de flexion ou d'extension des bras, des épaules, pouvant au maximum, mimer des mouvements de décérébration. Ils concernaient 13% des patients dans les 72 heures au maximum après le passage en EME, dans une série de 134 patients. Leur survenue était liée à des stimuli plus ou moins intenses et au test d'apnée, notamment [9]. Leur survenue ne doit pas faire remettre en cause le diagnostic d'EME dûment confirmé par ailleurs et justifie la pratique par certains, d'une curarisation avant le transfert au bloc opératoire pour le prélèvement.

## 2. Test d'apnée

Le test d'apnée (ou épreuve d'hypercapnie) fait partie des examens obligatoires au cours du diagnostic de mort encéphalique.

Les régions du tronc cérébral impliquées dans la commande de la ventilation sont le pont et la medulla oblongata. Lors de lésions du tronc cérébral, on peut observer une diminution et une augmentation périodique de la fréquence respiratoire (dyspnée de Cheynes-Stokes) et finalement une apnée en cas de destruction complète des centres de contrôle de la ventilation. L'objectif du test d'apnée est de vérifier qu'un stimulus intense de la ventilation, l'hypercapnie, ne conduit pas à une ventilation spontanée réflexe et dans le même temps que la ventilation alvéolaire est absente dont témoigne l'augmentation de la capnie. Ce test permet de compléter l'exploration du fonctionnement du tronc cérébral fournie par l'examen des réflexes du tronc cérébral. L'absence de ventilation spontanée associée à une disparition de tous les réflexes du tronc cérébral signe un arrêt total du fonctionnement du tronc cérébral. Le test d'apnée doit être réalisé sans délai, dès que l'examen clinique est compatible avec la survenue de la mort encéphalique.

Dans les études concernant la confirmation de la mort encéphalique par angioscanner cérébral, la vérification de l'absence de ventilation spontanée par un test d'apnée est un prérequis indispensable avant la réalisation de l'examen de confirmation. La question de la validité de la réalisation d'un angioscanner pour confirmer la mort encéphalique en cas d'impossibilité de réalisation d'un test d'apnée reste aujourd'hui non résolue.

### a) Conditions de réalisation du test d'apnée

#### → Prérequis

Comme pour l'examen clinique, le patient ne doit pas être en hypothermie (température > 35°C), l'état hémodynamique doit être stable (pression artérielle systolique > 90-100 mmHg ou pression artérielle moyenne > 65 mmHg). L'absence de sédation et de curarisation est également requise. Pour la curarisation, un monitoring est possible permettant de vérifier l'absence de curarisation. Il est impossible de recommander un délai précis entre l'arrêt de la sédation et la réalisation du test d'apnée. Le bon sens conduirait à attendre un délai raisonnable de quelques heures (par exemple, 6 heures) d'arrêt des drogues sédatives à demi-vie courte comme le midazolam, le propofol, et le sufentanil en cas de durée d'administration de courte durée (<48 heures). En cas de facteurs modifiant l'élimination des drogues (insuffisance rénale, administration prolongée), on pourra vérifier par des dosages plasmatiques que ces taux sont infra-thérapeutiques. En cas d'administration préalable de barbiturique, un dosage plasmatique est nécessaire.

Avant la réalisation du test d'apnée, il convient de réaliser un gaz du sang artériel afin de vérifier la

normocapnie (PaCO<sub>2</sub> entre 35 et 45 mmHg). La surveillance continue du patient doit être maintenue pendant le test d'apnée (saturation artérielle continue, pression artérielle invasive ou mesure rapprochée, cardioscope).

### → Réalisation

Le test d'apnée doit être réalisé sous la responsabilité d'un médecin, et ne peut pas être délégué entièrement à une infirmière. Le médecin doit optimiser les conditions de réalisation du test, traiter rapidement une éventuelle complication et vérifier cliniquement durant toute la durée du test d'apnée l'absence de mouvements respiratoires (définis par des mouvements thoraciques ou abdominaux ou même par la présence de gasps).

Les conditions de réalisation du test d'apnée doivent être standardisées et reproductibles. Une pré-oxygénation par augmentation de la FiO<sub>2</sub> dans les 10-15 minutes précédant la réalisation du test d'hypercapnie est nécessaire. Il est démontré qu'une PaO<sub>2</sub> < 200 mmHg avant le débranchement du respirateur est associée à une moins bonne tolérance du test d'apnée [10].

On réalisera un gaz du sang immédiatement avant le débranchement du respirateur afin de s'assurer de la normocapnie et d'une PaO<sub>2</sub> > 200 mmHg.

Il existe plusieurs façons de réaliser le test d'hypercapnie, lorsqu'il est réalisable (absence de pathologie pulmonaire hypoxémiante sévère).

La méthode recommandée consiste en l'administration d'oxygène avec une pression positive continue (Continuous Positive Airway Pressure ou CPAP). Ceci peut être au mieux obtenu par un tube en T, associé à une valve expiratoire (par exemple valve de Boussignac) ou avec certains respirateurs qui permettent une CPAP et l'inhibition de la ventilation d'apnée de sécurité [11]. Il faut toutefois noter ici qu'un auto-déclenchement du respirateur est possible par des battements cardiaques, en cas de présence de liquide dans les tuyaux ou en cas de trigger inspiratoire réglé trop bas [12]. Dans la plupart des cas, la CPAP est réglée à 10 mmHg. En cas d'impossibilité d'utiliser la CPAP, une alternative en solution dégradée consiste à débrancher le respirateur pendant environ 8 à 10 minutes, puis à administrer de l'oxygène par une sonde endotrachéale avec un débit entre 6 et 10 litres par minute. Le placement endotrachéal de la sonde d'oxygène à débit élevée peut conduire en raison de l'hyperpression générée à un pneumothorax, voire même à une pneumomédiastin ou pneumopéritoine [13-16]. Il convient de vérifier que la sonde d'intubation n'est pas obstruée par la sonde d'oxygène afin d'éviter les hyperpressions thoraciques. De même, la sonde d'oxygène ne doit pas être introduite trop loin, au-delà de la carène, dans un seul poumon.

La durée du test n'est pas clairement établie. Les recommandations habituelles préconisent une durée d'au moins 8 à 10 minutes [17].

En l'absence de mouvement respiratoire, on réalisera un gaz du sang artériel après 8-10 minutes, juste avant de rebrancher le respirateur. Si la PaCO<sub>2</sub> n'a pas atteint le seuil requis (> 60 mm Hg) et en l'absence de mouvement respiratoire, on peut prolonger le test d'apnée.

Le résultat du test d'apnée est consigné sur un document signé par un médecin.

### **b) Critères pour conclure à l'absence de ventilation spontanée**

Un test d'apnée est dit concluant (pas de ventilation spontanée) en l'absence de mouvements respiratoires et en présence d'une hypercapnie. Le seuil d'hypercapnie communément admis est de 60 mmHg ou une augmentation de plus de 20 mmHg par rapport à la capnie avant le débranchement [18]. Le seuil de 60 mmHg a été choisi, car il correspond à un seuil plus élevé que celui habituellement capable de stimuler le déclenchement de la ventilation [19].

Par ailleurs, l'absence de ventilation alvéolaire se traduit par une augmentation de la capnie. La durée du test d'apnée influe sur la capnie à la fin du test. En condition physiologique, la capnie augmente d'environ 3 à 4 mmHg par minute d'apnée [20]. Toutefois, cette relation linéaire théorique peut varier de façon importante (poids du sujet, métabolisme basal, acidose associée, etc.). Il convient donc de prendre cette relation avec précaution. C'est plutôt une valeur élevée de capnie (> 60 mmHg) qui définit l'absence de ventilation spontanée. Une capnie très élevée est possible en cas de test prolongé. Ceci n'est pas souhaitable car l'acidose respiratoire associée peut compromettre la fonction des organes.

### **c) Complications du test d'apnée**

Malheureusement, le test d'apnée est fréquemment interrompu en raison d'une mauvaise tolérance. L'examen du tronc cérébral devient alors incomplet.

Une mauvaise tolérance du test d'apnée est reportée dans environ 15 à 20% des cas [21] voire plus en cas de population présentant des pathologies traumatiques, en particulier des traumatismes thoraciques [22]. En raison d'une mauvaise tolérance, ce test ne doit pas être réalisé chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique très sévère, et chez les femmes enceintes [17]. Une acidose est fréquente pouvant s'accompagner d'une vasodilatation et d'effets cardiaques délétères [10]. Les critères de mauvaise tolérance sont une arythmie cardiaque allant parfois jusqu'à l'arrêt cardiaque, une hypotension artérielle (pression artérielle systolique < 90 mmHg), ou une désaturation artérielle significative ( $SpO_2 < 85\%$ ) [23]. Cette mauvaise tolérance doit bien entendu être évitée et traitée car elle peut conduire à une instabilité prolongée et compromettre la qualité des organes potentiellement prélevables voire tout prélèvement.

Il est parfois difficile d'interpréter un test d'apnée chez certains patients insuffisants respiratoires présentant une hypercapnie chronique sévère en raison de l'absence d'effet stimulant respiratoire de l'hypercapnie dans cette population [24].

### **d) Manœuvre de recrutement après le test**

En raison du débranchement du respirateur lors du test d'apnée, des atélectasies peuvent survenir et conduire à altérer le rapport  $PaO_2 / FIO_2$  et exclure des poumons d'un don potentiel. Un des intérêts théoriques de la CPAP est de diminuer les atélectasies post-apnées, même si ce bénéfice n'est pas clairement établi aujourd'hui. La réalisation d'une manœuvre de recrutement alvéolaire juste après le test d'apnée par un soupir étendu (ou recrutement par paliers successifs de 5 mmHg de PEEP jusqu'à 35 mmHg) a été démontrée comme efficace pour améliorer le rapport  $PaO_2 / FIO_2$  et pour augmenter le nombre de poumons présentant des critères compatibles avec le don [25].

### **e) Test d'apnée sous assistance circulatoire**

L'ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation) est une technique de plus en plus employée dans la prise en charge des défaillances cardiaques ou respiratoires. Ces patients peuvent malheureusement évoluer vers la mort encéphalique en raison des complications de la pathologie initiale ayant justifiée l'ECMO, ou de

complications neurologiques de la circulation extracorporelle. Ces patients sont des donneurs potentiels. Le diagnostic d'absence de ventilation spontanée est toutefois difficile dans cette population en raison de l'épuration du CO<sub>2</sub> par les membranes d'oxygénation.

Une manœuvre permettant d'augmenter la capnie chez les patients sous ECMO a été décrite et validée. Le patient est déconnecté du respirateur, la FIO<sub>2</sub> de la membrane d'oxygénation est augmentée à 100% afin d'éviter la désaturation artérielle et le débit de balayage de la membrane (ou sweep gas flow en anglais) est diminué jusqu'à 1 L/min chez l'adulte (0,5 L/min en pédiatrie) afin de diminuer les échanges gazeux liés à la membrane et d'évaluer la ventilation spontanée du patient. Cette stratégie a été démontrée comme faisable et le plus souvent bien tolérée, sans causer d'hypoxémie [26-28].

### III. EXAMENS PARACLINIQUES

#### A. Echo-Doppler et diagnostic de la mort encéphalique

Le diagnostic de l'EME est avant tout clinique et repose sur la constatation de l'abolition des fonctions du cortex et du tronc cérébral en l'absence d'hypothermie et d'intoxication exogène ou endogène. Au-delà de ce constat, il n'existe pas pour le moment de consensus législatif européen sur les critères définissant l'EME [29].

La législation française impose, outre le constat clinique d'EME, de confirmer, soit l'abolition de l'activité électrique corticale (EEG isoélectrique à amplification maximale), soit l'arrêt de la circulation à destination cérébrale par un examen angiographique.

L'accès à l'EEG restant limité, l'angio-scanner est, en France, l'examen de choix pour objectiver l'arrêt de la circulation cérébrale [30].

L'examen Doppler des artères extra et intra crâniennes permet d'objectiver des critères d'arrêt de la circulation cérébrale lorsqu'il existe des facteurs cliniques confondants. A ce titre, le DTC a valeur légale dans certains pays de l'union européenne [31-34] (Allemagne, Tchéquie, Hollande, Espagne) et aussi en Suisse, en Amérique du Nord et Amérique latine.

La législation française ne reconnaissant pas de valeur légale au DTC, ce dernier ne peut être utilisé que pour tenter de réduire le délai entre le diagnostic de suspicion clinique de passage en EME et la mise en œuvre de l'examen réglementaire de confirmation. Ceci peut permettre de réduire le temps écoulé entre la ME et le prélèvement d'organe, et donc d'en améliorer la viabilité.

#### 1. Aspects méthodologiques

Deux types d'examen Doppler peuvent être réalisés : Doppler transcrânien et échographie Doppler duplex avec codage couleur. Dans les deux cas il est possible d'examiner les vaisseaux intra-crâniens du polygone de Willis artères cérébrales moyennes (ACM), cérébrales antérieures et postérieures, tronc basilaire (TB) et les vaisseaux du cou à destination encéphalique (carotides internes et artères vertébrales).

## 2. Modifications du signal Doppler transcrânien au cours de l'arrêt circulatoire cérébral

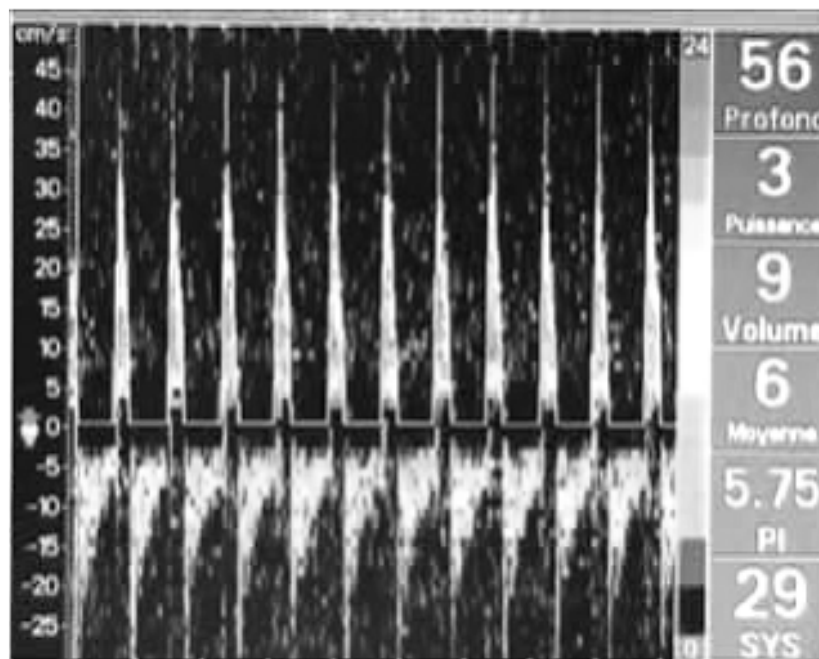
L'arrêt circulatoire cérébral au cours d'EME résulte d'une hypertension intracrânienne (HTIC). Lors de l'élévation de la pression intracrânienne à pression artérielle constante,  $V_{diast}$  des artères du polygone de Willis diminue progressivement, alors que  $V_{syst}$  est peu affectée. Quand la pression intracrânienne (PIC) devient égale à la pression artérielle diastolique, la vitesse diastolique devient nulle. Quand la PIC devient égale à la pression artérielle moyenne (PAM), et donc la PPC nulle, le sonogramme transcrânien prend un aspect caractéristique de flux oscillant composé d'un flux systolique antérograde persistant suivi d'un flux diastolique rétrograde. Plus tardivement il est possible d'observer de brefs pics protosystoliques de faible amplitude. Cet aspect précède la disparition de tout signal lorsque l'ensemble du lit artériel est collabé.

Il existe une corrélation étroite entre l'aspect du sonogramme et le niveau de l'arrêt circulatoire angiographique. Un flux oscillant correspond à un arrêt circulatoire supraclinoidien, les brefs pics protosystoliques à un arrêt intra-pétreux et l'absence de signal à un arrêt de la colonne de contraste au niveau de la carotide cervicale [35].

Deux aspects sont donc caractéristiques de l'arrêt circulatoire cérébral (**Figures 1 et 2**) :

- un flux oscillant, antérograde en systole, rétrograde en diastole ;
- des pics protosystoliques de faible amplitude.

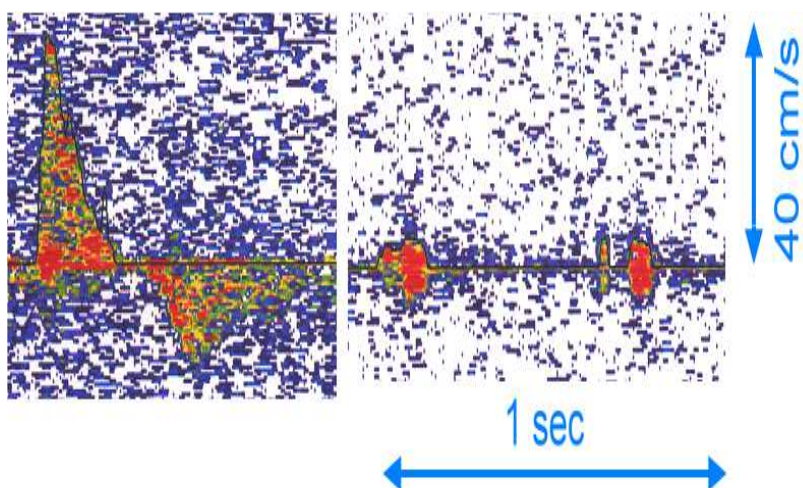
**Figure 1. Flux oscillant systolo-diastolique de l'artère cérébrale moyenne, recueilli à 56 mm de profondeur en fenêtre temporelle. La somme des aires sous la courbe des flux antérogrades systoliques et des flux rétrogrades diastoliques est nulle, indiquant ainsi un débit nul sur cette artère.**



## Figure 2. Aspects au DTC de l'arrêt circulatoire encéphalique.

A gauche : vue sur un cycle cardiaque, d'un flux oscillant systolo-diastolique, caractéristique d'arrêt circulatoire.

A droite : vue sur deux cycles cardiaques, de brefs pics protosystoliques, caractéristiques d'arrêt circulatoire cérébral. Noter la faible amplitude et la brève durée, inférieure à 200 msec.



L'absence de flux au DTC n'est pas un critère d'arrêt circulatoire cérébral. L'absence de signal peut être due à une table osseuse épaisse et stratifiée, ne présentant aucune « fenêtre » acoustique.

Il existe des arrêts circulatoires réversibles, de brève durée, accompagnés de récupération des fonctions cérébrales. En dehors des arrêts circulatoires transitoires contemporains du saignement de l'hémorragie méningée, deux constatations pédiatriques de flux oscillant caractéristique de l'arrêt de la circulation cérébrale ont été accompagnés d'une récupération sans séquelle dans un cas et d'handicap sévère dans l'autre [36]. Bien qu'anecdotiques, ces observations indiquent que dans certaines circonstances, le traitement rapide et adapté de l'HTIC peut s'accompagner d'une récupération fonctionnelle et ce, même lorsque le patient est pris en charge en arrêt de la circulation cérébrale Doppler.

A l'inverse, après arrêt circulatoire ou bas débit extrême par HTIC ayant abouti à l'EME, des mesures de réanimation à visée hémodynamique cérébrale (dérivation ventriculaire externe, osmothérapie, hypertension artérielle induite, volet décompressif) peuvent aboutir au rétablissement transitoire ou à la persistance d'un flux diastolique sur une ou plusieurs artères intracrâniennes [35, 37]. Enfin, l'arrêt de la circulation cérébrale supratentorial ne s'accompagne pas nécessairement d'un arrêt circulatoire au niveau de la fosse postérieure. Ainsi, l'activité du tronc cérébral peut rester préservée en présence d'un arrêt de la circulation cérébrale supratentorial.

Il est parfois possible d'observer des flux oscillants, en l'absence de souffrance cérébrale dans des circonstances telles que l'insuffisance aortique, la contre-pulsion diastolique et d'une façon plus générale chez les enfants atteints de cardiopathie avec shunt [38]. L'aspect sonographique en est alors particulier, le reflux ne concerne qu'une partie de la diastole et l'aire sous la courbe du flux diastolique reste inférieure à celle du flux systolique : en moyenne le flux reste positif.



### 3. Etudes cliniques, sensibilité et spécificité du Doppler transcrânien

La détection d'un flux oscillant systolo-diastolique ou un pic protosystolique sur au moins deux artères intracrâniennes étaient prédictif d'EME avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 91 % [39, 40].

Le flux antérograde diastolique étant préservé chez les patients en coma barbiturique, qui n'évoluent pas vers l'EME, le DTC permet ainsi de faire simplement le diagnostic de suspicion d'EME, lorsque l'examen clinique n'est pas contributif [39, 41].

Le DTC permet de raccourcir le délai de demande de l'examen réglementaire de confirmation [42-44].

Par voie transcranienne, il existe de rares cas de « faux négatifs » du diagnostic de ME [35, 36, 42].

Dans 5% à 33% des cas, il est impossible d'obtenir un signal, soit du fait de l'absence de fenêtre d'insonnation, soit du fait de l'absence de signal d'un lit artériel thrombosé [35, 42, 45]. En l'absence de signal sylvien détectable, la constatation de l'abolition du flux diastolique de la carotide primitive est toujours prédictif d'évolution vers l'EME [46]. L'adjonction de l'examen par voie transorbitale de la carotide interne aux examens par voies transtemporale et transforaminale améliore la sensibilité de l'examen DTC de façon appréciable.

Cependant, il persiste un flux diastolique de la carotide interne chez 20% des patients en EME et ceci constitue une source importante de « faux négatifs », quand seul le flux de ces artères est analysé. Une méta-analyse résume ces résultats: la sensibilité moyenne est de 90%, la spécificité de 98% [47].

La fédération mondiale de neurologie, voulant promouvoir le DTC comme moyen diagnostique d'arrêt de la circulation cérébrale, a proposé un consensus sur les critères de jugement positif [48] qui ont largement inspiré les recommandations récentes en Allemagne [34]. Cette approche est différente de la nôtre, car en France l'examen Doppler n'a pas de valeur réglementaire. Il est cependant possible de s'en inspirer dans un souci de bonnes pratiques.

### 4. Critères d'arrêt circulatoire cérébral

- Par voie transcrânienne : flux oscillant ou pics systoliques bilatéraux sur les carotides internes, les ACM, le tronc basilaire et les artères vertébrales (pour ces dernières exclusivement en echo-Doppler). En cas de flux oscillants, les aires sous la courbe des flux antérogrades et rétrogrades au cours du cycle cardiaque doivent être égales. Les pics systoliques doivent avoir lieu en protosystole, être d'une durée inférieure à 200 ms, et de vitesse maximale < 50 cm/s.
- Et, par voie extracrânienne : enregistrement bilatéral des carotides internes et des artères vertébrales lorsque ces dernières ne sont pas accessibles par voie transcrânienne.
- L'examen doit être répété à 30 mn d'intervalle et aboutir aux mêmes constats.
- L'absence de signal transcrânien ne constitue pas un argument d'ACC du fait de la possibilité d'une mauvaise transmission acoustique.
- Le niveau minimum de pression artérielle moyenne requis durant l'examen est de 60 mmHg chez l'adulte. Les valeurs minimales requises chez l'enfant apparaissent tableau 1 (Voir Chapitre consacré au prélèvement pédiatrique).

## **B. Index Bispectral (BIS)**

Le BIS, couramment utilisé en anesthésie, a été proposé comme une technique possible pour déterminer à quel moment envisager de réaliser les examens clinique et paracliniques pour l'établissement du diagnostic d'EME. Une étude récente qui apporte des données originales et compile la littérature existante, propose qu'un BIS < 20 permette d'envisager des examens de confirmation alors qu'un BIS > 20 a de grandes chances (valeur prédictive positive : 84%, négative : 100%) de montrer une activité résiduelle infirmant à ce moment-là l'EME [49]. En situation d'EME, un BIS positif mais à des valeurs basses, peut s'expliquer par une activité EMG ou cardiaque qui interfère avec la mesure.

## **C. Electroencéphalogramme (EEG) et Potentiels évoqués (PE) pour le diagnostic de mort cérébrale**

### **1. EEG**

L'EEG permet de mettre en évidence l'absence d'activité corticale mais il n'explore pas l'activité du tronc cérébral.

#### **a) Critères de mort cérébrale**

Les recommandations concernant le recueil et l'interprétation de l'EEG ont été réactualisées en 2015. L'EEG doit être réalisé par un technicien expérimenté avec un minimum de 8 électrodes sur le scalp. La durée de l'enregistrement est de 30 minutes avec des stimuli auditifs ou sensoriels réguliers. La température corporelle doit être au minimum de 35°C et la pression artérielle moyenne doit être maintenue au-dessus de 65 mmHg.

L'absence d'activité électrique cérébrale est définie par l'absence d'activité au-dessus d'une amplitude de 2 µV, même après stimulation sensorielle.

En cas de nécessité de réalisation d'examen plus précoce, la réalisation de l'angioscanner est préférable. Un délai de 12h après arrêt circulatoire est recommandé avant examen.

Chez l'enfant, l'EEG n'est pas fiable en-dessous de 7 jours de vie du fait de l'immaturation cérébrale. Entre 7 jours et 1 mois, l'intervalle recommandé entre deux EEG est de 24 heures. En-dessous de l'âge de 2 mois, le médecin qui interprète l'EEG doit être familiarisé avec les particularités de l'EEG dans cette tranche d'âge.

#### **b) Sensibilité et spécificité de l'EEG**

La sensibilité et la spécificité de l'EEG sont de l'ordre de 90 % depuis 1990 [50]. Dans les études récentes utilisant un matériel moderne et une digitalisation du tracé et une diminution des artefacts, la sensibilité de l'EEG est certainement supérieure à 90 %. Dans une étude allemande prospective chez 71 patients, la sensibilité de l'EEG était de 94 %, identique à celle de l'angio-scanner et meilleure que les autres techniques (Doppler, potentiels évoqués) [51].

En l'absence de prise de toxique ou d'hypothermie < 35°C, la spécificité de l'EEG est excellente. Dans une étude rétrospective chez 329 patients ayant les critères cliniques de mort cérébrale, l'absence d'activité électrique cérébrale était retrouvée dans 96,5% des cas [52]. Les auteurs insistent sur l'intérêt de l'EEG dans

les atteintes du tronc cérébral. Dans ce cas, l'absence de ventilation spontanée et l'abolition des réflexes du tronc cérébral peuvent ne pas témoigner de l'absence de circulation encéphalique. En réanimation, l'élimination d'artefacts est indispensable pour pouvoir interpréter l'EEG. Des recommandations techniques ont été publiées pour minimiser ce risque [53].

### **c) Utilisation pratique de l'EEG**

Une enquête Française avait montré que l'EEG était utilisé pour confirmer la mort cérébrale dans 54 % des réanimations. L'EEG était surtout utilisé pendant la journée, en dehors des week-ends[30]. Une enquête internationale montrait une utilisation très variable de l'EEG, utilisé par 29 % des répondants à l'enquête de manière obligatoire et chez 47 % de manière optionnelle [54]. C'était l'examen paraclinique le plus souvent utilisé, devant le Doppler transcrânien.

Fernandez-Torre et al. ont étudié le retard au diagnostic de mort cérébrale en fonction des examens pratiqués [52]. La persistance d'une activité électrique cérébrale retardait le prélèvement chez seulement 3,5 % des patients. Dans la grande majorité des cas, le délai diagnostique était comparable à celui obtenu par l'angio-scanner. En France, la loi oblige de répéter l'EEG après un intervalle de 4 heures. C'est une spécificité française qui n'est pas validée par la littérature et qui retarde le diagnostic. Dans les heures qui suivent un arrêt cardio-circulatoire, l'absence d'activité EEG peut être réversible. De manière générale, il peut persister une activité EEG un certain temps après l'arrêt circulatoire cérébral [55].

## **2. PE**

L'intérêt des potentiels évoqués (PE) est d'être relativement résistant à l'action des agents sédatifs. Une limite importante est l'existence de lésions isolées du tronc cérébral qui peuvent conduire à une abolition des PE par absence de conduction et donc conduire à un faux diagnostic de mort cérébrale. Les PE auditifs (PEA) sont absents de manière bilatérale dans environ 70 % des cas. Les PE somesthésiques (PES) sont plus robustes et confirmaient la mort cérébrale dans 82 % des cas dans une étude [51]. Dans une étude rétrospective récente, la sensibilité et la spécificité des PES recueillis dans les 24 heures suivant l'admission était respectivement de 75,7% et 76,6% pour prédire l'évolution vers la mort cérébrale [56]. Les PES pourraient donc être intéressants pour cibler les patients pouvant évoluer vers un don d'organes mais la mise en œuvre paraît très lourde en dehors de quelques centres très spécialisés. L'association PEA-PES semble nécessaire pour limiter le risque de mauvaise interprétation liée à des troubles de conduction nerveuse (surdité, atteinte médullaire) [57].

## **D. Angio-scanner et autres techniques d'imagerie**

L'imagerie dans le cadre de la mort encéphalique (ME) a une triple fonction : confirmer le caractère irréversible du diagnostic clinique, préciser la nature et l'étiologie des lésions encéphaliques, faciliter l'évaluation des organes dans l'éventualité d'un don d'organe.

## **Techniques d'imagerie utiles au diagnostic de mort encéphalique**

Le décret du 2 décembre 1996 prévoit comme examen d'imagerie diagnostique de la ME une angiographie cérébrale. Ce décret a le mérite de n'en préciser ni la voie d'opacification (injection artérielle ou veineuse, etc.), ni la technique (radiographie, scanner, imagerie par résonance magnétique, etc.), ni le détail de l'interprétation, se contentant d'exiger la constatation d'un « arrêt de la circulation encéphalique ».

La circulaire, non opposable, qui accompagne le décret précise, sur avis de l'académie de médecine, que « l'angiographie peut être réalisée par voie artérielle ou veineuse, et que son but est de montrer l'absence d'injection des branches encéphaliques des artères carotides internes et vertébrales, objectivée par une série d'images dont la dernière doit être prise au moins 60 s après le début de l'injection ». La circulaire est donc plus restrictive que le décret en imposant comme preuve de l'arrêt circulatoire encéphalique uniquement un critère de non-opacification artérielle et en étendant ce critère aux branches intracrâniennes des carotides et aux deux artères vertébrales. Or, « l'arrêt de la circulation encéphalique » peut tout aussi bien être prouvé par l'absence de retour veineux ou l'absence de perfusion tissulaire cérébrale ; la mort du tronc cérébral peut parfaitement être prouvée cliniquement et celle des hémisphères n'imposer qu'une non-visualisation de leur propre circulation, comme c'est le cas dans la majorité des pays, permettant de diversifier les examens utiles au diagnostic de ME. En cas de situation où l'examen clinique est incomplet (test d'apnée non réalisable), l'angiographie est la technique de confirmation diagnostique acceptable. Dans certaines circonstances, on peut avoir recours à l'angiographie. Par ailleurs, cela pose un problème dans les cas où la pression intracrânienne est supérieure à la pression artérielle moyenne mais inférieure au pic de la pression systolique. En effet, dans ces cas, il y a bien arrêt de la circulation cérébrale, comme le montre l'absence de perfusion cérébrale ou de retour veineux, mais il peut persister une opacification grêle et partielle des tronçons proximaux des artères intracrâniennes, sans opacification des branches terminales (*stasis filling*). Enfin, l'arrêt de la circulation cérébrale peut manquer lorsqu'une craniectomie a été réalisée. Dans ce cas, l'œdème cérébral entraîne une issue du parenchyme cérébral en dehors de la boîte crânienne sans augmentation de la pression intracrânienne, donc sans diminution notable de la pression de perfusion.

Dans tous les cas, les techniques d'angiographie, pour être valides, doivent être réalisées chez des patients ayant une pression artérielle  $\geq 65$  mmHg au moment de l'examen [58].

### **Artériographie sélective des artères cérébrales**

Cette artériographie est réalisée par des injections sélectives des deux carotides et des deux vertébrales, le plus souvent à l'aide d'un cathéter introduit par foie fémorale [59-61]. Un produit iodé non ionique est injecté par un perfuseur automatique à raison de 12 ml (6 ml/s) pour les carotides, et de 8 ml (4 ml/s) pour les vertébrales. L'acquisition se fait à raison de 6 images/s pendant 20 s avec une acquisition tardive à 60 s. Les acquisitions sont faites avec des clichés de face et de profil. L'image classique permettant d'affirmer le diagnostic de ME est un arrêt d'opacification des artères à l'entrée du crâne, dans la partie pétreuse de la carotide interne et au niveau du foramen magnum pour les vertébrales, avec une stagnation au-delà de 1 mm du lieu d'injection sélectif. Certains acceptent également comme critères de non-perfusion cérébrale la présence d'une opacification grêle et initiale des artères impliquées (*stasis filling*), contrastant avec une absence de prise de contraste au temps parenchymateux et au temps veineux. Cette technique, longtemps considérée comme la référence sans réelle validation, a comme principaux inconvénients de nécessiter le transfert du malade en service d'imagerie vasculaire, d'être invasive avec un abord artériel, d'être longue si l'on opacifie toutes les artères (plus d'une heure), d'utiliser beaucoup de produit de contraste et d'exiger la présence d'un radiologue vasculaire compétent 24 h/24, donc de ne pas être réalisable partout.

## **Angiographie cérébrale numérisée**

L'angiographie cérébrale numérisée avec soustraction peut être réalisée soit par voie artérielle (cathétérisme de l'aorte ascendante avec injection simultanée des quatre axes encéphaliques appelés également gerbe aortique), soit par une voie veineuse périphérique ou centrale de bon calibre [62]. Cette méthode permet d'affirmer l'arrêt de la circulation cérébrale sur les mêmes critères que l'artériographie conventionnelle. Elle nécessite moins de produit de contraste, et dure moins longtemps. Elle impose toujours la présence d'un radiologue compétent et d'une salle d'angiographie disponible 24 heures sur 24, ainsi que le déplacement du malade.

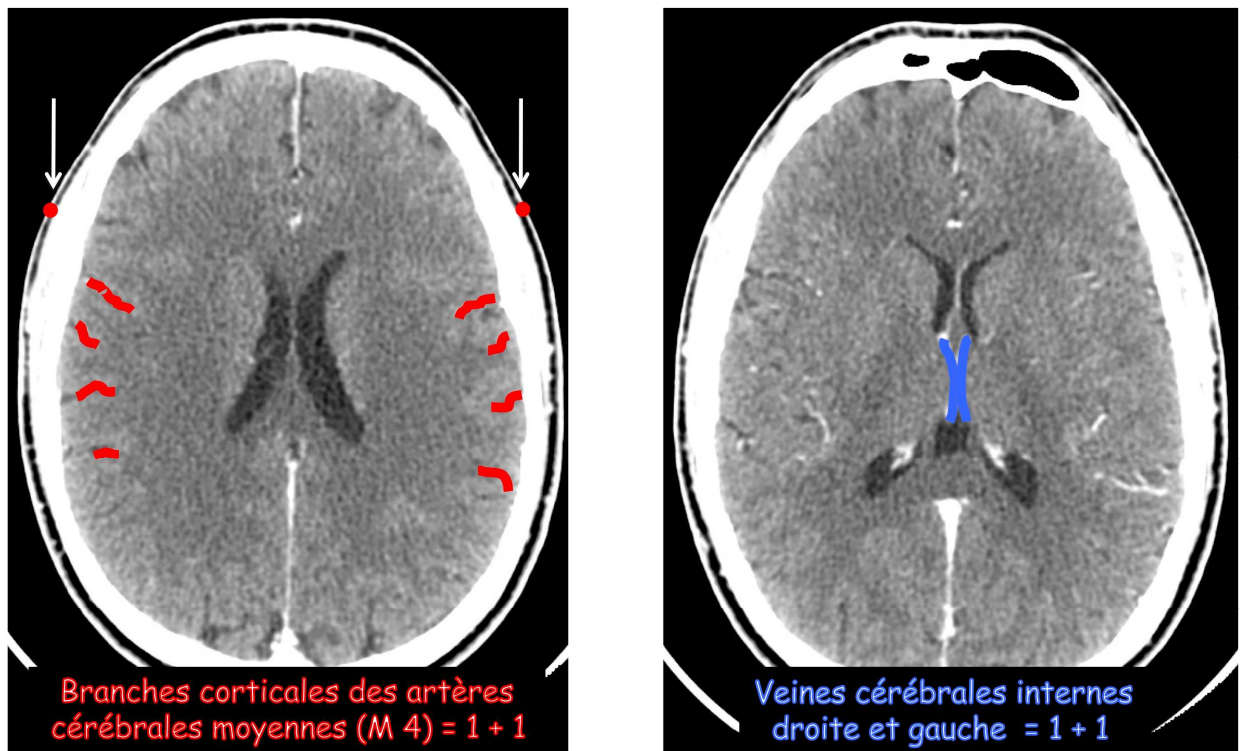
## **Angioscanner cérébral**

Il est recommandé de réaliser cet examen après 6 heures d'observation des signes cliniques d'EME. La technique nécessite la réalisation d'un scanner hélicoïdal sans injection avec des coupes contiguës pour servir de référence notamment en cas de foyer hémorragique [58, 63, 64]. L'injection d'un produit iodé non ionique est ensuite réalisée par une voie veineuse périphérique de bon calibre, réservée à cet effet, à raison de 3 ml/s et d'un volume de 2 ml/kg. L'acquisition des images est alors réalisée en deux phases, la première 20 s après le début de l'injection, la seconde 1 min après le début de l'injection. Le balayage doit être réalisé dans les deux cas, avec les mêmes paramètres. Dans les faits, on ne réalise plus les images à exactement 20 et 60 secondes, mais on réalise un suivi de bolus afin de réaliser une acquisition au temps artériel, et une acquisition 60 secondes plus tard. Cela garantit une meilleure reproductibilité des examens. En effet, le délai pour l'arrivée du produit de contraste varie selon que l'on injecte par une voie centrale ou par une voie périphérique et le lancement des acquisitions en fonction de l'arrivée du contraste devient la règle. Les cohortes ont été étudiées après validation du test d'apnée.

L'analyse de la première série d'images à 20 s permet de s'assurer que l'injection de produit de contraste a bien eu lieu et que le débit cardiaque était suffisant pour permettre l'opacification des branches de division des carotides externes (artère temporale superficielle). Un travail récent montre que les artères faciales sont souvent plus visibles que les temporales, et que les branches de la carotide externe restent toujours visibles sur la deuxième série de clichés après 60 s [65]. Lorsqu'il s'est posé la question de maintenir l'acquisition à 20 s pour la validation du protocole d'angioscanner par l'Agence de la biomédecine, la Société Française de Neuroradiologie a insisté sur la nécessité de réaliser cette acquisition [66]. En pratique, l'angioscanner cérébral pour le diagnostic d'état de mort encéphalique s'accompagne de plus en plus souvent d'un scanner corps entier pour effectuer un bilan de prélevabilité des organes. Ce scanner corps entier (cou, thorax, abdomen et pelvis) comporte toujours une phase artérielle afin de repérer des variantes anatomiques vasculaires (variantes de l'artère hépatique ou artères polaires rénales essentiellement). De fait, il est facile de disposer d'une grande acquisition du vertex jusqu'à la symphyse pubienne au temps artériel.

L'analyse de la deuxième série à 60 s (demandée par la réglementation) permet d'affirmer ou non l'arrêt de la circulation cérébrale (absence totale d'opacification des artères et des veines intracrâniennes). On peut s'aider de soustractions qui mettent en évidence l'absence de différence au sein du parenchyme cérébral entre les clichés avant injection et les clichés à 60 s chez un patient en EME.

Le peu de données de la littérature concernant l'utilisation de l'angioscanner pour le diagnostic de l'EME amène dans l'immédiat à utiliser les critères définis par l'équipe de Dupas et validés par le Conseil médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine [58, 67]. Ces critères, au nombre de quatre, sont rappelés sur la **Figure 3**. Il s'agit de critères de non-opacification des artères terminales du cortex droit et gauche, des veines cérébrales internes droite et gauche. Des critères alternatifs ont été récemment proposés, incluant l'évaluation de la circulation veineuse sous tentorielle (Score de Rennes) [68].



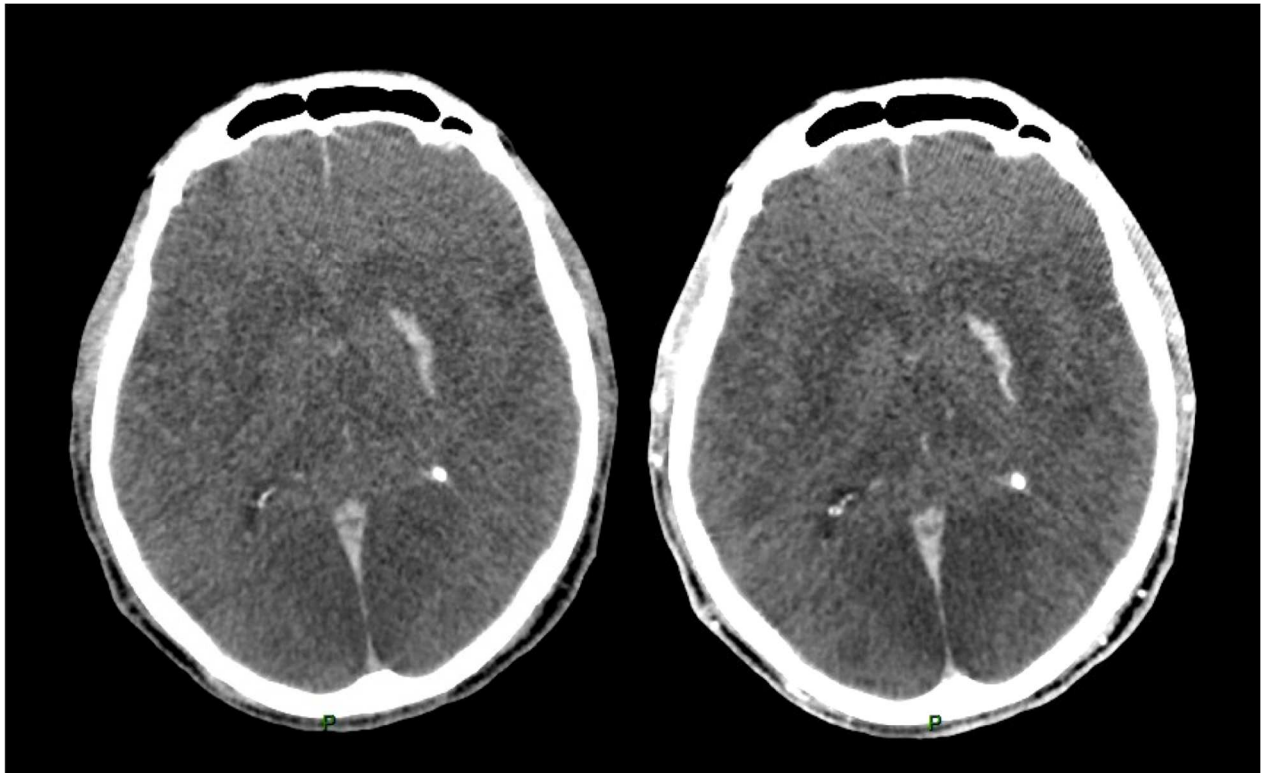
**Figure 3. Représentation graphique sur un angioscanner cérébral des 4 vaisseaux à identifier, permettant de définir le score de Dupas.**

L'opacification des artères et des veines ophtalmiques n'est pas prise en compte en raison de leurs anastomoses avec le territoire de la carotide externe, et ne s'oppose donc pas au diagnostic d'arrêt de la circulation cérébrale. Il en est de même de l'opacification du sinus sagittal supérieur et des sinus latéraux du fait de ses anastomoses avec les vaisseaux méningés issus des branches de la carotide externe. Ces phénomènes se retrouvent d'ailleurs en angiographie conventionnelle.

Par ailleurs, comme pour l'angiographie conventionnelle, on peut considérer que la présence d'un *stasis filling* (remplissage incomplet grêle et tardif des segments sous-arachnoïdiens M1 des artères cérébrales moyennes, associé à une non-visualisation du retour veineux au niveau des veines cérébrales internes est compatible avec le diagnostic d'arrêt circulatoire encéphalique.

La présence de lésions hémorragiques du parenchyme cérébral peut, dans certains cas, rendre la lecture de l'angioscanner délicate [65]. Ces situations sont rares et peuvent faire l'objet d'un traitement secondaire particulier. En effet, une soustraction des images sans injection, permet de s'affranchir de l'hyperdensité spontanée des espaces sous-arachnoïdiens due à la présence de sang. Néanmoins, le plus souvent le

diagnostic ne pose pas de problème (Figure 4).



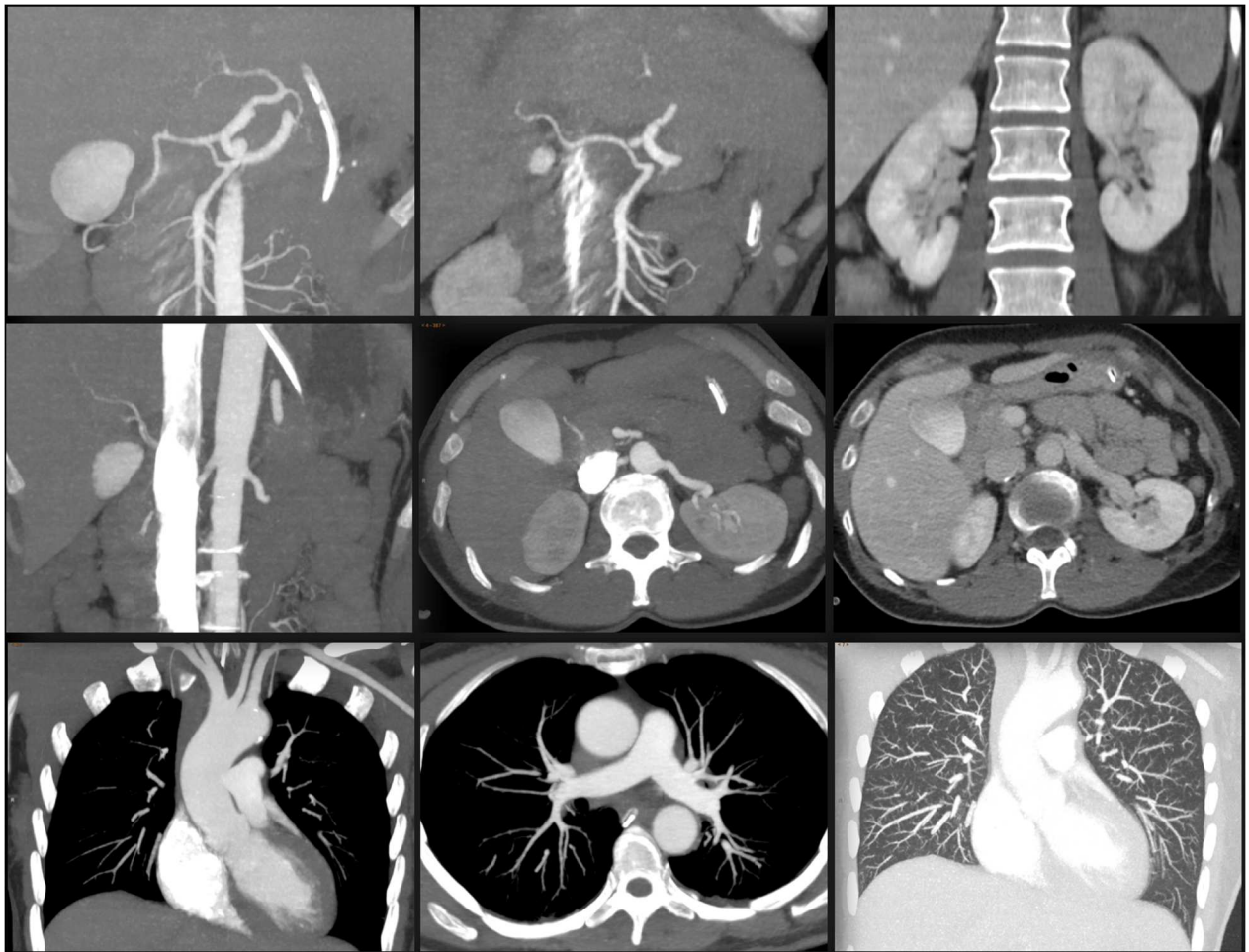
**Figure 4. Scanner cérébral sans injection et à 60 secondes montrant l'absence d'opacification des branches distales des artères cérébrales moyennes et l'absence de retour veineux cérébral (Score de 4). L'opacification des artères temporales superficielles confirment l'injection de contraste.**

Enfin, il faut noter d'une manière générale une mauvaise visualisation des vaisseaux de la fosse postérieure avec la technique de l'angioscannographie. En raison de la qualité de l'imagerie des scanners actuels, il peut apparaître plus de faux négatifs qu'avec l'angiographie conventionnelle, ce qui peut retarder le diagnostic mais représente une sécurité pour le malade. Ces scanners ont en effet une telle résolution en contraste qu'ils permettent de détecter des opacifications minimales, invisibles en angiographie numérisée. Un deuxième examen peut alors être proposé. L'angioscanner est un examen qui certes impose le déplacement du malade vers le service de radiologie, mais est un acte peu invasif, rapide, qui peut être réalisé sur protocole par un technicien entraîné non médecin et qui permet de faire dans le même temps une imagerie de tous les organes potentiellement prélevables. Surtout, les scanners sont désormais beaucoup plus disponibles que les salles d'angiographie.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'angioscanner cérébral est désormais avantageusement complété par un scanner dit « corps entier » afin d'être exhaustif dans le bilan de prélevabilité du donneur potentiel. Ce protocole corps entier associe une acquisition cérébrale sans injection, une acquisition abdominale sans injection, une acquisition cérébrale, thoracique et abdominale au temps artériel et à plus de 60 secondes. Le



but est d'effectuer un bilan morphologique de chaque organe, tant sur le plan parenchymateux que sur le plan vasculaire, et de rechercher des contre-indications au prélèvement multi-organes (Figure 5).



**Figure 5 : Scanner corps entier chez une femme de 47 ans en EME sur rupture d'anévrisme intra-crânien. Pas de contre-indication au PMO et cartographie vasculaire optimale.**

La lecture des images de l'angioscanner doit être réalisée le plus rapidement possible par un radiologue entraîné, car ce dernier devra signer le compte-rendu précisant l'arrêt ou non de la circulation encéphalique et donc, en pratique, la confirmation ou non de la mort. Cette interprétation peut se faire par télétransmission après accord entre services de radiologie. Le radiologue qui interprète l'angioscanner doit remplir une grille type établie par l'agence de la biomédecine. En fonction du bilan multi-organes, les organes à prélever sont discutés, ce qui permet d'éviter de déplacer inutilement des équipes chirurgicales.

La possibilité, grâce à l'extension de la puissance des scanners (64 barrettes et plus) et à l'apparition de nouveaux logiciels, d'analyser non seulement la vascularisation mais aussi la perfusion tissulaire devrait renforcer l'intérêt de l'angioscanner.

Enfin, lorsqu'un angioscanner montre un score de Dupas <4, il se pose la question de la stratégie à adopter



et du délai pour réaliser un nouvel angioscanner. Bien qu'il n'existe pas d'étude pour répondre à cette question, il est d'usage d'attendre 6 heures pour réaliser un nouvel angioscanner. Si le patient est porteur d'une craniectomie décompressive, il peut alors être judicieux de s'orienter vers l'EEG pour confirmer la mort encéphalique.

Si l'angioscanner est désormais largement utilisé en France pour le diagnostic d'état de mort encéphalique, son adoption est loin de faire l'unanimité hors de nos frontières. La Cochrane Library en particulier ne recommande pas l'angioscanner en raison de sa trop faible sensibilité, et préconise des études multicentriques et des méta analyses pour valider l'angioscanner [69]. Néanmoins, en France, la confirmation de la mort encéphalique repose, en terme d'imagerie, de plus en plus sur l'angioscanner. Le moment propice pour réaliser cet examen sera au mieux guidé par le monitoring doppler de la circulation cérébrale.

## **IV. Circonstances particulières**

### ***Hypothermie***

Sa correction fait appel à des méthodes de réchauffement externes courantes qui sera généralement nécessaire de poursuivre tant l'EME et la vasoplégie qui l'accompagne sont propices au refroidissement du patient.

### ***Patient sous assistances extracorporelle (ECLS/ECMO)***

Les patients sous assistance et en particulière les assistances artério-veineuse (ECLS) qui suppléent aux échanges gazeux et à la circulation sanguine, sont susceptibles, du fait de la sévérité de la situation, des complications possibles, d'évoluer vers l'EME. Les particularités du test d'apnée sont envisagées ci-dessus.

### ***Coma anoxique après arrêt cardiaque, lésions cérébrales focales***

Une réémergence de la circulation cérébrale est possible, alors que l'examen clinique est celui d'un coma aréactif [70]. Les raisons sont diverses : remontée de la pression artérielle, résorption de l'œdème sous l'effet de la réanimation, etc. Dans le coma anoxique après arrêt cardiaque et en particulier si une hypothermie thérapeutique est réalisée, il est recommandé de ne pratiquer l'EEG qu'après 12h suivant la reprise de l'activité cardiaque (en absence d'hypothermie thérapeutique) ou le retour à la normothermie [71]. Dans ces situations où l'EEG peut être pris en défaut, l'imagerie de confirmation (angioscanner ou artériographie) peut s'avérer plus robuste et sans doute préférée.

### ***Locked-in syndrome***

Ce tableau lié à une ischémie pontine (hématome ou AVC basilaire) induit une paralysie quasi totale où seule persiste la verticalité des mouvements oculaires chez un patient par ailleurs mutique et conscient [7]. Bien que trompeur, ce tableau ne doit pas échapper à une analyse de l'histoire clinique et à l'imagerie.

### ***Diagnostic de l'EME chez l'enfant***

L'activité de prélèvement et de greffe en pédiatrie représente 5% de l'activité totale recensée par l'Agence de la Biomédecine.

Il existe des particularités à connaître chez l'enfant de moins de 5 ans et plus encore chez le nourrisson dont l'immaturation hépatique et rénale et des particularités métaboliques modifient le métabolisme des médicaments, notamment. Chez le petit, l'examen neurologique présentant des réflexes immatures, du tronc la possibilité de pauses respiratoires physiologiques sont autant d'éléments confondants. En outre, des cas anciens ont rapporté le retour à une activité électrique EEG, après un temps de silence. Tous ces éléments incitent à un formalisme que soulignent les recommandations internationales et françaises. Ces dernières, édictées sous l'égide de l'ABM s'appliquent aux enfants de moins de 5 ans, tandis que pour ceux au-delà de 5 ans, les critères diagnostiques de l'adulte s'appliquent. Elles comprennent les mêmes étapes que pour l'adulte à un détail près : examen clinique et Doppler transcrâniens sont répétés afin d'identifier le moment pour réaliser le diagnostic clinique d'EME par deux médecins (examen clinique et test d'apnée) puis l'examen complémentaire de confirmation (EEG ou angio scanner).

On notera qu'ici le Doppler transcrânien (sonde de 2MHz) est particulièrement aisé chez l'enfant.

## Références

1. Code de la Santé Publique. *Articles 1232-1 à 4*. Available from: <http://www.legifrance.fr/>.
2. Roberts DJ, MacCulloch KA, Versnick EJ, and Hall RI. Should ancillary brain blood flow analyses play a larger role in the neurological determination of death? *Can J Anaesth*, 2010, 57: p 927-35.
3. Ruess D, B. Rieger, R. Goldbrunner, and HP. Schlacke, Pitfalls in brain death diagnosis: a case report. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2013, 74: p 192-6.
4. Agence de la Biomédecine. *Livret d'aide à la prise en charge d'un donneur potentiel d'organes en vue de prélèvements*. 2010.  
Available from: [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/livret\\_aidebd.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/livret_aidebd.pdf).
5. Arrêté du 2 décembre 1996 pris en application du décret no 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques.
6. Greer DM, Wang HH, Robinson JD, et al. Variability of Brain Death Policies in the United States. *JAMA Neurol*, 2016, 73: p 213-8.
7. Shappell CN, Frank JI, Husari K, et al. Practice variability in brain death determination: a call to action. *Neurology*, 2013, 81: p 2009-14.
8. Kumar A, Tummala P, Feen ES, and Dhar R. Spinal Decerebrate-Like Posturing After Brain Death: A Case Report and Review of the Literature. *J Intensive Care Med*, 2016, 31: p 622-4.
9. Dosemeci L, Cengiz M, Yilmaz M, and Ramazanoglu A. Frequency of spinal reflex movements in brain-dead patients. *Transplant Proc*, 2004, 36: p 17-9.
10. Goudreau JL, Wijdicks EF, and Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. *Neurology*, 2000, 55: p 1045-8.
11. Levesque S, Lessard MR, Nicole PC, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med*, 2006, 34: p 2213-6.
12. Wijdicks EF, Manno EM, and Holets SR. Ventilator self-cycling may falsely suggest patient effort during brain death determination. *Neurology*, 2005, 65: p 774.
13. Burns JD and Russell JA. Tension pneumothorax complicating apnea testing during brain death evaluation. *J Clin Neurosci*, 2008, 15: p 580-2.
14. Bar-Joseph G, Bar-Lavie Y, and Zonis Z. Tension pneumothorax during apnea testing for the determination of brain death. *Anesthesiology*, 1998, 89: p 1250-1.
15. Cros J, Pichon N, Dugard A, Vignon P, and Francois B. [Barotrauma by Venturi effect during apnea testing for the determination of brain death. Should it change the terms of application of this test?]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2009, 28: p 900-2.
16. Vivien B, Haralambo MS, and Riou B. [Barotrampa during apnea testing for the determination of brain death]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2001, 20: p 370-3.
17. Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *JAMA*, 1981, 246: p 2184-6.
18. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*, 2015, 43: p 1291-325.

19. Lang CJ and Heckmann JG. Apnea testing for the diagnosis of brain death. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112: p 358-69.
20. Shapiro BA. The apnea-PaCO<sub>2</sub> relationship: some clinical and medico-legal considerations. *J Clin Anesth*, 1989, 1: p 323-7.
21. Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, and MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care*, 2013, 58: p 532-8.
22. Kerhuel L, Srairi M, Georget G, et al. The optimal time between clinical brain death diagnosis and confirmation using CT angiography: a retrospective study. *Minerva Anesthesiol*, 2016, 82: p 1180-1188.
23. Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 1995, 45: p 1012-4.
24. Shemie SD, Doig C, Dickens B, et al. Severe brain injury to neurological determination of death: Canadian forum recommendations. *CMAJ*, 2006, 174: p S1-13.
25. Paries M, Boccheciampe N, Raux M, et al. Benefit of a single recruitment maneuver after an apnea test for the diagnosis of brain death. *Crit Care*, 2012, 16: p R116.
26. Smilevitch P, Lonjaret L, Fourcade O, and Geeraerts T. Apnea test for brain death determination in a patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocrit Care*, 2013, 19: p 215-7.
27. Hoskote SS, Fugate JE, and Wijdicks EF. Performance of an apnea test for brain death determination in a patient receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014, 28: p 1027-9.
28. Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, et al. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients. *Intensive Care Med*, 2016, 42: p 72-81.
29. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, and Smith M. Variability in brain death determination in europe: looking for a solution. *Neurocrit Care*, 2014, 21: p 376-82.
30. Orban JC, Ferret E, Jambou P, Ichai C, and AzuRea g. Confirmation of brain death diagnosis: A study on French practice. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34: p 145-50.
31. Escudero D, Valentin MO, Escalante JL, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia*, 2015, 70: p 1130-9.
32. Health Council of the Netherlands. Vaststellen van de dood bij postmortale orgaandonatie. *Protocolen en criteria iegHDHHCotN*, 2015; publication no. 2015/13. 2015.
33. Segura T, Calleja S, Irimia P, Tembl JI, and Spanish Society of N. Recommendations for the use of transcranial Doppler ultrasonography to determine the existence of cerebral circulatory arrest as diagnostic support for brain death. *Rev Neurosci*, 2009, 20: p 251-9.
34. Walter U, Schreiber SJ, and Kaps M. Doppler and Duplex Sonography for the Diagnosis of the Irreversible Cessation of Brain Function ("Brain Death"): Current Guidelines in Germany and Neighboring Countries. *Ultraschall Med*, 2016, 37: p 558-578.
35. Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, et al. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients. *J Neurol Sci*, 1998, 160: p 41-6.
36. Chiu NC, Shen EY, and Lee BS. Reversal of diastolic cerebral blood flow in infants without brain death. *Pediatr Neurol*, 1994, 11: p 337-40.
37. Cabrer C, Dominguez-Roldan JM, Manyalich M, et al. Persistence of intracranial diastolic flow in transcranial Doppler sonography exploration of patients in brain death. *Transplant Proc*, 2003, 35: p 1642-3.

38. Rodriguez RA, Cornel G, Alghofaili F, Hutchison J, and Nathan HJ. Transcranial Doppler during suspected brain death in children: Potential limitation in patients with cardiac "shunt". *Pediatr Crit Care Med*, 2002, 3: p 153-157.
39. Davalos A, Rodriguez-Rago A, Mate G, et al. [Value of the transcranial Doppler examination in the diagnosis of brain death]. *Med Clin (Barc)*, 1993, 100: p 249-52.
40. Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, et al. The role of transcranial Doppler in confirming brain death: sensitivity, specificity, and suggestions for performance and interpretation. *Neurology*, 1990, 40: p 300-3.
41. Marinoni M, Alari F, Mastronardi V, Peris A, and Innocenti P. The relevance of early TCD monitoring in the intensive care units for the confirming of brain death diagnosis. *Neurol Sci*, 2011, 32: p 73-7.
42. Hadani M, Bruk B, Ram Z, et al. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*, 1999, 25: p 822-8.
43. Lopez-Navidad A, Caballero F, Domingo P, et al. Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs. *Transplantation*, 2000, 70: p 131-5.
44. Orban JC, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, and Ichai C. Transcranial Doppler shortens the time between clinical brain death and angiographic confirmation: a randomized trial. *Transplantation*, 2012, 94: p 585-8.
45. Lampl Y, Gilad R, Eschel Y, et al. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach. *Arch Neurol*, 2002, 59: p 58-60.
46. Shiogai T, Sato E, Tokitsu M, Hara M, and Takeuchi K. Transcranial Doppler monitoring in severe brain damage: relationships between intracranial haemodynamics, brain dysfunction and outcome. *Neurol Res*, 1990, 12: p 205-13.
47. Chang JJ, Tsivgoulis G, Katsanos AH, Malkoff MD, and Alexandrov AV. Diagnostic Accuracy of Transcranial Doppler for Brain Death Confirmation: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37: p 408-14.
48. Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, 1998, 159: p 145-50.
49. Dunham CM, Katradis DA, and Williams MD. The bispectral index, a useful adjunct for the timely diagnosis of brain death in the comatose trauma patient. *Am J Surg*, 2009, 198: p 846-51.
50. Buchner H and Schuchardt V. Reliability of electroencephalogram in the diagnosis of brain death. *Eur Neurol*, 1990, 30: p 138-41.
51. Welschehold S, Boor S, Reuland K, et al. Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109: p 624-30.
52. Fernandez-Torre JL, Hernandez-Hernandez MA, and Munoz-Esteban C. Non confirmatory electroencephalography in patients meeting clinical criteria for brain death: scenario and impact on organ donation. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124: p 2362-7.
53. Stecker MM, Sabau D, Sullivan LR, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6: Minimum Technical Standards for EEG Recording in Suspected Cerebral Death. *Neurodiagn J*, 2016, 56: p 276-284.
54. Wahlster S, Wijidicks EF, Patel PV, et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology*, 2015, 84: p 1870-9.

55. Norton L, Gibson RM, Gofton T, et al. Electroencephalographic Recordings During Withdrawal of Life-Sustaining Therapy Until 30 Minutes After Declaration of Death. *Can J Neurol Sci*, 2017, 44: p 139-145.
56. Scarpino M, Lanzo G, Carrai R, et al. Predictive patterns of sensory evoked potentials in comatose brain injured patients evolving to brain death. *Neurophysiol Clin*, 2017, 47: p 19-29.
57. Facco E, Munari M, Gallo F, et al. Role of short latency evoked potentials in the diagnosis of brain death. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113: p 1855-66.
58. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19: p 641-7.
59. Bradac GB and Simon RS. Angiography in brain death. *Neuroradiology*, 1974, 7: p 25-8.
60. Munari M, Zucchetta P, Carollo C, et al. Confirmatory tests in the diagnosis of brain death: comparison between SPECT and contrast angiography. *Crit Care Med*, 2005, 33: p 2068-73.
61. Poularas J, Karakitsos D, Kouraklis G, et al. Comparison between transcranial color Doppler ultrasonography and angiography in the confirmation of brain death. *Transplant Proc*, 2006, 38: p 1213-7.
62. Vatne K, Nakstad P, and Lundar T. Digital subtraction angiography (DSA) in the evaluation of brain death. A comparison of conventional cerebral angiography with intravenous and intraarterial DSA. *Neuroradiology*, 1985, 27: p 155-7.
63. Bluemke DA and Chambers TP. Spiral CT angiography: an alternative to conventional angiography. *Radiology*, 1995, 195: p 317-9.
64. Qureshi AI, Kirmani JF, Xavier AR, and Siddiqui AM. Computed tomographic angiography for diagnosis of brain death. *Neurology*, 2004, 62: p 652-3.
65. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al. The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain-death. *J Neuroradiol*, 2006, 33: p 90-5.
66. Leclerc X and Groupe de r. [CT angiography for the diagnosis of brain death: recommendations of the French Society of Neuroradiology (SFNR)]. *J Neuroradiol*, 2007, 34: p 217-9.
67. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30: p 1566-70.
68. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, et al. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. *Ann Intensive Care*, 2016, 6: p 88.
69. Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, et al. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: p CD009694.
70. Sawicki M, Bohatyrewicz R, Walecka A, et al. CT Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Pol J Radiol*, 2014, 79: p 417-21.
71. Webb AC and Samuels OB. Reversible brain death after cardiopulmonary arrest and induced hypothermia. *Crit Care Med*, 2011, 39: p 1538-42.

## Physiopathologie

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Pr MERTES Paul Michel	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg	Coordinateur
Pr BRUDER Nicolas	Hôpital La Timone – Marseille	
Pr GEERAERTS Thomas	CHU de Toulouse	
Pr RIOU Bruno	Hôpital La Pitié Salpêtrière – Paris	
Dr CHARPENTIER Julien	Groupe Hospitalier Cochin – Paris	
Dr MULLER Laurent	CHU Nîmes	

# I. Physiopathologie de la mort encéphalique

La mort encéphalique est définie comme la destruction irréversible et isolée de l'ensemble des centres nerveux intracrâniens. Elle est reconnue comme synonyme de décès de l'individu [1]. La destruction encéphalique est la conséquence d'un arrêt circulatoire encéphalique complet. Dans l'état actuel de nos connaissances, le caractère irréversible souligne la certitude de l'impossibilité d'une récupération secondaire du débit sanguin cérébral. Le terme « isolé » signifie que, pour des raisons liées aux progrès médicaux, la perfusion et l'oxygénation des autres organes de l'individu sont assurées par le maintien artificiel de la ventilation et de la circulation périphérique. Pour retarder l'arrêt circulatoire (cardiaque) complet inéluctable, il est donc nécessaire qu'une équipe médicale, pourvue d'équipements (ventilateur, réchauffeur) et de traitements (catécholamines, hormones), se substitue à certaines fonctions de l'organisme. La dégradation inéluctable de l'organisme en état de ME fait que cette substitution ne peut être que temporaire.

La description comme la définition même de la ME ne peut donc être que d'apparition très récente dans l'histoire de l'humanité, puisqu'elle est étroitement dépendante des progrès médicaux récents. Depuis la description initiale par Mollaret et Goulon, en 1959 [2], la compréhension de la physiopathologie de la ME et de ses conséquences a évolué avec l'accroissement des connaissances.

Une pathologie entraînant une augmentation de la pression intracrânienne (PIC) (traumatisme crânien, ischémie cérébrale systématisée étendue ou ischémie globale après arrêt cardiaque) est indispensable au développement de la ME.

La ME est le prérequis pour le prélèvement d'organe sur cadavre à cœur battant. La définition de la ME est constamment sous-tendue par la nécessité reconnue d'une politique de dons d'organes. En raison de cet objectif, la définition de la ME doit impérativement être précise et non ambiguë. C'est la seule manière possible d'assurer à toutes les parties prenantes une certaine sérénité dans les décisions. C'est aussi la meilleure garantie du succès d'une politique médicale.

## 1. Qu'est-ce que l'encéphale ?

L'encéphale comprend les hémisphères cérébraux, le tronc cérébral et le cervelet. Cette organisation anatomique a abouti à la description, selon les pays, de trois approches différentes de la ME.

- L'approche holocéphalique (whole brain death) correspond à une destruction irréversible de l'ensemble des structures de l'encéphale [3]. C'est la définition actuellement utilisée dans le cadre des prélèvements d'organes chez les sujets en ME en France.
- L'arrêt des fonctions supérieures (higher brain death), avec perte irréversible de la conscience et des fonctions cognitives, et qui correspondrait à une destruction du néocortex. D'après ses défenseurs, cette approche prend en compte « la perte irréversible de ce qui fait l'essence de l'homme » [4].
- La mort isolée du tronc cérébral (brainstem death), où il est considéré que la destruction totale et irréversible du tronc cérébral est une condition nécessaire et suffisante du décès [5].



Il est aujourd'hui reconnu que la conscience repose sur un réseau de structures corticales et sous-corticales, aucune d'entre elles n'étant suffisante, mais chacune étant indispensable [6]. Ces réseaux et connexions nerveuses multiples et complexes répondent mal à des distinctions purement anatomiques. Les critères holocéphaliques restent donc aujourd'hui les mieux adaptés à une définition précise et non ambiguë.

## **2. Centre de la définition : l'arrêt complet du débit sanguin encéphalique**

La vascularisation cérébrale se fait pour sa partie antérieure par les deux artères carotides internes et pour sa partie postérieure par les deux artères vertébrales qui se réunissent pour former le tronc basilaire. Le polygone de Willis constitue une anastomose entre ces deux systèmes et une circulation collatérale potentielle. Le drainage veineux se fait par l'intermédiaire de veines superficielles et profondes qui débouchent dans les sinus veineux. Entre veines cérébrales et sinus, il existe une cascade veineuse : il est nécessaire que la pression hydrostatique des veines soit supérieure à la pression régnant dans le liquide céphalorachidien ou pression intracrânienne (PIC) pour que le sang s'écoule dans les sinus veineux, qui eux ne sont pas soumis à la PIC. La pression de sortie du sang du cerveau est donc la PIC [7].

L'arrêt complet de la circulation se définit comme l'absence de déplacement du sang à travers le cerveau. Ceci n'est possible que si la différence de pression ( $\Delta P$ ) ou pression de perfusion (PPC) entre l'entrée (PAM) et la sortie (PIC) :  $\Delta P = PPC = PAM - PIC$ , n'est pas suffisante pour permettre l'écoulement du sang à travers l'encéphale. Les résistances physiologiques à l'écoulement, liées aux caractéristiques des vaisseaux, font que l'absence de débit peut se produire pour des valeurs de PPC non nulles mais très faibles de l'ordre de 30 mmHg. Par ailleurs, la valeur de la PIC peut être différente d'un endroit à un autre du cerveau, par exemple entre lobes frontaux et fosse postérieure. Une PPC faiblement positive nulle, voire même négative n'est donc pas une preuve suffisante de l'arrêt circulatoire [8].

## **3. Affirmer le caractère irréversible de l'arrêt circulatoire**

L'absence complète de circulation, même prouvée à un instant t, ne peut, à elle seule, définir la ME. Le caractère irréversible est essentiel à la définition de la ME.

La situation d'irréversibilité est flagrante quand il n'est pas possible d'augmenter une PPC insuffisante pour permettre un débit sanguin cérébral. Dans cette situation, toute augmentation, physiologique ou thérapeutique de la PAM entraînera immédiatement une augmentation similaire de la PIC. Cette situation correspond à l'«irréversible décompensation» décrite dès 1965 par Langfitt et al. [9]. Ces auteurs démontraient, dans un modèle animal d'hypertension intracrânienne, qu'une situation de décompensation irréversible était présente quand toute augmentation de PAM élevait la PIC d'une façon rigoureusement identique n'autorisant, quel que soit le niveau de PAM, aucune augmentation du débit sanguin cérébral. La PIC varie donc en fonction du niveau de PAM (pression transmise à travers les axes vasculaires), mais sans modification de la différence entre les deux, la PPC et donc du débit.

La mort d'un organe n'est pas un événement instantané, mais plutôt un processus, un continuum entre hypoxie, défaillance énergétique, nécrose cellulaire et mort irréversible [10]. On sait que la mort neuronale dépend de l'importance de la diminution du débit sanguin cérébral et de la durée de cette hypoperfusion. Il n'existe aucun test clinique ou paraclinique suffisamment performant pour affirmer l'irréversibilité. Ainsi, il

Il y a peu d'arguments factuels, qui permettent de prouver le caractère irréversible des lésions et sur lesquels pourraient se baser des recommandations pour une période minimale d'attente ou d'observation [11]. La décision d'arrêt de la neuroréanimation, et donc de l'irréversibilité de l'atteinte, se fait le plus souvent sur un faisceau d'arguments comprenant un contexte clinique, avec nécessité de la notion d'atteinte cérébrale dramatique, des facteurs modifiant le pronostic (agressions secondaires ou au contraire hypothermie) et une durée des signes de gravité. Réunir le faisceau d'arguments et prendre la décision de réorienter la réanimation vers le don d'organe est une décision médicale appartenant à l'équipe en charge du patient.

## **II. Conséquences de la mort encéphalique sur les autres organes**

Dans les premières heures après la ME, et sous réserve d'une réanimation adéquate, les organes « périphériques » restent fonctionnels. Ils sont cependant directement touchés par l'arrêt des interactions avec l'encéphale. De plus, les conséquences physiopathologiques de la ME et notamment la décharge catécholinergique lors du passage en ME, l'instabilité hémodynamique, les perturbations endocriniennes ainsi que de l'activation génique et de la cascade inflammatoire peuvent aussi avoir un retentissement important sur le fonctionnement de ces organes [12].

### **a. Arrêt des interactions avec le cerveau**

La perte des mécanismes centraux de contrôle et de régulation des systèmes cardiovasculaire et respiratoire explique une partie des signes de ME. La destruction du système nerveux central intracrânien entraîne :

- la suppression des afférences centrales pour le système cardiovasculaire, la commande respiratoire, les baro- et chémorécepteurs dont les arcs réflexes sont détruits. Ceci explique l'arrêt respiratoire et justifie l'épreuve d'apnée. Ces atteintes entraînent aussi un arrêt des variations lentes de la fréquence cardiaque, dépendantes d'un cycle de contrôle central du système sympathique. L'analyse mathématique (transformées de Fourier) des variations de la fréquence cardiaque permet, à partir du simple enregistrement de la fréquence cardiaque, le diagnostic d'arrêt du fonctionnement de ce contrôle situé dans le tronc cérébral [13, 14].
- la libération des centres médullaires sous-jacents avec automatisme médullaire, donc la persistance possible des réflexes ostéo-tendineux, d'un signe de Babinski, de réflexes spinaux lors d'une stimulation nociceptive (signe de Lazare) ou encore de pics hypertensifs brutaux [15]. Ces phénomènes, notamment les réactions motrices réflexes, peuvent surprendre le personnel soignant et doivent être expliqués. Ils nous rappellent qu'au cours de toute anesthésie générale ou péridurale, c'est aussi l'action des produits sur la moelle qui explique l'absence de réactions aux stimuli nociceptifs, aux mouvements des patients et au contrôle strict de la PAM.
- la destruction du centre thermorégulateur hypothalamique et des fonctions endocriniennes. L'hypothermie est fréquente et la baisse de température peut atteindre 1 degré par heure, ceci d'autant plus que le remplissage vasculaire (RV) avec des solutés non réchauffés est important. Elle est liée à une augmentation des pertes (vasodilatation), associée à une diminution de la production de chaleur (baisse du métabolisme). Elle doit être prévenue et traitée.

## **b. Phénomènes mis en jeu lors du passage en mort encéphalique**

Les premiers signes de ME sont souvent reconnus sous le terme d'orage catécholaminergique. Cet orage est une conséquence directe de l'imminence de l'arrêt circulatoire cérébral. Plus la PIC augmente de façon brutale et plus la libération de catécholamines, indirectement mesurée par les concentrations plasmatiques, sera intense et rapide [16, 17]. La première conséquence est une forte augmentation de la PAM pour préserver la PPC. Cette hypertension suivie d'une bradycardie réflexe est connue comme le phénomène de Cushing. Cet épisode est rapidement suivi par une période où l'on observe tachycardie, hypertension et vasoconstriction intense, en relation avec les niveaux plasmatiques élevés de catécholamines [18, 19].

L'ensemble des organes est touché par la libération de catécholamines. L'importance des lésions est liée à la rapidité et à l'importance de cette libération comme le démontre une étude animale rapportant une augmentation des concentrations plasmatiques d'adrénaline de 1000 fois dans le groupe où l'élévation de la PIC est explosive et de 200 fois quand l'élévation de la PIC est progressive. Le niveau d'hypertension artérielle et donc l'augmentation de la post-charge cardiaque sont dépendants des concentrations de catécholamines. Cette élévation semble moins importante chez l'homme [20].

## **c. Conséquences périphériques**

### **Cœur et Mort Encéphalique**

La mort encéphalique peut être responsable de lésions ischémiques focales, d'altérations du métabolisme mitochondrial, d'une modification de l'expression des gènes cardiomyocytaires, et d'altération des fonctions systolique et diastolique affectant les 2 ventricules. Elle peut entraîner une tachycardie sinusale, des extrasystoles ventriculaires multifocales, des troubles de repolarisation de nature ischémique voire une fibrillation ventriculaire. Ces modifications électrophysiologiques peuvent être associées à une altération des propriétés contractiles cardiomyocytaires comme en atteste la similitude des altérations de la relation force-fréquence observées lorsque l'on compare des myocytes provenant de cœur défaillant au cours de la mort encéphalique à des cardiomyocytes prélevés au cours d'insuffisance cardiaque terminale [21]. Si l'existence d'anomalies histologiques associant plage de nécrose et perte de striation des myofibrilles est bien établie dans les modèles expérimentaux, la relation entre modifications fonctionnelles et morphologiques est plus difficile à établir en clinique [22].

Le myocarde apparaît comme particulièrement vulnérable à la survenue d'un orage sympathique, avec une augmentation intense et prolongée de la libération de catécholamines directement à partir des terminaisons nerveuses sympathiques intramyocardiques responsable d'une toxicité directe majorée par la vasoconstriction des artérioles coronaires, [23-27]. Ces atteintes organiques favorisent l'importance des atteintes fonctionnelles dont l'incompétence myocardique globale (stunned myocardium) et semblent pouvoir être prévenues par l'administration précoce de bêtabloquants chez l'animal lors de la phase d'orage sympathique [29]. Il peut aussi exister un œdème pulmonaire neurogénique en rapport avec une redistribution du volume intravasculaire vers les poumons et les vaisseaux à forte capacitance, mais également avec une atteinte directe des capillaires pulmonaires (œdème lésionnel), aggravée par l'éventuelle dysfonction myocardique (œdème hémodynamique).

Cette période de libération intense de catécholamines est courte. Quand la stimulation sympathique cesse, le tonus vasomoteur diminue en relation avec la baisse des catécholamines plasmatiques et une hypotension

artérielle survient, favorisant des phénomènes d'ischémie des organes comme les reins ou le foie, fragilisés par l'orage catécholaminergique. La suppression du baroréflexe participe également à cette hypotension artérielle.

## **Altérations endocriniennes et métaboliques**

La mort encéphalique entraîne une perturbation de la perméabilité cellulaire, pouvant être en relation avec une inhibition des ATPases, une perturbation du fonctionnement de pompes et des canaux dépendants de l'ATP, une hypoxie cellulaire, une acidose intracellulaire. Ainsi, l'équilibre hydroélectrolytique peut être perturbé (hypokaliémie, acidose intracellulaire). L'afflux intracellulaire de calcium causé par ces différentes anomalies peut conduire à l'activation d'enzymes telles que les lipases, les protéases, les endonucléases et la NO synthase.

Selon certains modèles expérimentaux, la ME conduirait à une augmentation du métabolisme anaérobie, avec une production élevée de lactate et une baisse de l'utilisation du glucose et du pyruvate [30]. Cependant, cette prédominance du métabolisme anaérobie est contestée dans d'autres études [31]. Une dysfonction mitochondriale conduisant à un défaut de production énergétique intracellulaire a été retrouvée dans les modèles animaux de ME [30]. De plus, une production excessive de radicaux libres de l'oxygène est possible durant la phase de reperfusion tissulaire et peut aggraver les dommages cellulaires.

Chez les donneurs en ME, des dysfonctionnements endocriniens d'origine centrale sont souvent observés. Le plus fréquent est le dysfonctionnement pituitaire antérieur ou postérieur [32]. Ainsi, le diabète insipide central par défaut de production posthypophysaire d'hormone anti-diurétique (ADH ou arginine vasopressine) est observé chez plus de 80 % des patients en ME donneurs d'organes [33]. Il faut souligner que le diabète insipide peut débiter de façon indépendante de la ME lorsque, par exemple, les lésions posthypophysaires sont consécutives à un traumatisme crânien. La fonction cortico-surrénalienne semble également perturbée : chez des traumatisés crâniens graves, les taux de cortisol (basaux et après stimulation par du synacthène) sont plus bas chez les patients en ME comparés à ceux qui vont survivre [34]. De même, des perturbations de l'axe thyroïdienne ont été décrites, avec diminution des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes [35].

Cependant ce tableau n'est pas toujours complet. Dans certains cas, une activité pituitaire ou une thermorégulation efficace peuvent être conservées après le diagnostic de ME [36]. Ainsi, l'absence de diabète insipide ou de trouble de la thermorégulation n'exclut absolument pas le diagnostic de ME.

## **Inflammation et Mort encéphalique**

L'analyse des modifications de l'activité de certains gènes, de la production de différentes cytokines, ainsi que l'induction de phénomènes d'apoptose s'imposent désormais comme des sujets de recherche majeurs dans le domaine de l'évaluation du donneur d'organes et de sa prise en charge. L'importance du rôle joué par la mort encéphalique dans la genèse d'un véritable processus inflammatoire capable d'influencer les résultats immédiats et à long terme de la transplantation est à l'origine d'un nombre croissant de publications et font de ces perturbations autant de cibles thérapeutiques nouvelles potentielles [37-40].

Un très grand nombre de cytokines et de protéines connues pour leur rôle dans l'adhésion et l'activation des cellules inflammatoires voient leur taux s'accroître au décours d'un traumatisme cérébral. Différentes cellules inflammatoires (macrophages, cellules NK, lymphocytes Th) peuvent également infiltrer différents tissus au décours de la mort encéphalique [12, 39].

De la même manière, au niveau myocardique, la mort encéphalique a pour conséquence une modification de l'expression de gènes codant pour de nombreuses protéines, modification qui semble favorisée par les catécholamines [41-44]. Cette expression semble plus importante sur les myocardes considérés comme impropres à la transplantation par rapport aux myocardes greffés. Une autre conséquence importante de cet état inflammatoire semble être l'expression accrue d'antigènes des complexes majeurs d'histocompatibilité qui pourraient augmenter l'immunogénicité du greffon et favoriser un rejet à moyen ou à long terme [45]. Ceci pourrait conduire à proposer l'utilisation de nouvelles approches thérapeutiques, en particulier immunomodulatrices, dans la prise en charge des donneurs en mort encéphalique.

## Références

1. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *Jama*. 1968;205(6):337-40.
2. Mollaret P, Goulon M. [The depassed coma (preliminary memoir)]. *Revue neurologique*. 1959;101:3-15.
3. Bernat JL. A defense of the whole-brain concept of death. *The Hastings Center report*. 1998;28(2):14-23.
4. Veatch RM. The definition of death: ethical philosophical, and policy confusion. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1978;315:307-21.
5. Pallis C, MacGillivray B. Brain death. *Lancet*. 1981;1(8213):223.
6. Guerit JM. The concept of brain death. *Advances in experimental medicine and biology*. 2004;550:15-21.
7. Luce JM, Huseby JS, Kirk W, Butler J. A Starling resistor regulates cerebral venous outflow in dogs. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1982;53(6):1496-503.
8. Salih F, Holtkamp M, Brandt SA, Hoffmann O, Masuhr F, Schreiber S, et al. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in patients developing brain death. *Journal of critical care*. 2016;34:1-6.
9. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF. Cerebral Vasomotor Paralysis Produced by Intracranial Hypertension. *Neurology*. 1965;15:622-41.
10. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery of cortical neurons as related to degree and duration of ischemia. *Annals of neurology*. 1983;14(3):294-301.
11. Dobb GJ, Weekes JW. Clinical confirmation of brain death. *Anaesthesia and intensive care*. 1995;23(1):37-43.
12. Floerchinger B, Oberhuber R, Tullius SG. Effects of brain death on organ quality and transplant outcome. *Transplantation reviews*. 2012;26(2):54-9.
13. Vakilian AR, Iranmanesh F, Nadimi AE, Kahnali JA. Heart rate variability and QT dispersion study in brain death patients and comatose patients with normal brainstem function. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2011;21(3):130-3.
14. Baillard C, Vivien B, Mansier P, Mangin L, Jasson S, Riou B, et al. Brain death assessment using instant spectral analysis of heart rate variability. *Critical care medicine*. 2002;30(2):306-10.
15. Hosseini MS, Ghorbani F, Ghobadi O, Najafizadeh K. Factors Affecting the Occurrence of Spinal Reflexes in Brain Dead Cases. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*. 2015;13(4):309-12.
16. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *Journal of neurosurgery*. 1984;61(1):76-86.
17. van Loon J, Shivalkar B, Plets C, Goffin J, Tjandra-Maga TB, Flameng W. Catecholamine response to a gradual increase of intracranial pressure. *Journal of neurosurgery*. 1993;79(5):705-9.
18. Cooper DK, Novitzky D, Wicomb WN. The pathophysiological effects of brain death on potential donor organs, with particular reference to the heart. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1989;71(4):261-6.
19. Power BM, Van Heerden PV. The physiological changes associated with brain death--current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anaesthesia and intensive care*. 1995;23(1):26-36.
20. Perez Lopez S, Otero Hernandez J, Vazquez Moreno N, Escudero Augusto D, Alvarez Menendez F, Astudillo Gonzalez A. Brain death effects on catecholamine levels and subsequent cardiac damage assessed in organ donors. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009;28(8):815-20.

21. Birks EJ, Burton PB, Owen VJ, Latif N, Nyawo B, Yacoub MH. Molecular and cellular mechanisms of donor heart dysfunction. *Transplantation proceedings*. 2001;33(5):2749-51.
22. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EF, Tazelaar HD, Seward JB, McGregor CG, et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2001;20(3):350-7.
23. Burtin P, Mertes PM, Pinelli G, Jaboin Y, Haberer JP, Villemot JP. Myocardial ischemia during experimental brain death. *Transplantation proceedings*. 1993;25(6):3107-8.
24. Halejcio-Delophont P, Siaghy EM, Devaux Y, Richoux JP, Bischoff N, Carreaux JP, et al. Consequences of brain death on coronary blood flow and myocardial metabolism. *Transplantation proceedings*. 1998;30(6):2840-1.
25. Mertes PM, Burtin P, Carreaux JP, Jaboin Y, Dopff C, Pinelli G, et al. Brain death and myocardial injury: role of cardiac sympathetic innervation evaluated by in vivo interstitial microdialysis. *Transplantation proceedings*. 1994;26(1):231-2.
26. Mertes PM, Carreaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, el Abassi K, Dopff C, et al. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation*. 1994;57(3):371-7.
27. Ferrera R, Hadour G, Tamion F, Henry JP, Mulder P, Richard V, et al. Brain death provokes very acute alteration in myocardial morphology detected by echocardiography: preventive effect of beta-blockers. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(3):300-6.
28. Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, Charretier PA, Gregoire H, Devaux Y, et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation*. 2006;82(8):1031-6.
29. Seguin C, Devaux Y, Aubert N, Siaghy EM, Zannad F, Bulet C, et al. Consequences of labetalol administration on myocardial beta adrenergic receptors in the brain dead pig. *Annals of transplantation*. 2000;5(4):54-60.
30. Novitzky D, Cooper DK, Morrell D, Isaacs S. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation*. 1988;45(1):32-6.
31. Mertes PM, el Abassi K, Jaboin Y, Burtin P, Pinelli G, Carreaux JP, et al. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation*. 1994;58(4):414-8.
32. Ranasinghe AM, Bonser RS. Endocrine changes in brain death and transplantation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(5):799-812.
33. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, et al. Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation*. 1992;54(5):851-7.
34. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, Milou E, Ilias I, Stavrakaki K, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Critical care medicine*. 2003;31(4):1113-7.
35. Powner DJ, Hendrich A, Lagler RG, Ng RH, Madden RL. Hormonal changes in brain dead patients. *Critical care medicine*. 1990;18(7):702-8.
36. Nair-Collins M, Northrup J, Olcese J. Hypothalamic-Pituitary Function in Brain Death: A Review. *Journal of intensive care medicine*. 2016;31(1):41-50.
37. Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009;53(4):425-35.
38. Fung A, Zhao H, Yang B, Lian Q, Ma D. Ischaemic and inflammatory injury in renal graft from brain death donation: an update review. *Journal of anaesthesia*. 2016;30(2):307-16.
39. Ritschl PV, Ashraf MI, Oberhuber R, Mellitzer V, Fabritius C, Resch T, et al. Donor brain death leads to differential immune activation in solid organs but does not accelerate ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of pathology*. 2016;239(1):84-96.
40. Dziondzio T, Biebl M, Pratschke J. Impact of brain death on ischemia/reperfusion injury in liver transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2014;19(2):108-14.

41. Powner DJ. Effects of gene induction and cytokine production in donor care. *Prog Transplant*. 2003;13(1):9-14; quiz 5-6.
42. Yeh T, Jr., Wechsler AS, Graham LJ, Loesser KE, Sica DA, Wolfe L, et al. Acute brain death alters left ventricular myocardial gene expression. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117(2):365-74.
43. Bouma HR, Ploeg RJ, Schuurs TA. Signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2009;9(5):989-97.
44. Perco P, Pleban C, Kainz A, Lukas A, Mayer B, Oberbauer R. Gene expression and biomarkers in renal transplant ischemia reperfusion injury. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2007;20(1):2-11.
45. Wilhelm MJ, Pratschke J, Beato F, Taal M, Kusaka M, Hancock WW, et al. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*. 2000;102(19):2426-33.



# La mort encéphalique à l'aune des religions, croyances et rites funéraires

La mort est notre point de maturité

*Makkî, Qût al-Qulûb*

NOM Prénom	Etablissement d'origine	Contribution
Pr BEYDON Laurent	CHU Angers	

# I. Préambule

Le don d'organes constitue une démarche unique, reposant sur l'absence d'opposition exprimée de son vivant. Cette démarche n'est ni simple, ni strictement individuelle en ce sens qu'elle impliquera inévitablement les proches, les soignants et au travers eux, la complexité des représentations, des croyances et des convictions. Souvent, les proches répondent à la place du patient, lorsqu'il ne s'est pas exprimé sur le don ; situation qui crée bien des difficultés.

Nous envisagerons ici le don chez un patient en mort encéphalique. Le don en conditions de Maastricht II ou III, ou issu d'un donneur vivant constitue autant d'entités différentes que nous ne développerons pas ici.

## A. La diversité des représentations de l'âme, selon les religions et courants philosophiques

Les rites funéraires sont aussi anciens que l'humanité telle qu'on la connaît. Dès le paléolithique moyen (100 000 ans av JC) figurent des traces de sépultures, d'objets d'accompagnement et de récits mythologiques. Les religions apparaîtront plus tardivement ; Judaïsme et Hindouisme 2500 av JC, Taoïsme et Bouddhisme, Philosophie grecque env. 500 av JC, Christianisme et enfin, Islam en 600 après JC. Ces religions ont emprunté les unes aux autres, tout en se singularisant.

Le devenir après la mort constitue un point central, très différent selon les religions. On peut considérer le statut de l'âme comme borné par deux extrêmes : l'âme indépendante ou quasi divine des grecs qui se manifeste dans les corps mais revêt également une existence propre bien que différente selon la tradition considérée (platonique, aristotélicienne, épicurienne ou du stoïcisme...) ; ou l'âme permanente des Bouddhisme et Hindouisme qui se réincarne perpétuellement.

Entre ces extrêmes, on placera les religions du Livre, selon lesquelles le jugement divin conditionnera le devenir du pécheur, après sa mort et selon ses mérites. Bien à part, l'animisme de tradition orale organise une cosmogonie des esprits incarnés dans les êtres vivants, les objets et les éléments naturels. Ils agissent sur les vivants de façon bénéfique ou maléfique et les rites sont là pour tenter de les bien disposer.

Enfin, le matérialisme athée (ou agnostique), où l'âme ne peut survivre après la mort, si tant est qu'on la distingue du psychisme et de la pensée par nature immanents.

Au-delà de l'âme, le souvenir des disparus dans la mémoire des survivants forge l'ancestralité. Cette rémanence transfigurée du défunt est aussi stable que le souvenir peut l'être et s'ébauche dès la mise en œuvre des rites funéraires. Elle se consolidera au cours du processus de deuil. Ainsi, l'ancestralité, d'élaboration partagée, constitue probablement une des spécificités d'une société, d'un clan ou d'une tribu par le lignage qu'elle matérialise [1].

Du fait de cette diversité des croyances et représentations, on ne s'étonnera pas que les attitudes face à la mort puissent diverger d'une culture à l'autre, tout en constituant une valeur collective solide pour un groupe humain donné. Pourtant, et malgré la diversité des religions et croyances, le principe du don d'organes et de l'acceptation de la mort encéphalique est reconnu par toutes les instances religieuses quand bien même, le don d'organes est souvent refusé par des proches, pour des motifs le plus souvent religieux. Faut-il s'en étonner ?

Sans doute pas, du fait que l'évolution sociétale ne favorise pas le don comme l'attestent les marqueurs présents de la cohésion sociale : évolution vers plus d'isolement, moins de confiance en l'autre, moins de proches sur lesquels on pense pouvoir compter [2]. En outre, si la religion est souvent invoquée pour justifier tel ou tel attitude ou choix dans la vie, on ne peut ignorer qu'il puisse en fait s'agir de croyances coutumières, de simples traditions voire d'interprétations non conformes au dogme de la religion invoquée. La fragilité sociale complique l'affirmation de sa propre autonomie. Le brassage culturel imposé aux migrants, brouille plus encore les valeurs culturelles. Au final, le religieux tel qu'il peut être évoqué par les proches lorsque le don d'organes est envisagé, peut amalgamer un large éventail de convictions que seuls des échanges ouverts entre soignants et proches peuvent permettre de saisir.

Malgré tous ces éléments, les préceptes religieux « orthodoxes » des principales religions méritent d'être rappelés pour servir de fil conducteur au moment où la religion sera éventuellement invoquée par les proches.

On rappelle que les grands clercs de la plupart des religions valident le don d'organes selon une interprétation où domine la générosité envers son prochain souffrant. Ceci se heurtant souvent à une lecture littérale des textes [3].

### **1. Les instances religieuses sont toutes favorables au don d'organes et pourtant, les textes sacrés ne l'ont pas envisagé**

Jean Paul II, en 2000 mentionnait devant la société de transplantation : « Chacun sait que, depuis un certain temps, les approches visant à déclarer avec certitude la mort ont déplacé l'accent des signes cardio-respiratoires traditionnels vers ce que l'on appelle le critère "neurologique". De façon spécifique, cela consiste à établir, selon des paramètres clairement déterminés, également partagés par la communauté scientifique internationale, la cessation totale et irréversible de toute activité cérébrale (dans le cerveau, le cervelet, et le tronc cérébral). Cela est considéré comme le signe que l'organisme individuel a perdu sa capacité d'intégration. En ce qui concerne les paramètres utilisés aujourd'hui pour déclarer avec certitude la mort – que ce soient les "signes cérébraux" ou les signes cardiorespiratoires plus traditionnels – l'Eglise ne prend pas de décisions techniques »... « Ici, l'on peut dire que le critère adopté récemment pour déclarer avec certitude la mort, c'est-à-dire la cessation complète et irréversible de toute activité cérébrale, s'il est rigoureusement appliqué, ne semble pas en conflit avec les éléments essentiels d'une anthropologie sérieuse ». Pourtant parmi les facteurs pouvant pénaliser l'acceptation du don, on retrouve dans nombre d'études, les fortes convictions religieuses et les influences culturelles traditionnelles parmi d'autres facteurs, essentiellement sociaux [4-5].

Dans la religion juive orthodoxe et l'islam traditionnel, ce sont l'arrêt du cœur et de la respiration qui sont reconnus comme définissant la mort [6]. Ainsi, en Israël, le législateur qui reconnaît la mort encéphalique depuis 2008, a dû composer avec les instances religieuses [7]. Le débranchement du respirateur des patients en EME n'est pas autorisé si la famille le refuse. Le patient sera alors transféré hors de la réanimation et pris en charge ventilé, a minima, jusqu'à la survenue d'un arrêt cardiaque [8]. L'opposition au don est forte parmi la communauté juive traditionnelle, et en Israël, les donneurs déclarés ne dépassent pas 3% de la population [9].

Au Moyen Orient islamique, où l'Iran fait exception, les représentations sont analogues et pénalisent le don à l'identique, voire plus encore, du fait de systèmes de santé aux faibles ressources, pour une population peu encline à donner du fait qu'elle reçoit si peu... L'Arabie Saoudite se singularise par ses moyens financiers et une forte structuration de la greffe autour de centres bien dotés. Néanmoins et sans surprise, la greffe se résume quasi exclusivement aux dons issus de donneurs vivants.

Comme on l'a déjà évoqué, les instances religieuses ont toutes valorisé le don d'organes à l'issue d'une analyse approfondie des textes anciens. L'élément clé pour une telle décision repose sur la reconnaissance de la valeur première et permanente du don. En corolaire, l'anachronisme est souligné selon lequel la réanimation moderne ne pouvait s'envisager au temps des écritures. Cette revisitation humaniste des textes sacrés par les grands clercs, se fonde sur la citation récurrente du don qui émaille les textes sacrés (ex. « Celui qui sauve une vie agit comme s'il sauvait toute l'humanité » [10]). Cette assomption se heurte logiquement aux tenants d'une lecture littérale du Livre et en particulier à l'injonction du respect de l'intégrité (se confondant à son intégralité) du corps et à la nécessité d'une inhumation rapide. Pourtant, l'enjeu d'alors était de rompre avec l'héritage païen et son cortège de pratiques sacrificielles morcelant le corps. La conservation des morts jusqu'à l'inhumation constituait une réelle préoccupation qu'on a sans doute oubliée. Enfin, on gardera à l'esprit que les textes sacrés originels ont été émaillés de commentaires plus tardifs qui introduisent une forte hétérogénéité, voire des recommandations contradictoires. Chacun y puisera ce qui le confortera ! Ainsi, si « Allah offre un remède à tous les maux » et semble encourager entre autres, le don d'organes tant qu'il ne cause pas de mal à autrui, l'intégrité du corps est envisagée sous l'angle de la profanation (« casser les os d'un cadavre équivaut à casser les os d'un vivant »), là où le prélèvement est chirurgie, etc.

Chez les bouddhistes, le don est très largement valorisé et notamment, le don d'organes. La question éthique éventuelle étant liée au devenir de l'esprit en état d'EME. Les sites d'inspiration bouddhiste encouragent une décision individuelle. Chez les hindouistes, la question du retard à la crémation constitue une préoccupation forte. Les Sikhs semblent ne pas entrevoir d'opposition au don d'organes du fait que le corps n'est pas central. C'est le cas de la vision taoïste ou du confucianisme. Enfin, on peut évoquer le shintoïsme japonais selon lequel, le corps naît pur et s'avilit durant la vie. Le mort atteint une impureté culminante qui peut souiller les vivants. Le don d'organes à partir de donneurs en EME est logiquement inenvisageable.

A côté de ces courants traditionnels où la fidélité à une permanence des dogmes est évidente, force est de constater des dissonances historiques. Par exemple, au très pieu moyen âge, les princes défunts étaient démembrés sans effroi, pour un retour en terre natale plus aisé ; ceci jusqu'à l'interdit du pape Boniface VIII [11]. Pourtant, malgré cet interdit, les rois et princes continuaient d'être embaumés, leur cœur reposant dans une urne indépendante du sarcophage...

A l'opposé de la permanence des pratiques anciennes défendues par les tenants de la tradition, beaucoup abandonnent rites funéraires et sépulture comme y incite l'interprétation de la mort dans notre société moderne. En effet, la mort tend à quitter le champ du réel pour de multiples raisons (allongement de la vie, faible mortalité, individualisme et sécularisation de la société...). Certains chercheront alors à s'extraire du cercle des aïeux, à « effacer leurs traces » comme en témoigne peut-être la part croissante des incinérations. L'homme occidental moderne se rapprocherait-il du grec ancien, tout à la célébration de la jeunesse éternelle : l'athée parfait ?

On entrevoit ici le large spectre de représentations qu'offre notre société, de la tradition conservée intacte où la mort est richement accompagnée de rituels et représentations partagés qui sacralisent la tradition jusqu'à la mort incongrue et dénuée de sens qu'il faut vite oublier pour « libérer » les vivants du fardeau du souvenir, eux qui se pensent immortels.

La complexité culturelle étant établie, on pressent la difficulté à évoquer la mort encéphalique et le don d'organes... L'incongruité est palpable, l'incompréhension plausible. Ashkenazi et al. en témoignent quand ils observent en Israël, auprès de 995 proches de 753 patients en EME, que la propension au don était inverse à la religiosité des proches. Le niveau d'éducation, la qualité des relations avec les staffs médicaux influent positivement en faveur du don [12].

## **2. Souffrance et deuil : harmonie et dissonances**

Face à la tragédie, les rites funéraires qui initient le processus de deuil peuvent contribuer à renouer avec des traditions, réconfortant certains parmi les proches. Inversement, leur réunion en situation de deuil peut exacerber les divergences d'opinion et d'éventuelles rancœurs anciennes au sein du groupe familial. Les hiérarchies familiales se renforceront, les opinions dominantes oubliées prévaudront à nouveau car dans ce contexte, qui osera transgresser ouvertement l'opinion dominante, sans s'exposer ? D'où les probables déclarations en apparence unanimes comme : « On doit faire les choses comme cela se fait chez nous » ; « Il/elle doit avoir une belle cérémonie ; on sera tous là ; on lui doit bien ça » ... Ce consensus affiché sera mis en tension quand se posera la question du don. Dès lors, envisager ce « que pensait le défunt de son vivant » apparaîtra compliqué et abrupt.

Avant d'aborder la mort encéphalique puis le don d'organes, on suppose que le fait d'aborder avec les proches et par anticipation, la mort du patient, permettrait d'évaluer si les demandes de respect de rituels et de traditions peuvent s'envisager dans le contexte du moment.

### **B. Parler avec les proches de la mort imminente pour répondre à leurs éventuelles demandes rituelles, par avance et sereinement**

L'hôpital n'est pas propice au respect des particularismes, on le sait. Plus encore, si les soignants sont interpellés de façon impromptue et pressante pour observer telle tradition dans le cadre du service d'hospitalisation. Tentons d'en parler pour anticiper ces demandes et y réfléchir en équipe.

## **1. Mourir à l'hôpital ou à domicile ?**

Nul lieu ne se prête mieux au respect des traditions religieuses que le domicile familial où qu'il soit. Il est alors évident qu'en présence de proches très attachés à des rites traditionnels, parfois exigeants, un retour à domicile en situation terminale aurait été la meilleure solution pour leur accomplissement. Le fait de l'évoquer à temps permettra de l'organiser si c'est matériellement possible.

## **2. Les rites funéraires souhaités par les proches : répondre non de principe est une solution de facilité**

Parlons avec les proches des rites qu'ils souhaitent pour leur parent car dès la mort survenue, la question se posera à eux. Les rigidités réglementaires, et notamment celles du « circuit funéraire hospitalier » sont autant de contraintes imposées aux familles. Or, le fait de savoir ce qu'elles souhaiteraient est indispensable pour tenter d'y répondre, dans la mesure du possible.

Par exemple, faciliter la présence d'un représentant du culte, la possibilité de prières au chevet et la disposition de quelques objets rituels « gérables » (adaptables aux contraintes de sécurité de l'espace hospitalier) dans la chambre est compatible avec le fonctionnement normal d'un service. Ceci d'autant qu'il est rare que les proches ne respectent pas ce qui aurait été discuté voire « négocié » et contreviennent au respect des soignants et des autres patients.

La toilette mortuaire est chargée de sens dans la plupart des religions, juive en particulier. Elle est réalisée par le personnel hospitalier, même si elle doit être refaite ensuite selon le rite. Les proches seront peut-être sensibles à ce qu'on les interroge sur la façon rituelle de procéder, et si un des proches ou de la communauté voudront y participer ? En effet, des détails peuvent compter, comme la position des mains, la possibilité que les yeux soient fermés par un parent, etc... Cette liberté offerte aux proches constitue une marque simple de respect à la portée de toute équipe bienveillante.

Plus compliquée à organiser est la demande d'un transfert « immédiat » (gens du voyage) ou rapide (juifs, musulmans, bouddhistes) sur les lieux de l'inhumation pour que veillée mortuaire et inhumation puissent se faire dans les courts délais prescrits par la religion. Cette exigence est connue des services funéraires qui savent la gérer. Encore faut-il que les soignants n'opposent pas en routine des interprétations de textes réglementaires qu'ils ne connaissent pas toujours. Assurer que le défunt quittera rapidement la chambre et faciliter le contact de la famille avec le funérarium et son administration sont autant d'éléments facilitateurs, qu'une procédure locale concertée peut permettre de faire connaître et d'harmoniser.

D'une manière générale, comment envisager le don d'organes, sans manifester des marques de d'ouverture envers les usages funéraires spécifiques à chaque tradition ? Plus encore, en la matière, il serait bien cruel de promettre sans tenir : ce qui est dit ou promis doit être garanti... Pour cela, anticipons les difficultés liées aux pertes d'information au sein d'une même équipe, voire entre ceux du jour et de la garde. Mettons par écrit nos procédures et ce dont nous serions convenus avec les proches.

## C. Expliquer tout ce qui fait débat car cela figure partout, notamment sur le Net

Il est frappant de constater combien la mort encéphalique continue d'interpeller la société, quelque 50 ans après sa définition.

### 1. Envisager les critères de la mort traditionnelle en regard de ceux définissant la mort encéphalique

La réanimation moderne a engendré la possibilité de la mort encéphalique, telle qu'elle fut définie en 1956 par Goulon et Mollaret [13]. Celle-ci a été reconnue comme une alternative à la définition traditionnelle de la mort, du fait de la perte irréversible du fonctionnement cérébral. Ce dernier se caractérisant *in essentio* par les fonctions de perception, de pensée et la relation au monde extérieur, qui font le sel de l'existence. Cette définition de la mort, formalisée par décret (4 avril 1978) puis révisé en 1996 (2 décembre 1996) [14] a permis la généralisation du don d'organes et de la greffe qui jusque-là se cantonnaient à de rares prélèvements sur cadavres, dans des conditions peu propices à la préservation des greffons. Cette « nouvelle mort » qualifiée d'utilitaire du fait de la greffe qu'elle a facilité, a de nombreux détracteurs. Elle prétend concurrencer indument la « mort traditionnelle » (arrêt permanent et irréversible du cœur et de la respiration). En outre, son acceptation n'est pas intuitive pour des proches peu au fait de cette entité, tant l'apparence du patient est celle d'un coma ventilé...

Cette acceptation de la mort s'inscrit dans la logique du temps et de la médecine technique. Des proches éduqués et bien insérés dans le temps séculier où la religion est envisagée plus selon l'esprit plutôt que la lettre, n'auront pas de difficulté à souscrire à cette définition de la mort comme une perte irréversible du fonctionnement encéphalique. A l'inverse, un ancrage dans la stricte tradition, une défiance envers la société quelle qu'en soit la raison ne favorisent pas le don. La diversité des éléments invoqués pour refuser en témoigne : « il est mort mais ses organes seront bien vivants chez le receveur » ; « tant qu'il respire, son âme est dans le corps » ; « il y a des grossesses qui ont été prolongées en EME pour sauver l'enfant », etc... [15, 16]. En cas de refus du don, l'arrêt de la ventilation artificielle n'ira pas non-plus de soi. Or, si Internet se fait le vecteur de ces arguments, force est de constater qu'ils ne sont pas cités, ni débattus dans les documents issus des agences [17]. Est-ce tenable ? Que répondre ?

Tout d'abord, prendre acte de la reconnaissance de l'EME comme une forme que peut revêtir la mort, à l'époque moderne car tels sont bien les faits. Les lois sont similaires sur ce point, dans tous les pays. Rappeler aussi la valorisation du don d'organes par toutes les instances religieuses, comme on l'a évoqué plus haut. Mais les proches n'y seront sans doute pas sensibles si leurs références sont exclusivement issues de la tradition vernaculaire qui scelle le groupe social et dont il est hasardeux de s'écarter. Faute de pouvoir convaincre, en tant qu'interlocuteur exogène au groupe familial, la présence de représentants du culte doit être proposée. Pour autant, ces derniers peuvent ne pas adhérer au positionnement de leurs plus hautes instances et pourront être eux-mêmes partagés [18]. La question *in fine* du moindre mal demeure alors cruciale : « Faut-il ajouter du conflit à la souffrance pour soulager un autre patient souffrant ? Ce sont les proches qui survivront à tout cela ; qu'a-t-on le droit de leur imposer au travers de l'un des leurs ? Le don est par nature, libre et spontané... ».

L'attitude des soignants qui consiste à lâcher prise quand on a patiemment tenté d'expliquer l'EME et justifier le don mais que tous le refusent, ne trouve pas d'alternative humainement acceptable. Ceci malgré le fait qu'on sait que les proches expriment souvent leurs convictions propres plus qu'ils rapportent à celles du patient [19].

Mais avant d'abandonner la cause, parlons peut-être de nos valeurs, en tant que soignants.

## **2. Les soignants aussi ont des valeurs et de multiples missions**

La greffe et le prélèvement sont régis et encadrés par le législateur, émanation de la nation. La greffe est salvatrice et la demande considérable. La greffe est une thérapeutique dont l'efficacité n'est plus à prouver et dont le processus commence dès le prélèvement. Ainsi favoriser l'activité de prélèvement fait partie intégrante des missions de soin de tout soignant. En cela, ils doivent parfois et pour certains d'entre eux enfreindre des réticences personnelles, comparables à celles exprimées par certaines familles. Au final, sans que les convictions individuelles ne soient censurées, on ne peut nier que la société et les patients exercent sur d'autres patients (en EME) et leurs proches, une sorte de pression morale pour accepter un tel geste de solidarité salvatrice. Le don du sang est de même nature mais plus banal et de moindre portée. Si nul ne peut y être forcé, personne ne peut refuser d'entendre ce message et refuser de le considérer en âme et conscience. Les soignants sont ainsi totalement fondés pour appuyer ce message sans pour autant chercher à obtenir un don forcé.

## **3. Envisager le possible regret de n'avoir pas accepté ce qu'on aurait aimé pouvoir évoquer quand le défunt aura acquis le statut d'ancêtre**

Il est courant d'évoquer avec les proches le fait que certaines familles regrettent a posteriori d'avoir refusé le principe du don, quels que soient les arguments invoqués [3]. On cite le chiffre de 27% pour l'occurrence de ce regret *a posteriori* [20]. Or, cette insigne preuve de générosité que constitue le don d'organes, avec le recul, n'enrichira-t-elle pas le souvenir qu'on aura du défunt, une fois acquis le statut d'ancêtre ? Envisager ce point offre une perspective transgénérationnelle positive et charitable.

## **4. Aborder ce qui fait peur et qu'on entend souvent**

### **a) Robustesse du diagnostic d'EME**

Comment ne pas craindre que les critères d'EME puissent être pris en défaut ? « Notre proche est-il vraiment mort ? » « Quelle confiance avoir en ces médecins ? » « On dit que des gens sortent du coma au bout de plusieurs années... ».

Ces craintes seront d'autant plus plausibles que les proches auraient la perception d'une communication imparfaite, voire d'un défaut de prise en charge du patient ou d'une mésentente au sein de l'équipe soignante. Elles ne sont pas infondées vu globalement car le formalisme dans l'établissement de l'EME, tel qu'il prévaut en France, n'est pas universel. Là où la loi nous impose la recherche de critères cliniques multiples associés à des preuves paracliniques objectives, une fois que les facteurs confondants ont été écartés (hypothermie, intoxication...), d'autres pays sont plus laxistes. En Grande Bretagne, le diagnostic d'EME demeure purement clinique (abolition de la respiration, de la réactivité aux stimuli et des réflexes du tronc cérébral). Aux USA, il est demandé d'appliquer les méthodes diagnostiques de l'EME mais chaque établissement forge son propre protocole local [21]. Il en résulte une grande disparité au travers du territoire



avec des cas qui confinent à la désinvolture sémiologique quand on sait que dans plus de 10% des cas, les tests sont incomplets. Ce formalisme français mérite vraiment d'être mentionné et valorisé.

En outre, la loi a évolué vers une préservation de la volonté du patient et toujours plus de rigueur. Qu'on en juge : 1947, on peut prélever post-mortem sans autorisation familiale ; 1968, codification de la mort cérébrale et de ses critères diagnostiques ; 1976 ; pas de prélèvement si la personne s'y est opposée de son vivant ; 1978, codification du consentement de son vivant pour un don d'organes futur ; 1981, formalisation des critères d'exclusion des donneurs potentiels ; 1994, création de l'Etablissement Français des Greffes ; 1996, renforcement de la formalisation du diagnostic de mort encéphalique ; 1998, création du registre national des refus (RNR) ; 2005, création de l'Agence de la biomédecine ; 2011, recommandation pour l'usage de l'angioscanner dans le diagnostic de l'EME ; 2017, optimisation informatique de l'inscription sur le registre national automatisé du refus qui devient le mode principal d'expression du refus de son vivant ouvrant d'autres modalités engageant les proches, comme la transmission d'un écrit du défunt de son vivant ou à la transcription de leur témoignage d'un tel refus. Enfin, si l'Agence de la biomédecine a édicté des règles de bonnes pratiques en 1998 réactualisées en 2007 et 2011, le législateur les a actualisées au regard de l'évolution de la loi dans un arrêté de règles des bonnes pratiques en août 2016.

#### **b) Trafic d'organes**

Les prélèvements illégaux, amplement rapportés de façon sensationnelle, dans la presse grand public, sont courants dans de nombreux pays et posent un problème éthique majeur [22, 23]. Ils émergent là où don et greffe sont délaissés faute de structures, de volonté politique, ou en raison d'une opposition sociétale [24]. Les pays émergents sont concernés au premier chef et en particulier les pays du Moyen-Orient où ces facteurs se conjuguent. Les délais imposés par les listes d'attente favorisent le « tourisme des receveurs » qui pourtant sont souvent issus de pays où don et greffe sont parfaitement structurés et dotés en moyens. Au final, ce tourisme a été évalué il y a 10 ans, comme fournissant 5-10% de l'ensemble des greffes rénales de par le monde [25].

Malheureusement, ce trafic fleurit là où est endémique la grande pauvreté. L'éthique est mise à mal et le principe d'autonomie et de libre choix prôné par les quelques tenants de la légalisation de la vente d'organes semble difficile à défendre [26]. Inde, Pakistan, Brésil, Philippines sont concernés au premier chef mais la situation évolue. L'OMS en 2004, puis la déclaration d'Istanbul en 2008 formulée à l'issue d'une réunion internationale sur le trafic d'organes, ont incité les pays à se saisir du sujet. Ainsi, les Philippines sont parvenues à éradiquer le tourisme de transplantation sans pour autant réussir à réduire le trafic intra-national, faute de moyens dédiés à la greffe officielle [27]. De son côté, Israël a supprimé pour ces raisons, la prise en charge par les assurances des greffes réalisées à l'étranger [28]. En France, du fait d'une organisation transparente et nationale de la greffe, le tourisme des receveurs est quasi inexistant.

Il n'est peut-être pas non plus inutile de rappeler les risques auxquels s'exposent les touristes de la greffe : maladies transmissibles acquises, soins postopératoires non-standards, immunosuppression aléatoire et peu conforme, difficultés à une prise en charge au retour, etc.

On ne s'étonnera donc pas qu'au Moyen-Orient, le don issu de donneurs vivants prévale [29] alors que les autorités religieuses ont reconnu mort encéphalique et don après l'EME, en 1986 (Arabie Saoudite) et même en 1964 pour l'Iran. Bien que rarement effectif, le don en EME y est pourtant autorisé à deux conditions : que le patient ait donné explicitement son accord de son vivant (carte de donneur, mention sur le permis de conduire...) et que les proches y consentent (ou un Imam en absence de proches connus). A ce titre, on retiendra le poids traditionnel conféré à un ascendant masculin de la famille proche pour ce type de décision mais aussi les réticences des soignants eux-mêmes à prélever en EME, tant la culture n'y est pas prête [30]. Enfin, rappelons que le don d'organes par un musulman à un non musulman est reconnu par les autorités religieuses [« le prophète Mohamed a été envoyé pour apporter bénédiction et pardon à tout l'univers et à tous les hommes » ; « Certainement, Allah aime les justes (et tous ceux qui ne vous ont pas fait de mal) »].

### **c) Quelle équité dans la répartition des greffons ?**

La littérature américaine nous indique que les personnes les plus défavorisées, sont parmi celles qui ont le plus de présomptions vis-à-vis du don, notamment parce qu'elles sont usuellement laissées pour compte et sont de ce fait réticentes à envisager une marque de solidarité comme le don d'organes. Le facteur économique ne joue probablement pas à ce point en France, mais l'exclusion sociale existe bien et pourrait aussi inciter au refus, comme aux USA.

Envisager de principe, cette question de l'attribution des organes, mérite d'être envisagée. Ceci d'autant que l'organisation française est indubitablement vertueuse et transparente.

## **5. Don d'organes vs. respect de l'intégrité du corps**

On peut craindre que le corps ne soit dénaturé par les prélèvements compromettant ainsi les obsèques et le devenir du défunt dans l'au-delà... En outre, comment rester maître des rites et usages dès lors que le patient est déclaré mort mais qu'on le garde ventilé quand bien même serait venu le moment de débiter les rites funéraires ? Tout d'abord, en expliquant pourquoi. Cela suppose que le principe du don soit envisagé sans grand délai. Viendront alors peut-être les réticences concernant le corps, traditionnellement inviolable. La réponse consiste à expliquer qu'il s'agit d'un acte chirurgical (le prélèvement s'y conforme pleinement) avec la rigueur qui s'y rattache, notamment en termes de préservation de l'aspect extérieur. Vient ensuite la question de la possible perception douloureuse lors du prélèvement, quand on connaît l'existence de mouvements médullaires automatiques peropératoires. On peut certes évoquer son impossible intégration cérébrale, mais certains administrent de principe des morphiniques lors du prélèvement. Pourquoi s'en priver si cela peut rassurer les proches (et certains soignants). Une fois encore, le don et le prélèvement font irruption dans une tradition qui ne l'a pas encore partout intégré. Dès lors, on ne peut que constater la nécessité de favoriser l'émergence d'un nouveau rite d'accompagnement des morts et des vivants. La transparence des échanges, l'ouverture aux rites et cultures constituent les seuls moyens pour faire accepter ces écarts à la tradition. Encore faut-il que cela soit envisagé avec respect et empathie.

## II. Des mesures facilitatrices de bon sens envisagées avec calme et empathie

La tension entre greffeurs et réanimateurs est palpable et pas nouvelle. Ces derniers étant sujets à des injonctions paradoxales telles que le respect des proches et de leurs convictions, la nécessité de donner du temps au temps, et en regard, le fait de ne pas céder à la facilité du renoncement lorsque rien n'est simple. Cette force de conviction demande beaucoup aux soignants et son pouvoir jamais garanti alors que toute erreur ou maladresse se soldera par des conflits lourds à gérer.

Dans le tableau 1 on propose des rubriques qu'on pourrait envisager de principe pour faciliter le cheminement des proches et l'élaboration d'un échange pas à pas.

**Tableau 1. Check-list des questions à (se) poser**

<b>Conformité de notre prise en charge du patient afin de pouvoir en parler le moment venu</b>	<b>Les proches</b>	<b>Le patient</b>
Où avons-nous erré ?	Que sait-on d'eux ?	Les proches ont-ils été interrogés sur sa personnalité, ses valeurs ?
Quelles erreurs et maladresse ?	Quelle est leur culture, leur insertion sociale ?	Quel était son tempérament, son mode de vie ?
Quels ont été les points difficiles à gérer avec les proches ?	A-t-on parlé avec eux de leurs convictions et croyances ?	A-t-il eu des conflits avec certains, au sein de la famille proche ou élargie ?
Quels sont les soignants qui semblent les plus légitimes auprès des proches ?	Qu'ont-ils compris ? Qu'acceptent-ils de la situation présente ?	Y a-t-il des proches qu'il ne voit pas ou plus ?
	Qui est la personne de confiance ? Qui est le proche « dominant » ?	De qui est-il le plus proche ?
	Qui connaît-on et qui n'a-t-on jamais vu ? Sait-on pourquoi ?	
	La question : « si nous devons envisager avec vous des choses difficiles, qui d'entre vous devrait être présent ? » « N'oublie-t-on personne ? Qui nous le reprocherait ? »	
	La question : « Si il/elle venait à décéder, comment envisagez-vous les choses ? » a-t-elle été posée ?	
	Voici ce que nous croyons connaître de votre tradition à propos de la mort. Que pourriez-vous nous dire de plus ? Quels sont vos souhaits quant au respect des rites funéraires ?	

Sans doute certaines de ces rubriques sont-elles pas ou peu envisagées en routine. Pourtant, la réponse à ces questions simples et de bon sens pourrait éviter certains malentendus ou maladroites...

### III. Comment faire en pratique ?

Le Tableau 2. regroupe quelques points à considérer en complément de l'arrêté de règles de bonnes pratiques de l'Agence de la biomédecine.

Donner du temps alors que c'est précisément ce qui manque le plus quand on envisage un don d'organes	En cas de refus du don, rappeler qu'on parle uniquement de la volonté du patient et pas celle des proches	Envisager l'arrêt de la réanimation, qu'il y ait ou non don d'organes car la loi et l'éthique collective nous y contraignent	Ne pas avoir peur de parler de religion, si possible avec l'aide d'un ministre du culte, si possible choisi par les proches
Attendre ceux qui doivent venir			Pensez-vous que la tradition résiste à l'épreuve du temps ? Les textes auraient-ils été écrits à l'identique de nos jours ?
Laisser les proches se recueillir autour du patient			Les interdits comportent des dérogations (ex. rupture du jeûne en cas de maladie, du shabbat pour prêter assistance...)
Revoir les proches avec des personnes ressources, si besoin (consultant éthique, ministre du culte, le médecin de famille...)			Dieu demande le bien avant toute chose
Se fixer des délais réalistes			

## IV. Face à la pénurie d'organes, de nouvelles voies sont ouvertes, au-delà des traditions et des coutumes

### A. Des mesures nouvelles

#### 1. L'évolution législative française récente

L'amendement Touraine qui avait pour objectif de limiter le nombre des refus de don émanant des proches, envisageait de pouvoir prélever tout patient en EME qui ne se serait pas inscrit sur le registre des refus, sans interroger ni personne de confiance ni famille. Cette perspective a suscité l'objet de vives critiques et en particulier des soignants. Le texte final élargit les possibilités d'expression d'une opposition totale ou partielle

de la personne au don d'organe et de tissu en ajoutant à côté de l'inscription sur le RNR, la possibilité d'un écrit authentifié que les proches pourront remettre aux soignants le moment venu et à défaut prévoit de rechercher un témoignage d'une telle opposition du défunt de son vivant, auprès des proches. Dans ce cas ce témoignage doit faire l'objet d'une transcription circonstanciée (article R1232-4-4 du CSP introduit par l'article 2 du décret n°2016-1118 du 11 août 2016) [31]. On manque de recul pour évaluer si cette évolution législative aura des effets bénéfiques ou pas.

## 2. En Israël

En Israël, un système d'incitation par points a été instauré en 2010 pour inciter au don. Les éléments suivants donnent des points « de priorité » selon trois niveaux, pour recevoir un organe, si besoin était. *Maximum* : consentement donné pour un don chez un parent du premier degré en EME ou don par un tel parent d'un rein, d'un segment hépatique ou lobe pulmonaire. *Standard* : ceux qui ont une carte de donneur. *Basse priorité* : un parent du premier degré a une carte de donneur [32, 33].

Cette loi d'incitation semble avoir eu des effets positifs car en 2016, la liste des 860 000 personnes inscrites à « Israël Transplant » (ADI) comme donneurs s'est accrue de 5%. Trente-deux pourcents des personnes qui ont reçu un organe de personne en EME étaient inscrites sur ce registre [34].

## 3. En Iran

Depuis 1988, pour encourager le don de donneurs vivants à des receveurs non-apparentés, le donneur reçoit de l'organisme d'état gérant la transplantation, une rétribution de la part du receveur. Cependant, cette rétribution est officielle et supervisée par cet organisme. Y sont associés une prise en charge des frais et une assurance santé. Si le receveur n'est pas en mesure de dédommager le donneur, l'organisme d'état le fait à sa place. Seuls les nationaux peuvent participer à ce modèle, empêchant ainsi la venue en Iran de donneurs étrangers [35].

## B. L'éducation et son corolaire, la prise de recul face à la vie et la mort

Outre l'attachement strict aux valeurs religieuses et traditionnelles, des facteurs constants influent négativement sur le don d'organes : personnalité (valeurs), influence familiale, brutalité du décès, préservation de l'intégrité du corps, faible confiance dans le système de santé, dans l'établissement du diagnostic d'EME et déni de la mort. Inversement, connaissance/confiance vis-à-vis du processus de don d'organes, en avoir entendu parler, connaître des personnes en attente d'organe ou ayant donné des organes sont des facteurs facilitants [3-5].

Dans une étude réalisée parmi une communauté musulmane des USA, les sondés donnaient leur sentiment sur le don puis recevaient une information et une explication de la position des religieux à ce propos était délivrée. Les auteurs montraient qu'au décours, ceux qui avaient initialement refusé d'être donneurs acceptaient pour 11% et devenaient incertains pour 30%. Inversement, les hésitants acceptaient à 15% et refusaient à 25% après information. L'information n'avait donc qu'un effet marginal. Pour le don, on retrouvait les facteurs suivants : lectures, la valeur du don en soi, l'influence des proches et des religieux ;

contre contribuait l'absence formelle de soutien d'un imam, la préoccupation de l'intégrité du corps, pour l'essentiel [36]. La population hispanique a été étudiée de façon similaire : dans 4 quartiers à majorité hispanique, en Californie, on recensait par téléphone les éléments qui dissuadaient du don d'organes : une faible acculturation (OR : 0,39), une forte religiosité (OR : 0,33), la perception que les riches seront plus souvent greffés (OR : 0,41), le fait que le don dénature le corps et pèse sur les funérailles (OR : 0,45). Ce qui favorisait le don : influence des proches (OR : 2,0) [37]. Dans cette même communauté, une intense campagne de promotion du don (collèges, églises, hôpitaux et dispensaires), sur 5 ans, permettait un accroissement significatif du nombre de dons effectivement survenus (passant de 56% à 83%) [38]. On trouve d'autres exemples similaires ; en Allemagne par exemple [39]. Enfin, la littérature relève çà et là que le sentiment des proches d'avoir été considérés avec respect et dignité par des soignants disponibles, empathiques et rassurants mais aussi le fait d'avoir reçu un soutien concret au sein du service (facilités de visite, lieu dédié à l'accueil...) favorisent les échanges et le positionnement en regard du don d'organes.

La promotion du don est envisagée et conduite en France de façon sporadique, avec la crainte d'en faire trop ou pas assez. Les campagnes faites en France, par les médias grand public ne sont pas aussi probantes qu'on pourrait le souhaiter. Peut-être met-on en jeu des réactions paradoxales chez les bien-portants comme le montrent Vincent et Logan. En effet, entendre parler du don, c'est affronter la sensation de répulsion de voir ses organes prélevés, la peur irrationnelle de hâter sa mort ou que les médecins la hâtent pour vous prélever, la crainte des conséquences pour le futur de l'âme d'une perte de l'intégrité corporelle liée au prélèvement [40].

## V. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons tenté de montrer qu'il est sans doute vain de vouloir à tout prix diffuser le message selon lequel l'EME est égal à la mort « cardio-respiratoire » classique. L'EME dans sa représentation actuelle est bien un état de perte irréversible et certaine du fonctionnement cérébral. Accepter cette mort, c'est reconnaître que le patient est bien décédé, même si quelques fonctionnements biologiques persistent. En absence d'acceptation du don d'organes, l'arrêt de la réanimation peut s'avérer difficile à envisager par les proches. Laisser le temps suffisant pour qu'ils puissent accepter une séparation inévitable est crucial. En outre, l'arrêt de la ventilation nous est imposé puisqu'on parle bel et bien d'un patient mort, au sens légal du terme.

Accepter un don en EME, suppose pouvoir envisager un paradigme qui bouscule la connaissance traditionnelle, les usages et la lecture littérale des textes sacrés. Il est sans doute illusoire de penser que tous peuvent ou voudront adhérer à cette lecture et par là, intégrer à la tradition cette nouvelle connaissance. Notre tâche est bien de tenter d'expliquer les choses sans les imposer. Notre attitude passée et présente auprès des proches, notre capacité à leur consacrer le temps et l'écoute nécessaires sont irremplaçables.

**Remerciements**

Nous tenons à remercier chaleureusement le Professeur Louis Puybasset pour sa relecture attentive de ce texte et ses conseils éclairés.

## Références

1. Mohen JP. Le propre de l'espèce humaine. Rites funéraires et destination du cadavre dans la préhistoire et les traditions anciennes. In: Lenoir F, de Tonnac JP, editors. La mort et l'immortalité. Paris: Bayard, 2004.
2. Scotti JP. [Opposition to organ donation in France: marker of a growing social divide?]. Bull Acad Natl Med 2013; 197(4-5):911-920.
3. Godin G, Belanger-Gravel A, Gagne C et al. Factors predictive of signed consent for posthumous organ donation. Prog Transplant 2008; 18(2):109-117.
4. Irving MJ, Tong A, Jan S et al. Factors that influence the decision to be an organ donor: a systematic review of the qualitative literature. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(6):2526-2533.
5. Le NJ, Pruvot FR, Villers A et al. [Family refusal of organ donation: a retrospective study in a French organ procurement center]. Prog Urol 2014; 24(5):282-287.
6. Jotkowitz AB, Glick S. Navigating the chasm between religious and secular perspectives in modern bioethics. J Med Ethics 2009; 35(6):357-360.
7. Lewis A, Varelas P, Greer D. Controversies After Brain Death: When Families Ask for More. Chest 2016; 149(2):607-608.
8. Segal E. Religious objections to brain death. J Crit Care 2014; 29(5):875-877.
9. Breitowitz I. The Brain Death Controversy in Jewish Law. Jewish Action Reader 1996; 1:120-133.
10. Arbour R, AlGhamdi HM, Peters L. Islam, brain death, and transplantation: culture, faith, and jurisprudence. AACN Adv Crit Care 2012; 23(4):381-394.
11. Bagliani AP. Démembrement et intégrité du corps au XIIIe siècle. Le corps en morceaux. Terrain, Anthropologie et Sciences Humaines, 1992.
12. Ashkenazi T, Klein M. Predicting willingness to donate organs according to the demographic characteristics of the deceased's family. Prog Transplant 2012; 22(3):304-310.
13. MOLLARET P, GOULON M. Le coma dépassé (rapport préliminaire). Rev Neurol (Paris) 1959; 101:3-15.
14. Décret n°96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel de la République Française 2017.
15. Bresnahan MJ, Mahler K. Ethical debate over organ donation in the context of brain death. Bioethics 2010; 24(2):54-60.
16. Abdur-Rashid K, Furber SW, Abdul-Basser T. Lifting the veil: a typological survey of the methodological features of Islamic ethical reasoning on biomedical issues. Theor Med Bioeth 2013; 34(2):81-93. 15.
17. Shewmon DA. Chronic "brain death": meta-analysis and conceptual consequences. Neurology 1998; 51(6):1538-1545.
18. de GJ, Vernooij-Dassen M, de VA et al. Intensive care staff, the donation request and relatives' satisfaction with the decision: a focus group study. BMC Anesthesiol 2014; 14:52.
19. Rodrigue JR, Cornell DL, Howard RJ. The instability of organ donation decisions by next-of-kin and factors that predict it. Am J Transplant 2008; 8(12):2661-2667.
20. Busl KM, Greer DM. Pitfalls in the diagnosis of brain death. Neurocrit Care 2009; 11(2):276-287.



21. Greer DM, Varelas PN, Haque S et al. Variability of brain death determination guidelines in leading US neurologic institutions. *Neurology* 2008; 70(4):284-289.
22. Tomlinson S. Inside the illegal hospitals performing thousands of black market organ transplants every year for \$200,000 a time. *MailOnline* 2015.
23. Patience M. China's black market for organ donations. *BBC News* 2015.
24. Hamdy S. Not quite dead: why Egyptian doctors refuse the diagnosis of death by neurological criteria. *Theor Med Bioeth* 2013; 34(2):147-160.
25. Budiani-Saberi DA, Delmonico FL. Organ trafficking and transplant tourism: a commentary on the global realities. *Am J Transplant* 2008; 8(5):925-929.
26. Satel S, Cronin DC. Time to Test Incentives to Increase Organ Donation. *JAMA Intern Med* 2015; 175(8):1329-1330.
27. de Castro LD. The declaration of Istanbul in the Philippines: success with foreigners but a continuing challenge for local transplant tourism. *Med Health Care Philos* 2013; 16(4):929-932.
28. Delmonico FL. The science and social necessity of deceased organ donation. *Rambam Maimonides Med J* 2011; 2(2):e0048.
29. Shaheen FA, Souqiyeh MZ. Current obstacles to organ transplant in Middle Eastern countries. *Exp Clin Transplant* 2015; 13 Suppl 1:1-3.
30. Shaheen FA. Organ donation in the Middle East countries. *Ethn Dis* 2009; 19(1 Suppl 1):S1-S7.
31. Décret no 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès . *Journal Officiel de la République Française* 2017.
32. Cronin AJ. Points mean prizes: priority points, preferential status and directed organ donation in Israel. *Isr J Health Policy Res* 2014; 3(1):8.
33. Linde D. Israel Finds a Formula for Increasing Organ Donation. *Tablet Magazine* 2017.
34. Efrati I. Organ donations and transplants in Israel climb 30% . *Haaretz* 2017.
35. Ghods AJ. The history of organ donation and transplantation in Iran. *Exp Clin Transplant* 2014; 12 Suppl 1:38-41.
36. Hafzalah M, Azzam R, Testa G et al. Improving the potential for organ donation in an inner city Muslim American community: the impact of a religious educational intervention. *Clin Transplant* 2014; 28(2):192-197.
37. Salim A, Schulman D, Ley EJ et al. Contributing factors for the willingness to donate organs in the Hispanic American population. *Arch Surg* 2010; 145(7):684-689.
38. Salim A, Ley EJ, Berry C et al. Effect of community educational interventions on rate of organ donation among Hispanic Americans. *JAMA Surg* 2014; 149(9):899-902.
39. Uhlig CE, Bohringer D, Hirschfeld G et al. Attitudes Concerning Postmortem Organ Donation: A Multicenter Survey in Various German Cohorts. *Ann Transplant* 2015; 20:614-621.
40. Vincent A, Logan L. Consent for organ donation. *Br J Anaesth* 2012; 108 Suppl 1:i80-i87.

# **Les règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus**

Arrêté du 16 août 2016 paru au JO du 25 août 2016

JORF n°0197 du 25 août 2016

Texte n°28

**Arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus**

NOR: AFSP1623377A

ELI: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2016/8/16/AFSP1623377A/jo/texte>

La ministre des affaires sociales et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 1232-1 et L. 1235-5 ;

Vu le décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès ;

Vu l'arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée ;

Vu la proposition de la directrice générale de l'Agence de biomédecine en date du 27 juillet 2016,

Arrête :

**Article 1**

Sont homologuées les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée figurant en annexe au présent arrêté.

**Article 2**

Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

ANNEXE

**Introduction**

En application de l'article L. 1232-1 du code de la santé publique, l'entretien avec les proches a pour but, après l'annonce du décès, de les informer sur la nature, la finalité et les modalités du prélèvement d'organes et de tissus, lorsque le décès de la personne survient dans un contexte rendant possibles de tels prélèvements et en cas de non-inscription de la personne décédée sur le registre national des refus.

Afin de satisfaire aux exigences de qualité et de sécurité, cet entretien permet aussi à la coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus (CHPOT) de recueillir des informations sur les antécédents médicaux de la personne décédée et les circonstances du décès, et de réduire ainsi les risques de transmission d'une pathologie infectieuse ou chronique. Le prérequis médical est que le décès et les antécédents médicaux soient compatibles avec le prélèvement selon les règles fixées dans l'arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalités thérapeutiques sur personne décédée.

Cet entretien permet également, et à défaut d'inscription sur le registre national des refus, de recueillir l'éventuelle expression d'un refus de prélèvement d'organes et de tissus qui aurait été manifestée par le défunt de son vivant. En effet, le prélèvement d'organes et de tissus sur personne décédée repose sur le principe du consentement présumé qui exprime la solidarité nationale à l'égard des personnes en attente de greffe. Ainsi chacun est réputé donneur. Toutefois, toute personne est libre de refuser le prélèvement de tout ou partie de ses organes et tissus dès lors qu'elle a fait connaître son opposition de son vivant, dans les conditions fixées par l'article L. 1232-1 du code de la santé publique et le décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès.

Conformément à la loi, en l'absence d'opposition, il est alors possible d'envisager le prélèvement.

### Objectifs des règles de bonnes pratiques

Les règles de bonnes pratiques déclinent le cadre législatif en lignes directrices à l'usage des professionnels de santé en charge de l'abord des proches. Elles tiennent compte de la réalité de terrain. Elles traitent de l'information sur la nature, la finalité et les modalités des prélèvements envisagés mais s'intègrent plus largement dans celles s'appliquant à l'ensemble du processus qui aboutit au prélèvement d'organes et de tissus sur personne décédée, tel que décrit dans l'arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalités thérapeutiques sur personne décédée : « Le prélèvement d'organes se déroule selon un processus qui commence dès le recensement d'un donneur potentiel et finit lorsque le corps du défunt est rendu aux proches. » C'est tout au long de ce processus que s'établissent la relation et le dialogue entre l'équipe soignante et les proches et que se mettent en place les conditions de l'entretien. Ainsi les bonnes pratiques décrivent chacune des étapes qui vont de l'accueil au rendu des corps, qu'il ait été possible d'aboutir ou non à un prélèvement d'organes et de tissus.

L'entretien avec les proches constitue en soi un acte de soin fondé sur des principes éthiques encadrés et sur le dialogue. L'entretien intervient dans un contexte extrêmement difficile pour les proches qui sont plongés dans le bouleversement émotionnel lié au décès de leur proche. Il s'agit d'un moment singulier qui doit être appréhendé avec humanité et attention par les soignants. Cet entretien participe de la démarche de deuil.

L'entretien procède par étapes séquentielles et progressives. Il vise à informer, annoncer et s'assurer de la bonne compréhension de la situation permettant d'envisager un prélèvement d'organes et de tissus, selon le contexte médical et dans le respect de l'éventuelle opposition du défunt exprimée de son vivant. L'entretien doit permettre l'établissement d'un cadre relationnel de qualité avec les proches et être pensé et vécu comme un dialogue empathique et respectueux du vécu des proches pour établir avec tact les modalités humaines d'un accompagnement.

Il convient non seulement de présenter et expliquer aux professionnels l'état de la législation et de la réglementation mais aussi d'intégrer dans l'organisation de cet échange, l'évolution des savoirs et des savoir-faire en fonction des études et des réflexions menées sur ce thème.

## **I. - Préparation entre professionnels de l'entretien**

L'information des proches sur la nature, la finalité et les modalités du prélèvement est un temps du dialogue avec les proches. L'impact des modalités de l'annonce du décès et de sa compréhension sur la façon dont les proches vont recevoir l'information conduit à l'inclure dans la préparation de l'entretien.

L'entretien ne s'improvise pas, il se construit dans la continuité des soins au sein du processus décrit par l'arrêté du 29 octobre 2015. Il doit faire l'objet d'une préparation spécifique, tracée dans le dossier donneur. La coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus (CHPOT) recueille les éléments d'informations sur les antécédents médicaux du défunt et sur l'identification des proches permettant de connaître la nature des liens avec le défunt.

Les professionnels de santé impliqués dans l'entretien partagent et s'approprient les éléments cliniques et humains du dossier et les faits marquants lors de la prise en charge préalable du patient et de ses proches, ainsi que, lorsqu'elle a déjà été faite, les modalités d'annonce du décès.

L'entretien est préparé et conduit au minimum par :

- le médecin en charge du défunt ;
- l'équipe de coordination hospitalière ;
- et autant que possible un membre de l'équipe paramédicale en charge du défunt.

Il convient de respecter un équilibre tenant compte du nombre de proches qui seront présents à l'entretien.

L'équipe de réanimation et la coordination hospitalière organisent la réalisation pratique de l'entretien.

### **1. Temporalité de l'entretien.**

Le moment le plus adapté au vécu des proches doit être recherché :

- en respectant le temps d'appropriation nécessaire pour les proches, notamment à la bonne compréhension du décès ;
- en privilégiant une programmation des entretiens en journée quand cela est possible.

### **2. Participants à l'entretien.**

- chacun des participants se présente. Les proches doivent pouvoir identifier chaque soignant présent. Les soignants doivent comprendre les liens des proches au patient ;
- le nombre de participants doit permettre l'écoute et la reconnaissance de la place et du vécu de chacun des proches.

### **3. Lieu où se déroule l'entretien.**

L'entretien se déroule dans une salle dédiée, aménagée pour recevoir l'ensemble des participants, confortable, dotée de moyen de communication avec l'extérieur.

Le déroulement de l'entretien et la répartition des rôles de chaque soignant sont établis lors de la préparation de l'entretien et donc connus par l'équipe.

## **II. - Modalités de déroulement de l'entretien avec les proches**

Le déroulé est présenté de façon modulaire, chaque module pouvant selon les spécificités de la situation s'envisager simultanément ou successivement. Toutefois, l'information sur le prélèvement ne peut qu'être postérieure à la compréhension du décès. La chronologie de présentation ci-après est indicative et devra tenir compte des spécificités de la situation.

#### A. - Prise en charge des proches

L'accueil des proches constitue le premier temps de l'entretien.

1. L'équipe soignante s'organise pour recevoir les proches sans délai d'attente.
2. L'installation des interlocuteurs doit, en tenant compte de la configuration de la pièce, faciliter la compréhension et l'expression de chacun dans les meilleures conditions.
3. Chaque personne présente est invitée à se présenter.
4. La première partie de l'entretien doit comprendre un temps permettant aux proches une narration resituant la gravité de l'évènement clinique dans son histoire, d'appréhender la gravité de la situation à travers les informations médicales que leur a délivré l'équipe soignante.

#### B. - Compréhension et acceptation de la réalité du décès

La compréhension et l'acceptation de la réalité du décès est un préalable à la suite de l'entretien.

L'annonce du décès vient après l'annonce de la gravité précédemment faite par l'équipe de réanimation. Elle est assurée par le médecin en charge du défunt en présence autant que possible de la coordination hospitalière de prélèvement.

Annonce d'un fait médical, elle nécessite un temps d'appropriation par les proches pour lesquels elle représente un évènement brutal au cours duquel tout bascule. La coordination hospitalière doit accompagner les émotions, respecter les silences et favoriser un temps d'intimité entre les proches et le défunt.

Si l'entretien est le temps fort de l'abord des proches, celui-ci ne s'y résume pas. Que l'entretien aboutisse ou pas à une procédure de prélèvement, les proches sont accompagnés tout au long du processus et dans toutes leurs démarches, antérieures comme ultérieures s'ils en émettent le souhait.

#### C. - Information sur la nature, la finalité et les modalités des prélèvements

En l'absence d'expression connue du refus, cette information constitue le troisième temps de l'entretien. Il doit, dans la mesure du possible, se faire dans un deuxième moment de la rencontre, après la visite que peuvent faire les proches auprès du défunt.

Cette étape incombe, dans le binôme médecin réanimateur/coordination hospitalière, principalement à la coordination hospitalière.

C'est la compréhension et l'acceptation de la réalité du décès qui vont permettre aux proches d'intégrer l'éventualité d'un prélèvement. L'information, délivrée avec tact et mesure, adaptée au niveau de compréhension des proches et de leurs attentes, porte sur la spécificité de la situation clinique et sur la nature des organes et des tissus qu'il est possible d'envisager de prélever. Le prélèvement en vue de greffe est expliqué. La coordination hospitalière s'engage auprès des proches à une présence continue garantissant le respect du défunt tout au long de la procédure. S'ils le souhaitent, les proches reçoivent une explication de chacune des étapes ainsi qu'une information sur le risque possible d'un non aboutissement de la procédure. La coordination précise qu'il s'agit d'une intervention chirurgicale qui assure après les prélèvements une restauration tégumentaire dans le respect de l'intégrité et de la dignité de la personne prélevée.

Dans le cas d'un prélèvement à finalité scientifique dans le cadre d'un protocole de recherche déclaré conformément à l'article R. 1232-15 du CSP, les conditions du recueil du consentement décrites dans le protocole de recherche sont expliquées et appliquées.

Tout au long de l'entretien, l'attitude des soignants garantit le respect du défunt et le dialogue avec les proches.

D. - Modalités de recueil d'une éventuelle opposition au prélèvement exprimée par le défunt, de son vivant

Le partage d'information avec les proches permet, si le défunt n'est pas inscrit sur le registre national des refus, de recueillir, l'expression éventuelle d'une opposition du défunt de son vivant au prélèvement de tout ou partie de ses organes et tissus.

Il convient de rappeler les grands principes de la législation en matière d'expression du refus de prélèvement d'organes ou de tissus post-mortem, conformément au décret n° 2016-1118 du 11 août 2016 relatif aux modalités d'expression du refus de prélèvement d'organes après le décès :

- le refus s'exprime principalement par l'inscription sur le registre national des refus (RNR) géré par l'Agence de la biomédecine ;

- toutefois, le refus peut également être exprimé par un écrit de la personne concernée, rédigé de son vivant et confié à un ou plusieurs de ses proches ;

- lorsqu'un ou plusieurs proches communiquent l'expression écrite de ce refus, le document qui l'exprime doit être daté, signé par son auteur, et authentifié par l'indication de ses nom, prénom, date et lieu de naissance ;

- lorsqu'une personne, bien qu'en état d'exprimer sa volonté, est dans l'impossibilité d'écrire et de signer elle-même ce document, elle peut demander à deux témoins d'attester que le document qu'elle n'a pu rédiger elle-même est l'expression de sa volonté libre et éclairée. Ces témoins indiquent leur nom et qualité et leur attestation est jointe au document exprimant le refus ;

- le document écrit est transmis par le ou les proches à l'équipe de coordination hospitalière de prélèvement;

- un proche de la personne décédée peut faire valoir le refus de prélèvement que cette personne a manifesté expressément de son vivant. Ce proche ou l'équipe de coordination hospitalière de prélèvement transcrit par écrit ce refus en mentionnant précisément le contexte et les circonstances de son expression. Ce document est daté et signé par le proche qui fait valoir ce refus et par l'équipe de coordination hospitalière de prélèvement ;

- le témoignage écrit du défunt ou du proche est déposé dans le dossier médical de la personne en cause;

- le refus de prélèvement des organes est révisable et révocable à tout moment. Le refus peut porter sur l'ensemble des organes et des tissus susceptibles d'être prélevés ou seulement sur certains de ces organes ou tissus. L'équipe de coordination hospitalière de prélèvement prend en compte l'expression de volonté la plus récente.

Enfin, le prélèvement constitue une possibilité ouverte par la loi ; toute décision de prélèvement comme de non-prélèvement doit tenir compte du contexte dans lequel il est envisagé et doit être analysée tant qualitativement que quantitativement.

#### E. - Accompagnement des proches après l'entretien

L'équipe de coordination reste à la disposition des proches jusqu'à la restitution du corps et après, si telle est leur attente. La possibilité pour les proches de contacter la coordination hospitalière ultérieurement doit rester ouverte, en particulier pour toute aide médicosociale et démarche administrative. La coordination hospitalière s'assure notamment que toutes les modalités de financement de la procédure de prélèvement sont assurées par l'établissement de santé dans lequel elle est réalisée et ne soient en aucun cas supportées par la famille. Ce contact peut être également nécessaire pour les proches afin d'exprimer leur ressenti ou demander des compléments d'explication. Ils seront, s'ils en expriment le désir, informés par l'intermédiaire de la coordination hospitalière, sur le devenir des greffons.

En cas d'obstacle à la poursuite de la procédure de prélèvement, la coordination hospitalière informe les proches conformément à l'article R. 1232-4-3 qu'il est mis fin aux mesures médicales prises en vue de la préservation des organes.

#### F. - Autres situations cliniques

Les démarches anticipées, les décès après arrêt circulatoire des catégories II et III de Maastricht, les démarches en vue de prélèvement de tissus sur défunt en chambre mortuaire relèvent de modalités pratiques spécifiques décrites dans des recommandations et des protocoles de l'Agence de la biomédecine, qui leurs sont propres. Dans tous les cas les principes édictés dans le présent arrêté doivent être respectés.

#### G. - Temps d'analyse a posteriori de chaque entretien



## Annexe 1.

### PROPOSITION DE GRILLE D'ANALYSE DE LA CONDUITE DE L'ENTRETIEN

GRILLE DE DEBRIEFING DE L'ENTRETIEN AVEC LES PROCHES					
Contenu	Evaluation				
	Réalisé Oui/Non	Oui tout à fait	Oui un peu	Non pas tout à fait	Non pas du tout
Préparation de l'entretien					
1. La gravité de la situation clinique a fait l'objet d'une annonce préalable					
2. La CH est présente avant l'arrivée des proches					
3. L'histoire médicale est parfaitement maîtrisée					
4. Les données personnelles du défunt sont connues					
5. Les informations relatives aux proches sont connues					
6. L'entretien a été construit (canevas), les rôles sont répartis					
7. Les éléments de communication sont fixés					
8. L'entretien est planifié en journée,					
9. Une salle dédiée est prévue					
10. La salle est aménagée en fonction du nombre de participants					
Accueil des proches					
11. Le nombre et la nature des liens aux défunts sont pris en compte					
12. Les proches sont pris en charge dès leur arrivée					
13. Chaque participant se présente					
14. On s'enquiert de ce que savent les proches					
15. On s'assure qu'un avis d'aggravation a été donné					

16. Une information claire et juste a été donnée					
17. Un climat de confiance est installé					
Annonce de la mort					
18. Elle a été préparée par l'équipe (médecin en charge du défunt et coordination)					
19. Le médecin est le senior en charge du défunt					
20. Le médecin a suivi une formation sur « l'Abord des proches »					
21. La coordination est présente					
22. Le médecin explique de façon claire et concise l'histoire					
23. Un temps de narration est donné aux proches pour resituer l'évènement dans son histoire					
24. Le médecin explique l'état de mort encéphalique					
25. L'équipe s'enquiert de la compréhension des proches					
26. Les proches comprennent ce que dit le médecin					
27. La mort est annoncée, le mot "mort" est prononcé					
28. Des réactions de défense sont identifiées					
29. L'équipe manifeste son empathie					
30. Une visite au défunt est proposée					
31. Au moins un des membres de l'équipe les accompagne					
32. Un temps suffisant est laissé aux proches pour cette visite					
33. Les rites culturels sont respectés					
Information sur la nature et la finalité des prélèvements, recueil de l'éventuelle opposition					
34. Un délai est respecté après l'annonce de la mort					
35. La CH s'assure que la mort est comprise par les proches					
36. L'état émotionnel des proches permet d'instaurer l'échange					

37. La loi est évoquée					
38. La nature des prélèvements possibles est expliquée					
39. La finalité thérapeutique ou scientifique est expliquée					
40. En cas de finalité scientifique le consentement a été recueilli conformément au protocole de recherche					
41. Les modalités d'expression du refus sont expliquées					
42. Le cas échéant, l'écrit d'opposition du défunt ou l'attestation de témoignage de l'opposition du défunt est classé dans le dossier.					
43. En fonction du contexte l'information des proches a dû être reformulée pour une meilleure compréhension					
Si le défunt avait exprimé une opposition					
44. Les proches sont informés de l'arrêt de la suppléance ventilatoire					
45. La CH poursuit l'accompagnement des proches					
Si le défunt n'était pas opposé					
46. A la demande des proches, la CH les informe sur le déroulement du prélèvement					
47. La CH reste à la disposition des proches					
48. Une rencontre post-prélèvement est proposée aux proches					
49. En raison du contexte le prélèvement n'a pas été possible					
Evaluation de l'entretien					
50. La grille d'évaluation est renseignée en équipe au cours d'un staff réunissant la coordination hospitalière et l'équipe médicale en charge du défunt.					

Fait le 16 août 2016.

Pour la ministre et par délégation :

Le directeur général de la santé,

B. Vallet

## Chapitre 2

# ARRÊT CIRCULATOIRE

## Maastricht 2

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Pr JACOB Laurent	Hôpital Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal - Paris	
Mme ROUSSIN France	Hôpital Saint-Louis-Lariboisière-Fernand Widal - Paris	

Bien que le groupe de travail réuni par l'ABM pour actualiser les recommandations concernant les procédures de prélèvement d'organes se soit essentiellement focalisé sur les donneurs décédés en état de mort encéphalique, il apparaît souhaitable et nécessaire de confirmer les procédures concernant les donneurs décédés d'arrêt circulatoire non contrôlé, donneurs de type Maastricht II (DDAC M II).

Ce rappel s'inscrit dans une période où l'activité de PMO sur DDAC MII stagne et interpelle quant à l'adhésion à ce programme des équipes de secours préhospitaliers, de prélèvement comme de transplantation.

A ce titre, l'ABM a réuni le 14 mars 2017 un groupe de travail réunissant les équipes de prélèvement, les chirurgiens préleveurs et les néphrologues transplantateurs puisqu'il apparaît clairement que les transplantations à partir de DDAC MII ne concernent plus que les reins (l'activité de prélèvement et de transplantation hépatique à partir de ces donneurs, est arrêtée).

Rappel de la procédure de prélèvement d'organes sur donneur de type DDAC MII établie par l'ABM en 2007.  
Moratoire sur l'activité prélèvement hépatique depuis 2018.

## **I. Etablissements dans lesquels peuvent être réalisés ces prélèvements**

Ces prélèvements ne peuvent être réalisés que dans des établissements de santé titulaires d'une autorisation de prélèvement délivrée par le Directeur de l'Agence Régionale de Santé au vu des conditions médicotéchniques prévues par la réglementation. Ces procédures se font en application de directives rédigées sous l'égide de l'ABM. Pour atteindre un seuil d'activité suffisant, il faut pouvoir s'appuyer sur une bonne organisation préhospitalière de prise en charge de l'arrêt cardiaque.

L'ABM veillera à ce qu'il lui soit remis un rendu exhaustif des paramètres de suivi des donneurs DDAC MII et des greffés dans CRISTAL.

## **II. Critères de sélection des donneurs**

Au regard de la classification internationale dite « classification de Maastricht » les donneurs éligibles pour cette procédure sont les personnes qui font un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique (classification II de Maastricht). La réanimation de l'arrêt cardiaque réfractaire, conduite selon les recommandations doit avoir une durée minimum de 30 mn. Il s'agit de donneurs DDAC de type non contrôlé. Le Copil de l'ABM a acté une période de NoFlow de 15 mn maximum.

### III. Exclusion de certaines étiologies d'arrêt cardiaque

- En regard du pronostic potentiel de l'arrêt cardiaque, l'hypothermie et les intoxications médicamenteuses sont exclues (sauf cas particulier) des indications de prélèvement sur les donneurs MII.
- Au regard des critères de sélection biologique des donneurs, ces donneurs sont soumis aux critères réglementaires prévus en matière de sélection biologique des donneurs d'organes (articles R.1211-12 à R.1211-24 du code de la santé publique).
- Au regard des critères de sélection suivants qui sont en accord avec l'état actuel des connaissances :
  - Critères d'âge : les donneurs entre 18 ans et 55 ans
  - Critères de cause de décès : les AVP et les traumatismes non AVP, les anoxies (y compris post arrêt cardiaque primitif), les suicides, les hémorragies cérébrales. Il faut exclure les ACR survenant lors d'un polytraumatisme du fait de lésions associées empêchant le bon fonctionnement de la CRN. Les causes focales de traumatisme crânien isolé ne sont pas une contre-indication. Les ACR hypotoxiques purs peuvent être éligibles.

### IV. Les critères d'exclusion sont les donneurs à risque avec des antécédents connus

- de maladie rénale,
- de maladie hypertensive ou diabétique, y compris traitée,
- de cancer (y compris toute pathologie tumorale du cerveau) ou de sepsis grave.
- Les homicides.
- Les poly traumatismes à haute énergie cinétique : massage cardiaque non efficace, circulation normothermique régionale impossible, probable arrachement de pédicules vasculaires (canulati non efficace), risque d'exposition au sang du personnel soignant et impossibilité d'obtenir des échantillons pour la sécurité sanitaire.

*Critères d'ischémie chaude, ne jamais dépasser 15 minutes d'asystolie complète sans massage cardiaque et ventilation.*

- Toxicomanie IV connue

### V. Mise en place d'une technique destinée à la préservation des organes

La préservation post mortem, in situ est réalisée grâce à une circulation régionale normothermique.

L'article R.1232-7 prévoit que « les mesures médicales mises en œuvre avant le prélèvement pour assurer la conservation des organes d'une personne dont la mort a été dûment constatée, sont arrêtées lorsque le témoignage des proches de cette personne, recueilli en application de l'article L.1232-1 révèle que cette dernière avait manifesté de son vivant une opposition au don d'organes ».

Trois cas de figure peuvent se présenter :

- Acceptation du défunt de son vivant : poursuite des procédures en vue du prélèvement
- Refus du défunt de son vivant : arrêt de la perfusion par CRN en cours
- Proches non joignables dans les délais autorisés : discussion au cas par cas

Sur le plan chronologique et technique, le massage cardiaque et la ventilation mécanique sont arrêtés pendant 5 minutes, période de « no touch » avec un enregistrement papier de l'ECG, le décès est déclaré par le médecin qui a en charge le patient et consigné sur le dossier. La coordination interroge immédiatement le Registre National des Refus. Le massage et la ventilation sont repris afin de permettre une reprise de la perfusion et de l'oxygénation des organes pendant la réalisation de l'abord inguinal rapide du triangle de Scarpa et d'un abord des vaisseaux fémoraux (artère + veine) par le chirurgien et/ou le médecin anesthésiste réanimateur intervenant au lit du patient décédé pour mettre en place une circulation régionale normothermique. Une sonde de Fogarty est introduite par la canule artérielle et positionnée au niveau de l'aorte thoracique descendante, afin d'isoler l'étage abdominal. Afin d'optimiser la CRN la canule veineuse doit être positionnée au niveau de l'oreillette droite (Cf. Chapitre sur la Circulation Régionale Normothermique).

Un bilan biologique complet est réalisé : sérologies, HLA, groupe sanguin, dosage de toxiques, ionogramme sang, NFS, bilan hépatique, GDS.

## **VI. Recueil du témoignage de la volonté du défunt auprès des proches et organisation des visites**

L'article L.1232-1 du code de la santé publique prévoit que « le prélèvement d'organes sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques. Ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement, principalement par l'inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révoquant à tout moment.

Cette démarche dans le cadre du DDAC MII bien que contrainte par le temps est strictement conforme à celle entreprise dans le cadre du donneur en EME.

L'Agence de la biomédecine est avisée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement à fins thérapeutiques ou à fins scientifiques. »

S'il est très important de réduire au minimum les délais d'ischémie chaude et froide qui sont délétères pour la qualité et la viabilité des greffons, il est indispensable de respecter les temps consacrés à la recherche des proches du défunt et aux entretiens avec ces derniers.

## VII. Rappel sur les éléments de timing

- L'horaire exact de l'effondrement du patient doit être connu
- Le temps maximal entre l'arrêt circulatoire et le début de la réanimation spécialisée doit être inférieure à 15 min.
- Le temps écoulé entre l'effondrement et la mise en route de la CRN ne peut excéder 150 minutes si le MCE est assuré par planche à masser ou 120 mn s'il est assuré manuellement.
- A l'arrivée dans le centre autorisé pour le PMO un arrêt de toute manœuvre de réanimation (MCE et VA) de 5 minutes permet de constater l'arrêt de toute activité cardiaque ET/OU circulatoire. Constat nécessaire afin de signer le procès-verbal et le certificat de décès.
  - 1° Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
  - 2° Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral
  - 3° Absence totale de ventilation spontanée.
- Une fois la CRN en route le délai pour réaliser l'explantation des reins est au maximum de 240 Min (Pas de prélèvement de foie dans les DDAC MII)
- Le délai d'ischémie froide pour transplanter les reins est de 18h. Les reins doivent être mis sur des machines à perfuser, type Lifestream jusqu'à la transplantation afin d'apprécier les résistances intrarénales.



## Maastricht 3

### Guide des procédures pour la mise en place du programme de prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht

NOM Prénom	Etablissement d'origine	Contribution
Dr ANTOINE Corinne	Agence de la biomédecine	
Dr BRONCHARD Régis	Agence de la biomédecine	
Dr DURIN Laurent	Agence de la biomédecine	
Copil MI		

**Guide DDAC M3 – V7 – Nov 2019 :**

[https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v7\\_guide\\_ddac\\_miii\\_novembre\\_2019.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v7_guide_ddac_miii_novembre_2019.pdf)

## Procédure n°1 procédure de mise en place d'un programme M3 dans un établissement hospitalier : les prérequis

---

- 1. Réflexion éthique** dans les différents services de réanimation sur la décision de participer à cette activité. Mise à jour des procédures de décision et de réalisation d'ATA dans le respect des préconisations de la loi Léonetti. S'il existe une seule réticence dans un service de réanimation, il faut poursuivre la réflexion en interne
- 2. Présentation du projet à la direction et devant la CMEL** : C'est un projet institutionnel. Le soutien de la direction et l'adhésion des professionnels de santé sont indispensables.
- 3.** Dès l'accord de la direction et des différentes équipes : **Envoi d'une lettre d'intention** auprès de la Direction Générale de l'Agence et de sa direction juridique. Cette lettre devra être signée par le directeur et le président de la CME.
- 4.** En parallèle : **Contact par le chef de projet du binôme** du service régional de l'Agence de la biomédecine correspondant.
- 5. Accord sur l'investissement en matériel** (CRN, Machine à perfuser...)
- 6. Après présentation à la direction et en CMEL, constitution d'un COPIL local et désignation d'un chef de projet** (qui ne doit pas être un transplanteur). Le COPIL mènera le projet jusqu'à son terme. Il sera constitué des représentants des différentes équipes prenant part à cette activité (Direction hospitalière, réanimations, coordination hospitalière, représentants du bloc opératoire, anesthésistes si besoin, perfusionnistes, transplanteurs et chirurgiens préleveurs). Ces référents médicaux et paramédicaux sont en charge de la rédaction du synopsis global et des différentes procédures.
- 7. Ouverture de la plateforme de télé-enseignement de l'Agence de la biomédecine** aux membres du COPIL ainsi qu'aux référents.
- 8. Contact et formalisation de la coopération avec les équipes transplanteuses.**
- 9. Organisation d'une réunion d'information sur site** : cette réunion a pour but l'information de l'ensemble des personnels concernés (médicaux et paramédicaux) avec la présence indispensable de la direction générale de l'établissement. Cette réunion avec les représentants du SRA concerné, permettra de présenter le protocole national, les procédures locales et de discuter avec l'ensemble du personnel. Elle doit permettre aux professionnels d'exprimer leurs doutes ou leurs désaccords, de poser toutes les questions nécessaires. Cette réunion a pour but de communiquer en toute transparence sur le projet et de fédérer l'ensemble des professionnels sur le projet.

10. Une fois les procédures établies, une **formation par simulation dans un centre agréé** par l'Agence de la biomédecine est possible et souhaitable.
11. Une fois les procédures validées par le COPIL local, **l'ensemble du dossier est à adresser au binôme régional de l'Agence avec copie à la direction générale de l'Agence.**
12. Après lecture et éventuelles corrections, **une visite sur site est organisée** en vue de la signature de la convention liant la direction du site et la direction de l'Agence. Elle est organisée sur une demi-journée ou une journée en fonction de l'importance du site. La présence des personnes suivantes est indispensable : Direction générale de l'établissement, Coordination hospitalière, responsable de la ou des réanimations, personnel paramédical des réanimations (ou leur représentant), un représentant médical de l'équipe de neurologie ou neurochirurgie si l'unité intervient dans la décision d'ATA, des responsables du bloc opératoire, les chirurgiens préleveurs, transplantateurs, ainsi que toute personne participant à cette activité : psychologues, perfusionnistes ... . Selon la taille de l'établissement, la visite en vue de convention et la réunion institutionnelle peuvent être organisées le même jour.
13. **La convention est établie par le service juridique de l'Agence** après réception du compte-rendu de cette visite. Le service juridique adressera un exemplaire à la direction du site qui renverra le document signé à la directrice générale de l'Agence.
14. L'activité pourra débuter après la signature de ce document.
15. On rappelle l'importance du **retour d'informations obligatoires** pour pouvoir évaluer cette activité qui fait l'objet d'une procédure dérogatoire. L'absence réitérée de retour et le manquement répété aux dispositions du protocole pourront entraîner la suspension de l'autorisation jusqu'à la mise en œuvre de mesures correctrices.

## Procédure n°2 : Accompagnement des proches, informations données et recherche de l'opposition

---

On rappelle que le premier entretien avec les proches visant à présenter la décision d'ATA et ses modalités de réalisation (traitements qui seront arrêtés, traitements qui seront poursuivis, analgésie et sédation, etc.) est de la responsabilité de l'équipe de réanimation et qu'en aucun cas la CH ne doit y participer.

La CH sera contactée dans le cadre de ses missions spécifiques et prendra en charge les proches du patient uniquement si la décision d'ATA :

- A été validée par l'équipe de réanimation,
- A été inscrite et motivée dans le dossier,
- Après avoir confirmation de l'adhésion des proches à l'ATA
- En l'absence de contre-indication absolue de première évidence au don d'organes et de tissus,

L'entretien avec les proches est découplé de celui de l'annonce de la décision d'ATA y compris si les proches abordent directement la question du don lors de ce premier entretien. Il comportera 2 volets : la recherche de l'opposition au don d'organes du patient et l'information la plus complète possible sur les conditions de réalisation de la LAT.

### 1. Recherche d'une opposition au don d'organes et de tissus :

Les conditions techniques de l'entretien et ses principes doivent répondre aux règles de bonnes pratiques de 2016 (arrêté du 16 août 2016).

L'entretien doit être préparé avec le réanimateur et la CH doit être parfaitement informée de l'évolution clinique du patient qui a conduit à cette démarche ainsi que de l'information qui a été donnée aux proches. La répartition des informations à donner aux proches doit être clairement définie entre la CH et le réanimateur.

- La CH et le réanimateur abordent la problématique du don d'organes et recherchent l'opposition au don.
- En cas d'opposition rapportée, la CH poursuivra l'accompagnement des proches et restera disponible si ces derniers le souhaitent.
- En cas d'absence d'opposition au don, l'information portera sur le don d'organes et de tissus mais également sur l'explication des conditions de réalisation de la LAT, sur les examens et actes supplémentaires (cathéters, héparine ...) et sur les conditions de la fin de vie.

### 2. L'information donnée sur les conditions de réalisation de l'ATA en cas de prélèvement d'organes et de tissus :

Selon qu'un prélèvement sera réalisé ou non, un certain nombre d'examens, de prélèvements ou de gestes techniques seront effectués soit dans le but de compléter l'évaluation des organes soit de prévenir ou de limiter les conséquences de l'ischémie chaude sur la fonction des futurs greffons.

L'information donnée aux proches portera sur :

❖ **La possibilité, s'ils le souhaitent, d'accompagner le patient jusqu'à son décès.**

❖ **Le lieu de réalisation de l'ATA.**

- La réalisation de l'ATA dans la salle de bloc opératoire n'est possible que :
  - Si tout est organisé pour que les proches puissent être présents auprès du patient, jusqu'à la survenue de l'arrêt circulatoire. Cette information doit apparaître dans le livret d'information destiné aux proches, en toute transparence.
  - Si, **spontanément**, les proches déclarent ne pas souhaiter être présents au moment de l'arrêt des thérapeutiques actives.
  - Si la famille est informée que le patient sera transporté vers le bloc avant l'arrêt des thérapeutiques actives et que la préparation chirurgicale (asepsie de la peau et drapage chirurgical) sera réalisée avant la survenue du décès.
- En cas de mise en œuvre de l'ATA en réanimation, les proches seront informés que le patient sera transporté au bloc opératoire après le décès pour le prélèvement.

❖ **Les conditions techniques inhérentes à la procédure de don.** Comme précisé plus haut, l'évaluation des organes, la sécurité sanitaire, l'attribution des greffons, ainsi que la lutte contre les facteurs pouvant altérer les greffons nécessitent un certain nombre de gestes ou d'exams indispensables. Ces conditions particulières devront être expliquées aux proches.

- Les traitements et techniques qui seront arrêtés auront déjà été expliqués par le médecin réanimateur lors de l'entretien dédié aux conditions de mise en œuvre de l'AT, avant l'entretien dédié à la recherche d'une opposition au don d'organes et de tissus. Dans la 1<sup>ière</sup> partie de l'entretien, le réanimateur aura déjà précisé que des traitements visant au confort du patient (analgésie et sédation d'accompagnement) seront introduits et/ou adaptés.
- Le cas échéant, les conditions d'arrêt de la ventilation (extubation ou arrêt de la ventilation sans extubation) seront expliquées.
- Les traitements qui pourraient être administrés avant le décès et la raison de leur administration (héparine par exemple afin d'améliorer la fonction des organes qui seront prélevés).
- La réalisation d'exams biologiques dont ceux relevant de la sécurité sanitaire, d'exams radiologiques (tomodensitométrie du corps entier par exemple) devra être expliquée par la CH aux proches ainsi que la réalisation des exams permettant l'attribution et la répartition des greffons (groupe HLA).
- Le maintien de la fonction des futurs greffons par la mise en place d'une technique de perfusion imposant des actes invasifs que l'on pourra expliquer (pose de désilets artériel et veineux, puis la mise en place de la CRN après la déclaration de décès).

❖ **Le moment du début de l'ATA :** La date et l'heure du début de l'ATA devront être proposées aux proches, sachant que cette date prend en compte l'organisation locale du prélèvement (arrivée des équipes de prélèvement).

❖ **La possibilité que la procédure de don soit arrêtée** doit être expliquée aux proches

- Soit parce que le décès ne survient pas dans les délais maximum imposés par la fonctionnalité des greffons,
- Soit parce que le décès survient de manière prématurée ne laissant pas le temps suffisant à l'organisation du prélèvement.

- Soit sur demande des proches. Ils sont informés de la possibilité qui leur est faite de mettre fin à la procédure s'ils le souhaitent, à tout moment avant l'acte chirurgical.
- Si le décès ne survenait pas dans les délais précisés par la procédure, les proches doivent être informés du lieu où se poursuivra la prise en charge de leur proche (cette question se pose dans le cas où l'ATA est réalisée au bloc opératoire).

Durant la phase d'ATA, la CH restera disponible pour assister les proches en fonction de leur souhait et ceci qu'un prélèvement ait lieu ou non.

- Selon les termes de la loi, ils peuvent être informés du type de prélèvements réalisés.

## Procédure n°3 : Missions de la coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus

---

Les Coordinations Hospitalières (CH) sont des unités fonctionnelles au sein des centres hospitaliers autorisés au prélèvement d'organes et de tissus en vue de greffe chargées par la direction hospitalière de coordonner cette activité de soins.

Les missions de la CH sont précisées par l'arrêté des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes sur personne décédée du 29 octobre 2015<sup>1</sup>. Cet arrêté remplace le précédent qui datait du 27 février 1998.

Les missions propres des CH sont :

- ✓ **Organiser la prise en charge 24h sur 24 du donneur d'organes en collaboration avec les services d'urgence et de réanimation et les services de l'Agence de la biomédecine.**
- ✓ **Assurer le recensement exhaustif des donneurs potentiels et organiser la réalisation pratique du prélèvement en développant une démarche qualité.**
- ✓ **Evaluer et qualifier le donneur d'organes particulièrement en matière de sécurité sanitaire.**
- ✓ **Accueillir, accompagner et informer les proches tout au long du processus de don d'organes et rechercher auprès d'eux la non opposition au don.**
- ✓ **Participer à la biovigilance**

Dans le cadre particulier du M3, les missions et le rôle de la CH pourraient se décliner de la manière suivante :

**1. Aucune participation à la décision et à la réalisation de l'arrêt ou la limitation thérapeutique :** la décision et la réalisation de l'ATA sont de la responsabilité exclusive de l'équipe en charge du patient. L'information des proches sur les modalités de l'ATA doit également être réalisée par le médecin responsable de cette décision. En aucun cas, la CH ne doit intervenir lors de cette phase du processus.

**2. Participation à la possibilité d'inclure ce patient dans une procédure de don :**

- ❖ **La CH doit être avertie précocement par l'équipe de réanimation**
- ❖ **Dès que la décision d'ATA a été prise, actée et motivée dans le dossier du patient et que les proches ont adhéré à la décision d'ATA,**
- ❖ **Première démarche de qualification du donneur qui a pour objectif d'arrêter le processus en cas de contre-indication absolue au prélèvement et d'éviter une démarche inutile auprès des proches.**
  - Consultation du dossier médical
  - Réalisation d'examen non invasifs d'évaluation minimale sans déplacement du patient (biologiques et écho radiologiques), effectués par les personnels en charge du patient.
  - Examens biologiques réglementaires de la sécurité sanitaire (sérologies virales, DGV +++).

---

<sup>1</sup> Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée (disponible sur le site de l'Agence : [www.agence-biomedecine.fr](http://www.agence-biomedecine.fr))

### 3. S'il n'existe pas de contre-indication au prélèvement d'organes,

- ❖ La CH organisera le recensement de ce donneur auprès des services de l'Agence de la biomédecine (SRA).
- ❖ Les critères de recensement (dans le cadre de la T2A) :
  - La décision d'ATA posée et actée par l'équipe en charge du patient,
  - Une adhésion des proches à la décision d'ATA,
  - L'absence de contre-indication connue au prélèvement,
  - Régulation de l'Agence de la Biomédecine alertée.

### 4. L'accompagnement des proches : on rappelle que le premier entretien avec les proches visant à présenter la décision d'ATA est de la responsabilité de l'équipe de réanimation et qu'en aucun cas la CH ne doit y participer.

La CH dans le cadre de ses missions spécifiques prendra en charge les proches du patient après que la décision d'ATA aura été validée par le service de réanimation et transcrite dans le dossier.

L'entretien avec les proches comportera 2 volets :

- ❖ La recherche de non opposition au don d'organes du patient et l'information sur les conditions spécifiques de réalisation de l'ATA.
- ❖ Une information transparente sur les actes supplémentaires réalisés dans le but de préserver la fonction des organes au cours de la procédure.

### 5. Recueil des données : la CH est garante du recueil des informations permettant aux équipes de greffe d'accepter ou refuser les greffons.

Les données recueillies seront inscrites sur le dossier Cristal du donneur après anonymisation. Elles sont classées par dossier dans CRISTAL Donneur, chaque dossier correspondant aux différentes périodes de la procédure de don :

- ❖ Avant le début de l'ATA (bilan de qualification, recueil de la non opposition ...)
- ❖ Durant la phase agonique (données cliniques hémodynamiques, oxymétrie, ...).
- ❖ Heure du décès, quel que soit le devenir de la procédure
- ❖ Toutes les données sur les différentes périodes d'ischémie
- ❖ Heure de début et d'arrêt de la CRN, modalités de pose et de fonctionnement
- ❖ Heure de début de l'intervention chirurgicale, constatation du chirurgien
- ❖ Heure d'explantation des greffons

L'ensemble de ces données sont indispensables pour qualifier les organes prélevés.

### 6. Dès le décès constaté, le registre national des refus sera consulté à la recherche d'une éventuelle opposition du défunt.

### 7. Organisation pratique du prélèvement :

- ❖ Mise en alerte dans un délai suffisant des équipes chirurgicales de prélèvement (dès la connaissance de l'attribution des greffons) et du personnel du bloc opératoire
- ❖ S'assurer de la disponibilité d'une salle de bloc et du matériel nécessaire (matériel CRN, machines de perfusion).
- ❖ Organisation de la logistique de transport des équipes et assurer leur accueil à leur arrivée.
- ❖ Anticiper le départ des équipes dans le but de diminuer au maximum les durées d'ischémie froide.



- ❖ Aide à la mise des greffons sur machine de perfusion en fonction de l'organisation locale.
- ❖ Tout au long de ce processus, la CH est garante de la biovigilance et doit signaler immédiatement aux équipes de prélèvement et de greffe pressenties et au services de l'Agence de la biomédecine (Régulation, PNRG), tout dysfonctionnement, effet indésirable ou incident. Elle s'attachera particulièrement au bon conditionnement des greffons et à la rédaction des documents nécessaires à la validation du dossier.
- ❖ Restitution du corps à la fin du prélèvement en conformité avec les règles de bonne pratique.
- ❖ Accompagnement et information des proches. La CH répondra aux questions posées sur les prélèvements réalisés et les aidera dans leurs démarches administratives. Elle restera à leur disposition après le prélèvement et leur proposera toute l'aide dont ils pourraient avoir besoin à distance (rendez-vous avec l'équipe de réanimation, soutien psychologique ...).



**HYPO PERFUSION :**

**PAM<45mmHg sur pression artérielle invasive**

**Le** (saisie par défaut).....à.....heures.....min

GDS réalisé au début de l'hypo perfusion    oui             non  (menu déroulant si GDS fait)

	ICF 0 (début hypo perfusion)	ICF 15 min	ICF 30 min	ICF 45 min	ICF 60 min	ICF 90 min	ICF 120 min	ICF 150 min	ICF 180 min
Heure (hh-min)									
PAM (0-100 mmHg)									
FC (0-140)									
SaO2 (0-100%)									

Date et heure arrêt circulatoire (arrêt de l'ondée systolique sur PA sanglante)

Le (saisie par défaut).....à .....heures.....min

Date et heure PV décès (arrêt circulatoire + 5min)

Le.....à.....heures.....min

## Procédure n°5 : Constat de décès et consultation du RNR

---

Les nouvelles définitions internationales retiennent le terme de donneur d'organes après arrêt circulatoire (Donation after circulatory death : DCD).

Le diagnostic repose donc sur l'absence d'activité hémodynamique et non sur une absence d'activité électrique cardiaque. Cette activité électrique peut d'ailleurs persister plusieurs minutes après l'asystolie, provoquer des retards diagnostiques et prolonger inutilement la période d'ischémie chaude et d'asystolie.

Le diagnostic de la mort est établi par le médecin réanimateur qui a en charge le patient en toute indépendance des équipes de prélèvement et de greffe. Les critères de décès sont basés sur la constatation pendant une **période de 5 minutes sans aucune intervention médicale** :

- **D'une asystolie** confirmée par la disparition de la pulsatilité de la courbe de pression artérielle enregistrée par voie sanglante ou par échographie cardiaque ;
- **De l'absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée** ;
- **De l'abolition de tous les réflexes du tronc cérébral** ;
- **De l'absence totale de ventilation spontanée.**

Il n'a pas été décrit dans la littérature de reprise spontanée de l'activité cardio circulatoire spontanée après 65 secondes d'arrêt circulatoire.

Après avoir dûment constaté le décès :

- Le procès-verbal du décès est signé par le médecin de l'équipe de réanimation, indépendant de l'équipe de greffe. Le procès-verbal est celui de l'arrêté du 4 décembre 1996 ;
- L'interrogation réglementaire du RNR est faite auprès de l'Agence de la biomédecine par la coordination hospitalière ou toute personne autorisée selon la procédure habituelle.

## **Procédure n°6 : Registre spécifique des données concernant les malades faisant l'objet d'un arrêt des thérapeutiques actives (ATA) et d'une démarche en vue du don de leurs organes**

---

Le recensement des donneurs potentiels d'organes et de tissus dans le cadre des donneurs décédés après un arrêt circulatoire de la catégorie 3 de Maastricht est acté dès lors qu'une démarche a eu lieu auprès de la coordination hospitalière dans le but d'effectuer un prélèvement d'organes quel que soit le devenir du patient (prélèvement effectué ou non), que l'ATA a été expliqué, acté et que les proches aient adhéré à la décision et qu'il n'existe pas de contre-indication absolue au prélèvement.

La saisie du dossier se fera sur Cristal donneur dans la partie spécifique aux donneurs dans la catégorie III de Maastricht.

Outre les informations habituellement colligées sur le dossier Cristal donneur pour tout prélèvement (antécédents, habitus, examens radiologiques, biologiques, sérologiques et immunologiques), des informations spécifiques portant sur les raisons ayant conduit à poser l'indication de l'ATA, sur les modalités de réalisation de l'ATA ainsi que sur les modalités du prélèvement d'organes et de tissus doivent être colligées.

### **Informations sur l'identification du donneur potentiel :**

- Centre hospitalier, service accueillant le patient
- Nom et prénom du patient
- Date et heure d'admission dans le service de réanimation
- Motif d'admission en réanimation
  - AVC ischémique
  - AVC hémorragique
  - Traumatique
  - Arrêt cardiaque récupéré (origine cardiaque ou respiratoire)
  - Autres

### **Information sur la décision et la validation de l'arrêt des thérapeutiques actives (ATA) :**

- Date et heure de la validation collégiale de l'ATA
- Délai entre l'admission en réanimation et la validation de l'ATA
- Modalités de décision d'ATA : spécialité du (ou des) consultant(s) extérieur(s)
- Connaissance des volontés du patient :
  - Par les directives anticipées
  - Par la personne de confiance
  - Par la famille
  - Par un proche
  - Autres moyens
- Examens complémentaires confortant la décision (imagerie, biologie, neurophysiologie, etc.)
- Données ventilatoires avant l'ATA

**Informations sur la procédure de don :**

- ✓ Lieu de réalisation de l'ATA :
  - Réanimation
  - SSPI
  - Bloc opératoire
  - Autre

**Informations des modalités de mise en œuvre de l'ATA**

- ✓ Actes médicaux supplémentaires au moment de l'ATA pour préserver la viabilité des organes:
  - Cathéters fémoraux artériels et veineux pour mise en place de la CRN
  - Héparinothérapie (dose et heure d'administration)
  
- ✓ Date et heure d'arrêt des thérapeutiques :
  - Extubation ? : si non arrêt de l'oxygène ?
  - Débranchement du respirateur sans extubation
  - Arrêt ECMO
  - Arrêt des vasopresseurs
  
- ✓ Sédation :
  - Non mise en place
  - Mise en place
  - Maintien des doses existantes
  - Augmentation des doses existantes
  
- ✓ Présence des proches jusqu'au décès

**Informations sur les durées d'ischémie :**

- Date et heure de la survenue de l'hypoperfusion (PAM < 45 mmHg)
- Date et heure de l'arrêt circulatoire
- Date et heure du constat de décès
- Date et heure de fonctionnement de la CRN
- Date et heure du clampage et du refroidissement des organes
- Date et heure de la mise du rein droit sur machine
- Date et heure de la mise du rein gauche sur machine
- Date et heure de la mise des poumons sur machine

## Procédure n°7 : Procédure de reventilation en cas de prélèvement pulmonaire

---

La procédure d'ATA, lorsqu'un prélèvement d'organes est prévu, prévoit l'arrêt de tous traitements autres que les soins de confort. L'arrêt de ventilation artificielle et d'apport d'oxygène est contemporain ou non de l'ablation du tube endotrachéal, selon le choix de l'équipe en charge du donneur potentiel.

Le guide de la procédure rappelle les avantages et les inconvénients de chaque méthode.

Lorsque de donneur a été extubé et qu'un prélèvement pulmonaire est possible, il est nécessaire de remettre un tube endotrachéal en place, suivi d'une toilette bronchique, dans le but de ré-expandre les poumons à l'aide d'une ventilation artificielle « protectrice ». Bien que réalisé après le départ des proches, ce geste doit être expliqué aux proches et acceptée au même titre que l'ensemble de la procédure permettant les prélèvements.

- L'intubation doit être faite avec les bonnes pratiques d'hygiène habituelles et doit prévenir la contamination des poumons par du liquide digestif.
- L'intubation par voie orale est faite par laryngoscopie directe sans ventilation préalable au masque de façon à ne pas provoquer d'inhalation de liquide. Après aspiration pharyngée et éventuellement trachéale sous contrôle de la vue, le tube est placé dans la trachée, extrémité au-dessus de la bifurcation trachéale et le ballonnet gonflé.
- Une aspiration endobronchique avec une sonde souple via la sonde d'intubation est réalisée avant de reprendre la ventilation manuelle et de vérifier l'expansion bilatérale des poumons.
- Le donneur ayant déjà été intubé, une configuration anatomique particulière à l'origine d'une difficulté d'intubation par laryngoscopie directe doit être connue au préalable et le matériel spécifique nécessaire pour intuber doit être disponible. Les poumons sont ventilés via un filtre antibactérien, à FiO<sub>2</sub> = 50%, Vt = 6 à 8 ml/kg, Fr = 10/min, Peep = 5 et pression de plateau = 25 cmH<sub>2</sub>O sans dépasser 30 cmH<sub>2</sub>O.
- La réintubation trachéale et la reventilation sont suivies d'un prélèvement bronchique bactériologique et mycologique soit distal protégé, soit par fibro aspiration.

## Procédure n°8 : Pose des désilets artériels et veineux et mise en route de la circulation régionale normothermique (CRN)

---

La circulation régionale normothermique est un circuit de circulation extracorporelle clos sans aspiration et sans interface air sang.

Il se compose

- D'une pompe centrifuge à flux continu, laminaire.
- D'un oxygénateur à membrane alimenté par un mélange de gaz : oxygène et air comprimé (3 bars) détendue par un mélangeur air/oxygène permettant de régler de débit et la FIO<sub>2</sub> du gaz de ventilation
- D'un circuit sanguin composé d'une ligne veineuse de retour vers l'oxygénateur et d'une ligne artérielle en aval de l'oxygénateur et de deux canules, la canule artérielle est introduite dans l'artère iliaque et la canule veineuse multi perforée est introduite dans la veine iliaque et l'extrémité est positionnée à l'entrée de l'oreillette droite.

On peut ajouter à ce circuit :

- Un échangeur thermique qui permet de maintenir la température et éviter de grandes variations thermiques,
- D'un capteur de pression connecté sur la ligne artérielle pour évaluer la pression de perfusion des organes abdominaux (pression mesurée en amont de la canule artérielle-gradient de perfusion dynamique fonction du débit de perfusion et de la taille et de la longueur de la canule artérielle.

La pompe non occlusive fonctionne par effet vortex (le débit de la CRN dépend de la vitesse de rotation de la pompe, de la taille/longueur des canules et de la précharge et de la postcharge, il est mesuré par un capteur ultrasonique ; la vitesse de rotation de la pompe ne donne pas d'indication de débit). Il est recommandé d'utiliser des canules et un circuit non pré héparinés conçus pour le prélèvement d'organes sur DDAC, qui coûtent moins cher que les circuits prétraités. Le matériel à usage unique comprend :

- L'oxygénateur, la connexion au circuit de gaz et les lignes veineuse et artérielle (3/8-3/8 de pouce),
- Une canule artérielle armée (21-23 Fr) placée dans l'artère iliaque par abord percutané ou chirurgical du scarpa.
- Le ballonnet d'occlusion intra-aortique :
  - Un modèle de canule artérielle permet l'introduction du ballonnet d'occlusion intra-aortique par un site d'introduction latéral muni d'un joint torique qui permet de n'aborder qu'un seul scarpa (gain de temps et possibilité d'ajuster secondairement la position du ballonnet).
  - Si l'on ne dispose pas de ce type de canule aortique, le ballonnet d'occlusion intra-aortique (ballon d'occlusion 40 ml CAN – Cook) doit être introduit par la technique de Seldinger, via un désilet 10 ou 12 Fr par un second abord artériel controlatéral.
  - Il doit être positionné au moins au-dessus des artères afférentes digestives à destinée hépatique et peut être positionné assez haut dans l'aorte pour que les artères bronchiques branches des intercostales soient perfusées par la CRN en cas de prélèvement pulmonaire.
  - Contrôle **systématique** échographique ou radiologique immédiatement après la mise en place.



- Une canule veineuse armée multi perforée (23 à 25 Fr) d'une longueur adaptée pour que l'extrémité soit placée dans l'oreillette droite. En cas de prélèvement pulmonaire, la canule peut être reculée dans la veine cave inférieure afin de clamper la jonction oreillette droite-VCI.

### Techniques d'implantations

En l'absence d'opposition au prélèvement, la mise en place des introducteurs (désilets) permettant un abord percutané artériel et veineux doit être réalisée après la décision d'ATA et avant la survenue de l'arrêt circulatoire.

Avant l'ATA, un désilet armé de diamètre 5F longueur 18 cm, est placé sous repérage échographique dans l'artère fémorale gauche de préférence (opérateur droitier). L'extrémité de ce désilet étant dans l'aorte et n'est pas en butée dans la bifurcation fémorale. Il est placé de façon à obtenir un reflux facile et une courbe de pression artérielle de bonne qualité. Il est fixé pour ne pas se déplacer. Après le décès par arrêt circulatoire, ce désilet artériel permet le passage facile du guide métallique de la canule artérielle de CRN (aiguille introductrice calibre 18 G). Un second désilet armé 5F /18 cm est inséré sous échographie dans la veine fémorale du même côté ou de l'autre côté. Ce désilet permet le passage sans frottement de l'introducteur de la canule veineuse (l'aiguille introductrice calibre 18 gauge).

Un bolus d'héparine de 300 Unités/kg suivi d'un flush est injecté au début de la procédure d'ATA, et au plus tard lorsque la pression artérielle moyenne passe en dessous de 45 mmHg par le désilet veineux fémoral dont on a testé préalablement le reflux.

Le matériel de CRN est préparé et le circuit soigneusement purgé de toutes les bulles d'air. Le liquide d'amorçage est du sérum physiologique ou un soluté colloïde (apport de 35 mmol/L de bicarbonate de sodium) et de l'héparine non fractionnée (5000 UI/litre).

### Les canules de CRN ne peuvent être posées qu'après la constatation du décès.

La technique de pose des canules peut être chirurgicale pure (absence de pose préalable de désilets comme pour la procédure de DDAC-M2), percutanée ou mixte :

- Chirurgicale pure : incision du scarpa droit, dissection et repérage de l'artère et de la veine qui sont mis sur lacs.
  - o (1) pour la canule veineuse : positionnée dans l'oreillette droite
    - Mesurer la hauteur à introduire (scarpa-mamelon)
    - Cathétériser la veine avec l'aiguille
    - Introduire le guide et retirer l'aiguille
    - Monter la canule sur son introducteur blanc et la glisser sur le guide **en vérifiant pas à pas que le guide n'est pas coudé et coulisse librement**
    - Retirer l'introducteur blanc + le guide
    - Mettre un clamp sur la partie non armée, transparente de la canule (« clamp here »)
    - Oter l'embout bleu
    - Resserrer la soie autour de la canule pour assurer l'étanchéité du circuit puis fixer la ligne
  - o (2) pour la canule artérielle : positionnée en iliaque juste avant la bifurcation selon la longueur de la canule, pour ne pas gêner la montée de l'occluser aortique

- Cathétériser l'artère avec l'aiguille
  - Introduire le guide puis ôter l'aiguille
  - Monter la canule sur son introducteur blanc et la glisser sur le guide **en vérifiant pas à pas que le guide n'est pas coudé et coulisse librement**
  - Retirer l'introducteur blanc et le guide en maintenant fermement la canule en place dans le vaisseau
  - Mettre un clamp sur la partie souple non armée, transparente de de la canule (« clamp here »)
  - Oter l'embout rouge
  - Resserrer la soie autour de la canule pour assurer l'étanchéité du circuit puis fixer la ligne.
- Percutanée pure (nécessite la pose préalable de désilets fémoraux)
- Retirer le cache blanc au bout du désilet
  - Rétracter l'extrémité « queue de cochon » du guide métallique du kit d'introduction percutanée dans l'embout conique bleu, puis utiliser celui-ci pour passer la membrane du désilet et introduire le guide métallique ; garder une longueur de canule +20 cm à l'extérieur
  - Retirer le désilet après avoir coupé la voie de perfusion latérale, **en maintenant le guide en place**
  - Faire une petite incision du vaisseau au bistouri froid le long du guide (tranchant vers le haut), dilater la paroi vasculaire en utilisant les 4 tailles croissantes de dilateur
  - Monter la canule sur son introducteur blanc et la glisser sur le guide en vérifiant pas à pas que le guide n'est pas coudé et coulisse facilement lors d'un mouvement de va et vient de 4 cm)
  - Retirer l'introducteur blanc et le guide
  - Mettre un clamp sur la partie non armée de la canule (clamp here)
  - Oter l'embout bleu ou rouge
  - Fixer les canules à la peau afin qu'elles ne bougent pas et que la canule artérielle ne sorte pas de l'artère iliaque lors de la mise en route de la CRN
- Technique mixte :
- Dénudation chirurgicale des vaisseaux sur quelques cm
- Même procédure que la pose percutanée mais en gardant un contrôle visuel de la montée du guide, des dilateurs et des canules dans les 2 vaisseaux.

Les canules sont raccordées aux lignes veineuses et artérielles en chassant les bulles d'air en ajoutant du liquide avec une seringue ou une poire car certains oxygénateurs n'ont pas de système de purge automatique.

Si un prélèvement hépatique et pancréatique est envisagé, il est nécessaire de démarrer la circulation régionale normothermique le plus rapidement possible, puisque le délai d'asystolie est composé du délai de « no touch » de 5 minutes et principalement du délai de pose des canules de CRN.

Un débit de CRN insuffisant (mesuré par le capteur de débit) peut correspondre à :

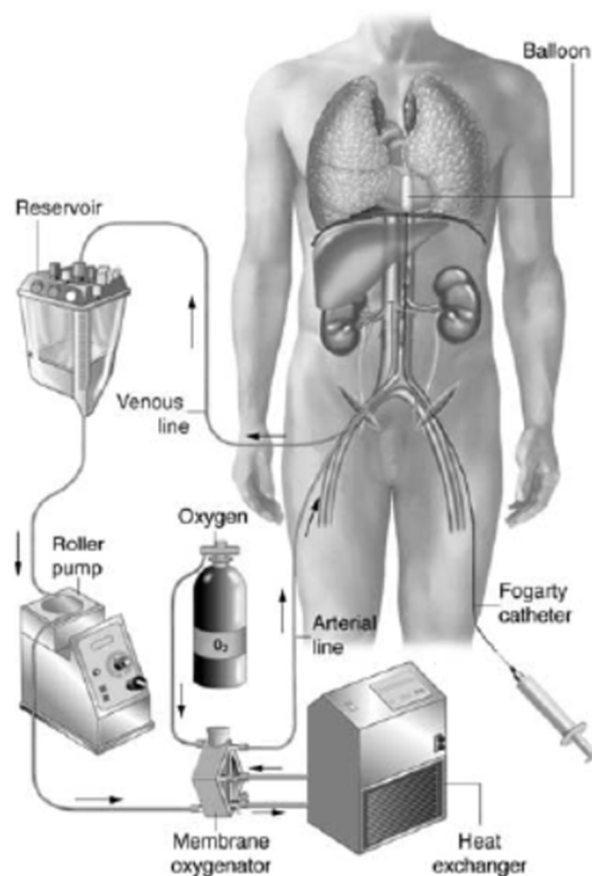
- une diminution du retour veineux (hypovolémie, obstacle sur la ligne veineuse, mauvais positionnement de la canule veineuse)

- un mauvais positionnement de la canule artérielle
- une thrombose massive intra aortique.

**ATTENTION, chez les donneurs obèses :**

- Risque de difficultés de pose et d'allongement du temps de pose de CRN du fait de la profondeur de champ.
- Risque élevé de décanulation accidentelle en cas d'utilisation d'une canule artérielle en Y courte. Il est fortement préconisé dans cette situation de pratiquer un abord des deux scarpa avec une canule artérielle de longueur suffisante d'un côté et un abord artériel fémoral controlatéral pour monter le ballonnet d'occlusion intra-aortique).
- Etre particulièrement vigilant sur le positionnement et l'attache des canules.

Figure 1 : Schéma d'une circulation régionale normothermique extraite d'un article du Dr C. Fondevila [39].



**Figure 1: The normothermic extracorporeal membrane oxygenation circuit.** Cannulas are placed in the femoral artery and vein in the groin region. A Fogarty balloon catheter, introduced through the contralateral femoral artery, is positioned in the abdominal or thoracic aorta, proximal to the origin of the celiac trunk. The heat exchanger maintains the blood at 37°C.

## Procédure n°9 : Modalités de surveillance de la circulation régionale normothermique (CRN) et d'optimisation de la perfusion normothermique

### Réglages de la CRN

- Les objectifs du débit de perfusion régionale sont indiqués dans les tableaux ci-dessous :

#### ***Objectifs de débit sanguin sur CRN selon poids/taille du patient (en l/min)***

Ballonnet d'occlusion en place		POIDS en kg						
		50	60	70	80	90	100	110
Taille en cm	150	2.6	2.8	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9
	160	2.7	2.9	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0
	170	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	3.9	4.1
	180	2.8	3.1	3.4	3.6	3.8	4.0	4.2
	190	2.9	3.2	3.5	3.7	3.9	4.1	4.3
	200	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.2	4.4

- La FiO<sub>2</sub> de la ventilation de l'oxygénateur est réglée à 50 % au démarrage de la perfusion afin d'éviter une éventuelle hyperoxie et donc une possible toxicité de l'oxygène pour les organes abdominaux qui viennent d'être soumis à une phase d'anoxie d'au moins 30 min en normothermie.

La FiO<sub>2</sub> est ensuite ajustée en fonction des mesures de gazométrie.

- Maintien d'un transport d'oxygène adapté à la perfusion des organes : l'hémoglobinémie est maintenue entre 6 – 8 g/dl, avec au besoin transfusion de concentrés globulaires.

- Le rapport ventilation/perfusion de l'oxygénateur est réglé à 2/1 pendant les 10 premières minutes de perfusion pour compenser l'acidose respiratoire à la phase initiale puis ajusté à 1/1 (c'est-à-dire, la CRN tourne à 3 l/mn, le débit du mélange gazeux est de 3 l/mn). Le réglage du rapport ventilation perfusion est ajusté en fonction des résultats des gazométries artérielles et veineuses pour obtenir des valeurs de capnie dans les limites de la normale en normothermie.

- La circulation régionale est dite normothermique, avec une température qui varie selon la présence ou non d'un réchauffement actif.

### Surveillance durant la CRN

#### ➤ Surveillance clinique :

- Efficacité de la sonde d'occlusion aortique : la partie supérieure du corps ne doit pas être perfusée, tandis que la partie inférieure est bien perfusée (temps de recoloration, réseau veineux du membre inférieur controlatéral à la canulation bien rempli, réapparition éventuelle de la diurèse (donc pose de sonde urinaire).

- Surveillance du site de ponction à la recherche d'hémorragie, de mobilisation intempestive des canules.

- Surveillance biologique : à 10 minutes de perfusion, puis toutes les heures : Gazométries artérielles.

### **Durée optimale de la CRN ?**

Actuellement la durée optimale de reconditionnement par CRN n'est pas établie mais il est demandé au moins une heure de perfusion et pas plus de 4 heures pour les organes intra-abdominaux. Il n'existe aucune recommandation à l'échelle européenne, les durées varient selon les habitudes des différents centres européens y recourant;

### **Incidents durant la phase de perfusion normothermique**

Il est impératif de prendre en compte dans le calcul du délai d'asystolie tout incident de CRN entraînant une période d'hypoperfusion (décanulation accidentelle, mal positionnement canules ou ballonnet, débit de CRN insuffisant, ...).

- 1) L'incident est immédiatement signalé au PNRG et aux équipes chirurgicales de prélèvement et aux équipes de greffe,
- 2) Dans la zone commentaire du bloc note CRISTAL Donneur, les délais d'asystolie et de CRN sont recalculés par la régulation et saisis manuellement en attendant une future évolution de CRISTAL Donneur DDAC M3. Le temps total de non fonctionnement ou de dysfonctionnement de la perfusion normothermique est :
  - Soustrait du temps perfusion normothermique (temps de CRN).
  - Ajouté au temps d'asystolie et peut rendre le foie, le pancréas et/ou les reins non greffables pour délai d'asystolie dépassé.

## Exemple de protocole (CHU Nantes)

### REGLAGE CRN AU DEMARRAGE

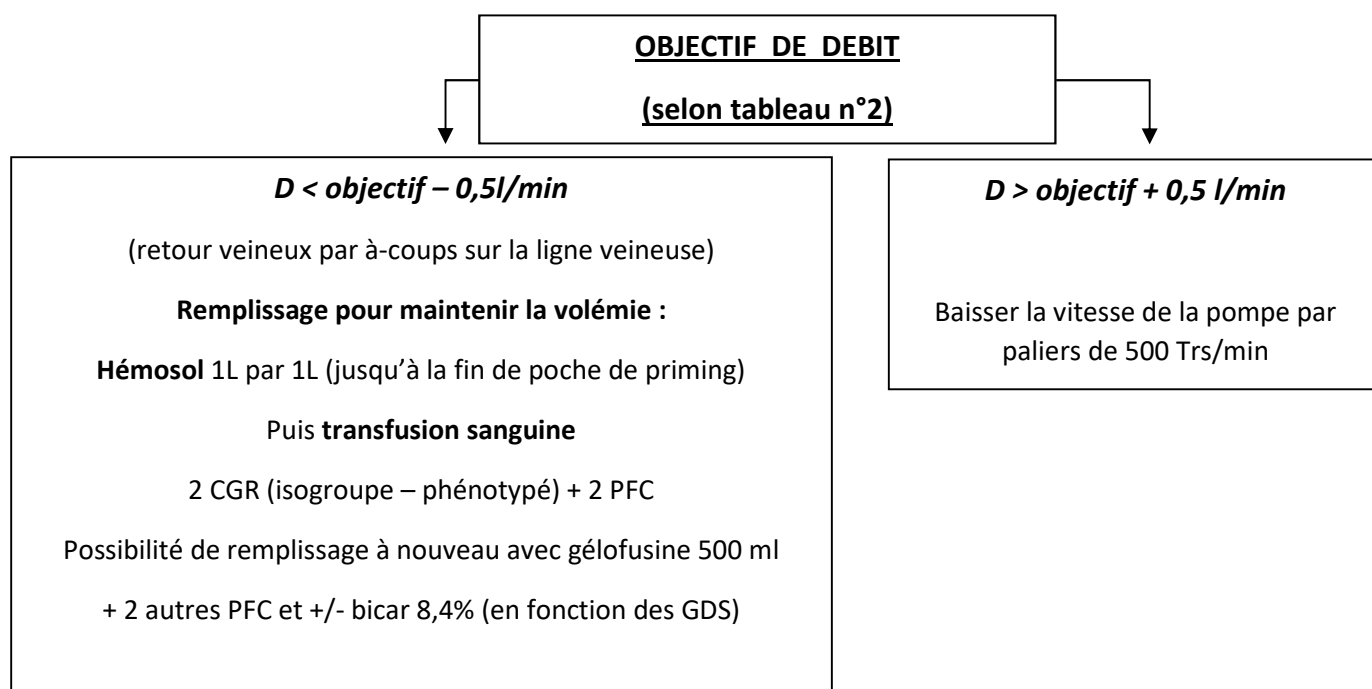
**Vitesse pompe** : (en général, entre 3000 et 4000 trs/min) à adapter pour un débit initial selon poids/taille du patient (cf tableau n°1) jusqu'à la mise en place du ballon d'occlusion intra-aortique puis baisser l'objectif de débit de 1/4 (cf tableau n°2) quand sonde du ballon d'occlusion intra-en place (ballonnet rempli avec 30 ml de sérum physio pour occlure l'aorte)

**FiO2** = 50% (à majorer si PaO2 < 10 kPa sur BGA de référence)

**Débit de gaz** (=balayage) = **2 fois** le débit sanguin obtenu sur la CRN (à diminuer selon bilans gazeux suivants)

**Bicar** : passer systématiquement **1 ml/kg de Bicarbonate molaire (8,4%)** pour traiter l'acidose métabolique induite par la période de bas débit pré et per-mortem.

**Puis surveillance biologique à 10 minutes, 1h et 2h après démarrage (cf au recto).**



### SURVEILLANCE

#### Surveillance clinique de la bonne perfusion tissulaire (quand Fogarty occlusive)

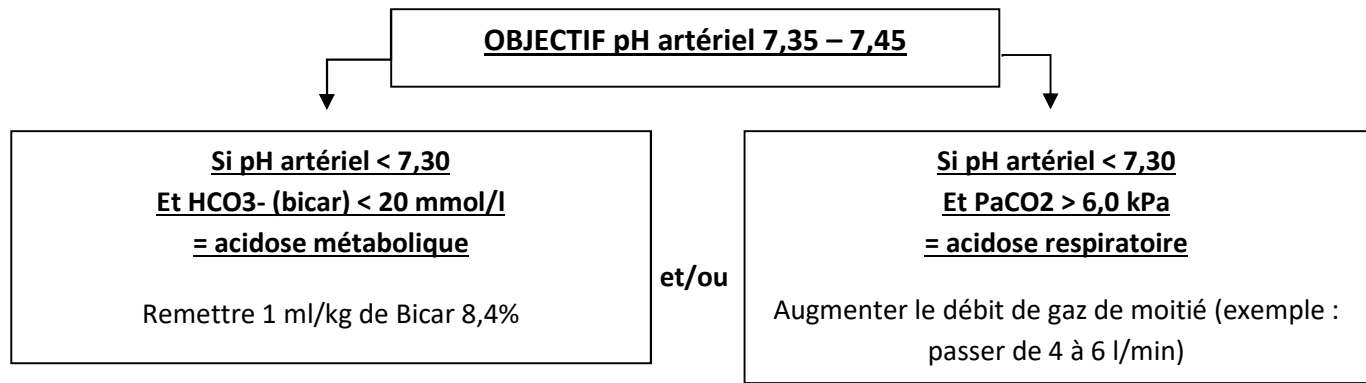
Haut du corps ischémique (blanc, cyanosé)

Bas du corps coloré

+ **surveillance radiologique** du positionnement de la sonde par cliché radio au lit du patient

#### Surveillance biologique :

- **à 10 minutes (après administration de 1ml/kg de Bicar molaire)** : GDS artériel et veineux + iono + lactates + bilan hépatique
- **à 1h du démarrage** : GDS artériel et veineux + iono + lactates + bilan hépatique
- **à 2h et éventuellement 3h du démarrage** : Gaz du sang artériel et veineux + iono + lactates



**Si pH artériel > 7,45**

Diminuer le débit de gaz de moitié et adapter la FiO<sub>2</sub> selon la PaO<sub>2</sub>

**Si hypoxémie associée (PaO<sub>2</sub> artérielle < 10 kPa)**

Augmenter la FiO<sub>2</sub> par pallier de 20%

**ATTENTION**

**Si absence de débit** : hypovolémie sévère (veine cave/oreillette droite collabées sur l'extrémité de la canule veineuse) ou entrée d'air sur les lignes de la CRN => **remplissage rapide avec Hémosol (+/- purge en urgence si entrée d'air).**

Si échec, possible thrombose massive intra-aortique ou dissection aortique => **arrêt de procédure**

**Si persistance d'un débit bas** : => vérifier :

- le positionnement de la canule artérielle (en butée),
- celui de la canule veineuse (pas assez loin),
- la fonctionnalité de la Fogarty (gonflement du ballonnet, positionnement à confirmer en mesurant la distance jusqu'au mamelon, valeur moyenne ~ 65 cm),
- l'hémostase du scarpa
- les signes de circulation supra abdominale (haut du corps pâle ou rosé)

## Procédure n°10 : Procédure M3 chez un patient sous ECMO

**NB :** procédure reprise et modifiée d'après la procédure du service de Réanimation Médicale de la Pitié Salpêtrière avec la permission du Pr Charles-Edouard Luyt ; Service de Réanimation ; Institut de Cardiologie ; Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ; Université Pierre et Marie Curie, Paris 6

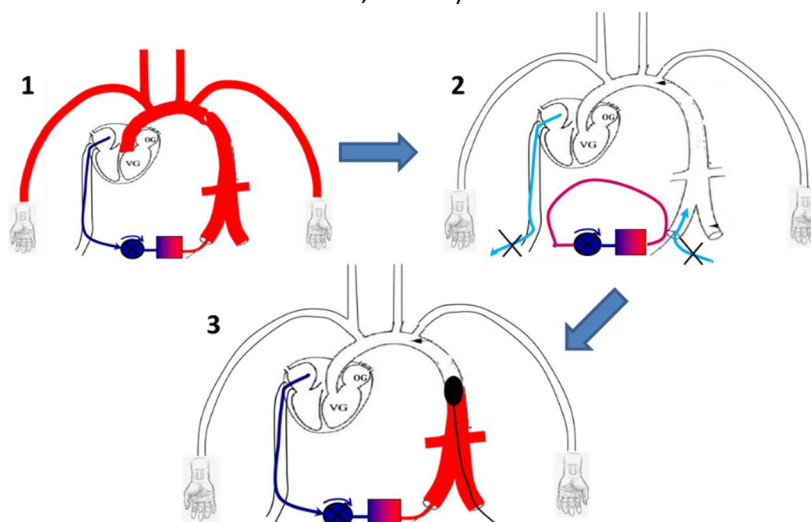
### 1. Conduite à tenir lorsque que le patient est sous ECMO veino-artérielle

Lorsqu'un patient est porteur d'une assistance circulatoire (ECMO/ECLS ; étape 1 figure 1) et qu'un ATA est envisagé, la conduite se définit ainsi :

#### Début de l'arrêt des thérapeutiques actives:

- Clampage de l'ECMO (heure de début de la LAT). Afin de permettre la réutilisation du circuit d'ECMO, les canules d'admission et d'injection sont purgées avec du sérum physiologique, et le circuit d'ECMO tourne en circuit fermé (étape 2 figure 1).
- Bolus de 300 UI/kg héparine administré au moment du clampage de l'ECMO.
- PAM < 45 mmHg : Début de l'ischémie chaude fonctionnelle (Il est mentionné des notions de PAM lors de l'arrêt de l'ECMO car pour certains patients sous ECMO veino-artérielle, un pouls pulsé peut persister malgré l'arrêt de l'ECMO).
- La période d'arrêt circulatoire commence lors de l'absence de pulsatilité de la courbe artérielle. Elle définit le début de la période de « no touch » qui dure 5 min.
- Après les 5 min, déclaration du décès (Registre National des Refus consulté par les coordinatrices)
- Mise en place de la sonde de Fogarty et remise en route de la pompe après rebranchement sur les canules laissées en place, le circuit devient alors une circulation régionale normothermique (étape 3 figure 1).

**Figure 1.** Etapes d'un ATA avec procédure M3 chez un patient sous ECMO veino-artérielle (d'après et avec la permission du Pr Charles-Edouard Luyt ; Service de Réanimation ; Institut de Cardiologie ; Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ; Université Pierre et Marie Curie, Paris 6)





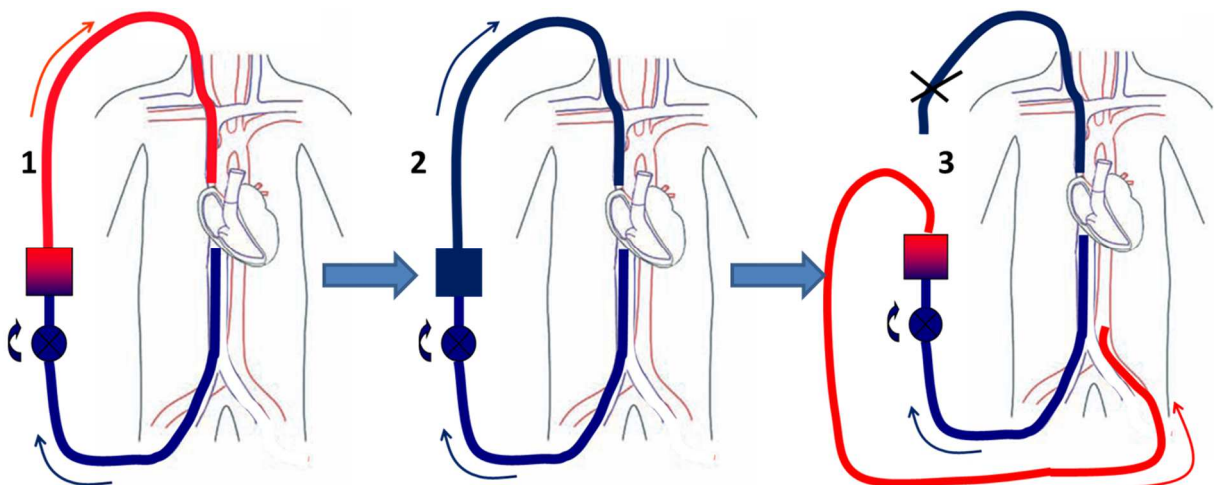
## 2. Conduite à tenir lorsque que le patient est sous ECMO veino-veineuse

Lorsqu'un patient est porteur d'une ECMO à visée respiratoire (ECMO veino-veineuse ; étape 1 figure 2) et qu'un ATA est envisagée la conduite se définit ainsi :

### Début de l'arrêt des thérapeutiques actives (ATA) :

- Arrêt du balayage sur le circuit d'ECMO = début de l'ATA (étape 2 figure 2).
- Bolus de 300 UI/kg héparine administré au moment de l'arrêt du balayage
- PAM < 45 mmHg : Début de l'ischémie chaude fonctionnelle
- La période d'arrêt circulatoire commence lors de l'absence de pulsativité de la courbe artérielle. Elle définit le début de la période de « no touch » qui dure 5 min.
- Après les 5 min, déclaration du décès (Registre National des Refus consulté par les coordinatrices)
- Mise en place d'une canule artérielle et du ballonnet d'occlusion intra-aortique et remise en route de la pompe dans une configuration veino-artérielle (réutilisation de la canule veineuse fémorale comme canule d'admission et de la canule artérielle comme canule d'éjection ; (étape 3 figure 2).

Figure 2 : étapes d'un ATA avec procédure M3 chez un patient sous ECMO veino-veineuse (d'après et avec la permission du Pr Charles-Edouard Luyt ; Service de Réanimation ; Institut de Cardiologie ; Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière ; Université Pierre et Marie Curie, Paris 6)



## **Procédure n°11: Le prélèvement chirurgical des organes sous circulation régionale normothermique (CRN)**

---

### **Le transport au bloc opératoire**

Lorsque la CRN a été installée, les proches peuvent revenir se recueillir auprès du défunt, avant qu'il ne soit transféré du lieu où la CRN a été mise en place, généralement sa chambre de réanimation, à la salle d'opération où la procédure chirurgicale de prélèvement va être faite.

En cas de prélèvement pulmonaire prévu, le transfert vers le bloc opératoire se fait dès que la CRN fonctionne, car l'ischémie chaude est toujours en cours pour les poumons. En effet, le délai d'asystolie pulmonaire, qui débute au moment de l'arrêt circulatoire, se poursuit jusqu'à la pneumoplégie avec une durée autorisée au maximum de 90 minutes.

Le seul équipement technique à transporter est la pompe de CRN qui fonctionne sur batterie et le circuit de CRN, ventilé par une bouteille d'oxygène pendant le temps de transport seulement.

Si le donneur a été reventilé en vue du prélèvement pulmonaire, la sonde d'intubation est clampée, poumons insufflés, pendant le transfert au bloc, avant d'être à nouveau raccordée au ventilateur. Cette manœuvre évite d'avoir à transporter le dispositif de CRN et le ventilateur et diminue le risque d'extubation accidentelle.

### **Le prélèvement des organes abdominaux**

La procédure chirurgicale de prélèvements des organes abdominaux est fortement simplifiée par la présence des canules de la CRN. Aucune canulation artérielle et veineuse supplémentaire n'est nécessaire pour procéder au lavage des organes par le soluté de préservation des organes, selon le protocole national.

Après l'arrêt de la perfusion par la CRN qui marque le début du temps d'ischémie froide, le circuit de retour veineux est ouvert pour permettre le drainage veineux du sang circulant du donneur puis du liquide de lavage et de préservation par gravité.

Le soluté de préservation des organes abdominaux est perfusé via le circuit artériel de la CRN avec un débit strictement contrôlé (de 0,5 à 1 l/min). Ce débit doit être maintenu dans cette fourchette lors d'un prélèvement pancréatique pour éviter l'apparition d'un œdème pancréatique.

Si le chirurgien préleveur l'estime nécessaire, la sonde d'occlusion aortique peut être retirée pour permettre de positionner un clamp chirurgical sur l'aorte abdominale au ras du diaphragme, réduisant ainsi au strict minimum le territoire vasculaire dans lequel le liquide de préservation est perfusé.

### **Les spécificités du prélèvement pulmonaire**

Le prélèvement pulmonaire n'est pas incompatible avec la poursuite de la perfusion des organes abdominaux par la CRN.

Dans la mesure où les poumons ne sont pas revascularisés par la CRN, le seul moyen de protection pulmonaire contre l'ischémie chaude est la ré-intubation post mortem pour ré-expandre les poumons et y insuffler un mélange air oxygène à FiO<sub>2</sub> 50 % et y maintenir une CRF avec ce gaz.

Le comité technique du prélèvement pulmonaire a imposé un délai maximal de 90 minutes entre l'arrêt circulatoire et la préservation des poumons par le lavage avec un liquide spécifique de perfusion pulmonaire et le refroidissement topique par le remplissage des plèvres au sérum physiologie glacé. Cette contrainte de temps est dictée par le souci de ne pas risquer une non fonction primaire du greffon et une phase prolongée d'ischémie bronchique (qui peut être prévenue en positionnant le ballon d'occlusion aortique assez haut

dans l'aorte pour que les artères bronchiques branches des intercostales soient perfusées par la CRN). Ce délai extrêmement court pendant lequel il faut respecter le temps d'observation de 5 min obligatoire pour déclarer le décès, la pose des canules de CRN et du ballon d'occlusion aortique, le transport du donneur décédé en salle d'opération, l'installation sur la table d'opération, le clampage et la sternotomie est un obstacle réel au développement des prélèvements pulmonaires de DDAC-M3. L'avenir dira s'il s'agissait d'une précaution excessive dans la mesure où les poumons prélevés bénéficient ensuite d'une période de reconditionnement ex vivo qui permet de juger de leur capacité de transfert d'oxygène.

La technique de prélèvement des poumons a deux variantes dépendant des préférences du chirurgien préleveur.

Soit le prélèvement pulmonaire est fait juste après le flush par un liquide spécifique de perfusion pulmonaire associé le plus souvent à de la prostacycline. Pour que la CRN ne désamorçe pas, de façon à poursuivre la perfusion des organes abdominaux jusqu'à leur prélèvement, il est nécessaire de :

1/ faire une expansion volémique (2 CG au minimum pour compenser le volume de sang contenu dans le bloc cœur-poumons).

2/ retirer l'extrémité distale de la canule cave inférieure sous l'oreillette droite (OD) de façon à pouvoir introduire un clamp sur la VCI au ras de l'OD.

3 /clamper/suturer la VCI puis la VCS au ras de l'OD avec une pince agrafeuse linéaire coupante (pince TA) de façon à éviter toute prise d'air via le territoire cave supérieur.

4/ maintenir l'intégrité du réseau azygos qui permet le drainage veineux du territoire cave supérieur vers le territoire cave inférieur.

5 / clamper/suturer l'aorte et la trachée avec une pince agrafeuse linéaire coupante pour pouvoir libérer le bloc cœur-poumon.

Soit le prélèvement pulmonaire du poumon flushé avec un liquide spécifique de perfusion pulmonaire associé le plus souvent à de la prostacycline et refroidi est différé après les prélèvement du foie et des reins.

Les poumons sont ensuite évalués par une technique de reconditionnement ex vivo soit par la technique de Toronto dès l'arrivée du greffon sur le lieu de prélèvement soit par perfusion par la machine OCS qui permet de perfuser les poumons juste après leur prélèvement dans la salle d'opération où a lieu le PMO.

## Procédure n°12 : Prélèvement chirurgical des reins de donneurs décédés après arrêt cardiaque

---

- 1) Les 2 reins sont prélevés en monobloc ou séparés selon la technique employée par l'équipe qui prélève.
  - Si un prélèvement de foie est envisagé, la canulation de la veine mésentérique inférieure doit être effectuée.
  - Rinçage complémentaire des reins *ex-situ* (environ 500 cc du liquide de conservation). La solution recommandée est une solution de conservation de type extracellulaire contenant un colloïde.
- 2) Le prélèvement se fera dans les conditions habituelles d'un prélèvement sur donneur décédé en mort encéphalique.
- 3) Les reins une fois explantés, doivent ensuite être placés sur une machine à perfusion avec surveillance pendant les 30 premières minutes de la qualité de la perfusion et surveillance et enregistrement des résistances durant toute la durée de perfusion.
- 4) Description de l'état macroscopique du greffon et de ses vaisseaux sur le bordereau rein.
- 5) Définition de l'ischémie froide :
  - Délai entre le clampage de l'artère du greffon au cours de la néphrectomie et le déclampage de l'artère du greffon chez le receveur.
  - Réalisation de la greffe en urgence à toute heure du jour ou de la nuit pour obtenir une durée d'ischémie froide inférieure à 18 heures, idéalement inférieure à 12 heures.

### Les reins sont prélevés et greffés si :

1. Le délai de la phase agonique  $\leq 180$  minutes
2. Le délai d'asystolie de l'arrêt circulatoire à la mise en route de la CRN (ou au lavage des reins si laparotomie rapide (non recommandée) est :
  - a.  $\leq 45$  minutes si âge donneur  $< 66$  ans
  - b.  $\leq 30$  minutes si âge donneur compris entre 66 et 70 ans inclus
  - c. Avec prise en compte dans le calcul de ce délai de tout incident de CRN entraînant une période d'hypoperfusion (décanulation accidentelle, mal positionnement canules ou ballonnet, débit de CRN insuffisant, ...)
3. Le temps entre le début de la circulation régionale normothermique et le prélèvement est supérieur à 1 heure et inférieur ou égal à 240 minutes (soit 4 H).
4. Aspect macroscopique des reins satisfaisant.

## Procédure n°13 : Préservation des reins explantés

---

### Protocole de perfusion rénale sur machine

Les personnes responsables du protocole doivent être impérativement prévenues à l'avance afin d'initier le protocole de perfusion.

Celui-ci débute par la mise en route de la machine à perfusion au bloc opératoire dans une salle adaptée.

Le ou les reins prélevés sont préparés *in situ* pour la perfusion (pulsatile ou continue selon la machine).

La traçabilité de l'ensemble des éléments qui concourent à la préservation rénale doivent être notés (cassette, liquide de perfusion, numéro cristal du donneur).

La surveillance de la phase de perfusion doit être prévue (infirmières, coordinatrices, panseuses, médecins...etc).

Les constantes de perfusion doivent être notées (T° de perfusion, débit de perfusion, résistances intra rénales, pression de perfusion, aspect du rein et des vaisseaux).

Les prélèvements biologiques ou anatomopathologiques prévus dans le protocole doivent être réalisés (ne pas oublier de prévenir les services correspondants).

Les reins sont disposés dans la machine le plus vite possible.

En cas de problème, la personne responsable de la phase de perfusion devra être prévenue (laisser un numéro de téléphone à proximité de la machine).

### La perfusion :

- Elle doit se faire au bloc opératoire dans des conditions d'asepsie adaptée.
- La machine doit être préparée avant l'arrivée du rein. Le réservoir doit être rempli par le perfusât froid (Belzer MPS ou liquide de perfusion choisi) provenant de la pharmacie.
- Mettre en route le refroidisseur externe.
- La pompe de la machine doit être activée afin d'équilibrer la température du système de perfusion, faire la mise à zéro de la pression et éliminer les bulles.
- Les reins doivent être préparés pour leur mise en place sur la cassette.
- Les reins sont examinés et disséqués avec soin afin de protéger l'artère rénale d'une dissection sous intimale et vérifier l'état de la veine.
- Des clamps de CHOW et des canules adaptées à la taille de l'artère rénale ou du patch aortique sont choisis pour chaque rein.
- Les reins seront placés stérilement sur la cassette.
- L'heure de début, la pression et le débit sont enregistrés au moment où les reins sont canulés sur la machine. Des enregistrements périodiques doivent être réalisés toutes les deux heures durant la perfusion.
- Durant la première heure de perfusion, il faut surveiller les paramètres de perfusion afin d'ajuster la pression en fonction du débit de sortie.
- Après une heure de perfusion, des échantillons de perfusât doivent être envoyés pour analyse biochimique et impérativement à visée bactériologique.
- Le responsable de la phase de conservation doit être contacté après initialisation de la perfusion pour faire un rapport sur l'anatomie et l'état du rein.

- Enregistrer les informations anatomiques et toutes les informations concernant la perfusion sur la fiche du donneur et celle du suivi de perfusion.
- Transfert de la machine à perfusion portable vers la salle d'opération prévue pour la greffe.
- L'identification du receveur doit être vérifiée pour s'assurer qu'il recevra bien le (les) rein(s) qui lui correspond(ent).
- Le rein est sorti stérilement de la machine par le chirurgien.
- L'heure à laquelle le rein a été débranché doit être enregistrée.
- Indiquer le nom du receveur, si c'est un rein droit ou gauche, le nom du chirurgien chargé de la transplantation et le numéro du greffon sur les enregistrements de perfusion.
- Des prélèvements bactériologiques sont envoyés impérativement après débranchement du rein.
- La pompe mobile doit être arrêtée après que le ou les reins auront été prélevés.
- La cassette et le perfusât doivent être retirés de la machine et jetés.
- La machine doit être nettoyée en vue de la prochaine conservation.

**La viabilité des greffons rénaux est appréciée selon les valeurs de résistances intra parenchymateuses :**

- Si les résistances sont supérieures à 0,4 au-delà de 4 heures de perfusion, la décision de greffer repose sur un faisceau d'arguments :
  - L'aspect macroscopique des reins,
  - L'histologie rénale si elle est disponible,
  - Les images du scanner (taille des reins, différenciation cortico-médullaire, la présence de calcifications vasculaires ...)
  - La créatinine du donneur avant le prélèvement,
  - L'âge du donneur et les comorbidités connues.
- Pas d'interdiction de faire la greffe pour des résistances élevées (supérieures à 0,6) sous la responsabilité de l'équipe.

**En cas de panne machine ou de canulation artérielle impossible**, la Régulation de l'Agence (SRA et PNRG) est alertée ; la greffe rénale peut être réalisée si :

- L'équipe s'engage sur un délai d'ischémie froide le plus court possible (idéalement moins de 12 heures).
- Sous réserve d'avoir un descriptif détaillé et rassurant des greffons au moment de l'extraction des organes.
- Après avoir eu connaissance des valeurs de résistance du rein adelphe, si celui-ci a pu être mis sur machine.
- En prenant en compte l'âge du donneur et le délai d'asystolie faute de pouvoir disposer des données des résistances sur machine, avec une vigilance accrue en cas d'asystolie longue de plus de 30 minutes chez un donneur âgé et/ou vasculaire.

## Procédure n°14 : Prélèvement chirurgical du foie chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire

---

Le prélèvement se fera dans les conditions habituelles d'un prélèvement sur donneur décédé en état de mort encéphalique selon la technique super rapide.

### PHASE I : Préparation avant l'arrêt de la circulation régionale normothermique

- Incision médiane xipho-pubienne complétée par 2 incisions sous-costales (cette incision dite cruciforme est classique) pour permettre de rabattre vers l'extérieur, après ligature des pédicules épigastriques, les 4 quadrants. Ceux-ci sont fixés par des sutures (racines du thorax et des cuisses).
- Ligature et section du ligament rond et falciforme. Ceci permet une meilleure exploration de la région sus-mésocolique et prévient les risques de décapsulation du foie lors des tractions.
- Exploration minutieuse, mais rapide de la cavité abdominale à la recherche d'une contre-indication possible au prélèvement (tumeur maligne, malformation grave, traumatisme, foyer infectieux). Des prélèvements microbiologiques peuvent aussi être effectués à ce stade si nécessaire.
- **Biopsie hépatique systématique** pour examen extemporané à la recherche de stéatose ou de fibrose qui doit être réalisée et envoyée en urgence.
- Libération du colon droit du caecum à l'angle droit en ouvrant la gouttière pariéto-colique droite et en décollant le fascia de Toldt droit. L'uretère droit est mis sur lac et la veine génitale droite qui chemine au bord droit de la VCI est repérée. La dissection de la racine du mésentère est finalisée par le décollement du bloc duodéno-pancréatique jusqu'à l'angle de Treitz. Le déplacement du colon droit et l'intestin grêle vers le haut dans un champ permet d'exposer la face antérieure de la VCI, la loge rénale droite et la veine rénale droite, l'origine de la veine rénale gauche et l'aorte lorsque la dissection est complète. A gauche, la gouttière pariéto-colique est incisée, le colon gauche relevé en dedans, l'uretère gauche repéré sur lac. La partie proximale de la VCI est disséquée (libération de l'enveloppe lymphatique et contrôle d'une éventuelle artère rénale polaire inférieure droite qui peut la croiser en avant).

Les veines rénales sont repérées. L'aorte est disséquée à sa face antérieure jusqu'à la veine rénale gauche. L'artère mésentérique supérieure est repérée visuellement car elle est le repère fondamental pour le partage des vaisseaux entre le foie et les reins. Les temps de dissection doivent être minimaux et sûrs pour éviter des lésions vasculaires qui compromettraient la qualité de préservation des organes concernés.

- La canulation et perfusion de la veine mésentérique inférieure (VMI) sont facultatives selon les équipes hépatiques. Pour ceux qui installent une perfusion portale, le bloc mésentérique est basculé vers le haut et la droite. La VMI apparaît entre le méso-colon transverse et le méso-sigmoïde. Elle est disséquée, puis mise sur fils d'attente et canulée. La canule sera montée jusque dans le tronc porte à mi-hauteur du pédicule hépatique. Pour cela, la VMI distale est liée et maintenue en traction. Il est important de bien palper et guider l'extrémité de la canule qui peut facilement remonter dans la veine splénique. La perméabilité est maintenue par la perfusion de glucosé à 5% à température ambiante si le temps de préparation doit se prolonger.
- Ouverture et rinçage de la vésicule biliaire au sérum physiologique avant d'être refermée.

## PHASE II : Repérage des sites de canulation, arrêt de la circulation régionale normothermique (CRN)

- Les axes fémoraux ont déjà été canulés. Vérification de la position des canules et de la position du ballonnet de la sonde de Fogarty au niveau du tronc cœliaque. Le ligament triangulaire gauche du foie est sectionné afin de récliner le lobe gauche et de donner un accès plus facile à la région cœliaque. Le petit épiploon est palpé en recherchant une artère hépatique gauche (*pars condensata*). On peut alors réaliser cette manœuvre en passant par la gauche de l'œsophage abdominal mis sur lac et récliné à droite et donnant accès au pilier gauche du diaphragme. En l'absence d'artère hépatique gauche, l'aorte est abordée par la droite de l'œsophage, mise sur lac et réclinée vers la gauche pour donner accès au pilier diaphragmatique droit. L'isolement de l'œsophage est facilité par la présence d'une sonde naso-gastrique, et se fait à l'aide de l'index glissé en crochet à sa face postérieure. Le pilier (droit ou gauche selon le cas) est sectionné jusqu'à la gaine vasculaire de l'aorte.
- Arrêt de la CRN et utilisation de l'artère fémorale (côté CRN) pour la perfusion et de la veine fémorale pour la décharge cave.
- La perfusion sera faite avec une solution de conservation au choix de l'équipe. Le recours à une solution de type extracellulaire contenant du colloïde est recommandé par le comité de pilotage.
- La protection est complétée par un refroidissement de surface avec de la glace pilée ou de sérum glacé stérile. L'ouverture de la loge rénale droite et le décollement du colon gauche permettent de placer de la glace pilée au contact de la loge rénale gauche, au niveau de l'arrière cavité des épiploons et du mésogastre postérieur. Le contrôle et la qualité de la perfusion sont appréciés par la décoloration des organes, le refroidissement uniforme, l'absence de congestion et le retour cave qui s'éclaircit. La décoloration quasi immédiate du grêle témoigne du passage du liquide dans l'artère mésentérique supérieure (AMS) et par conséquent dans le tronc cœliaque (TC) et les artères rénales. Le foie se décolore plus lentement. Un aspect stéatosique peut n'apparaître qu'à ce moment.

## PHASE III : Explantation des greffons

Elle doit se faire sans délai. Il faut veiller à maintenir le refroidissement de surface pendant toute la durée de dissection des organes. Celle-ci doit être la plus courte possible afin de limiter les temps d'ischémie « tiède ».

Le prélèvement débute lorsque le retour cave est clair.

- Le pancréas céphalique est « déjanté » du duodénum, le cholédoque est isolé, sectionné et repéré par un fil serti. Le pancréas est désolidarisé du duodénum (jusqu'à l'angle de Treitz en bas et le long de la petite courbure en haut). En cas d'artère hépatique gauche, la *pars vasculosa* du petit épiploon est laissée du côté du greffon.
- Le pédicule mésentérique supérieur est sectionné au bord inférieur du pancréas. Le pancréas est sectionné au niveau corporéal, ainsi que le pédicule splénique.
- Le foie est libéré de ses attaches ligamentaires. Le diaphragme est sectionné en avant de la fente de Larrey. Le dôme est empaumé avec un doigt dans la VCI. Une collerette de diaphragme est découpée. La section du diaphragme est poursuivie jusqu'à la glande surrénale droite, le foie est basculé à gauche et en haut et la VCI sectionnée au-dessus de l'abouchement de la veine rénale droite. L'aorte sus-cœliaque en vérifiant l'existence d'une artère hépatique gauche naissant directement de l'aorte est sectionnée. Le pilier gauche est sectionné.



La canule est retirée. L'aorte est ouverte sur sa face antérieure au niveau de l'artère mésentérique inférieure.

L'incision est prolongée sur la ligne médiane en direction de l'AMS qui est exposée sur la ligne médiane en réclinant l'intestin grêle vers le haut. On peut alors examiner les *ostia* latéraux qui correspondent toujours à des artères rénales. L'incision aortique est alors poursuivie vers le haut en circonscrivant l'*ostium* de l'AMS, mais en veillant aussi à laisser suffisamment de tissu aortique au voisinage de l'*ostium* des artères rénales. Ces artères étant très proches les unes des autres, il est parfois impossible de laisser un large patch autour de chacune. Dans ces conditions, il est préférable de favoriser les artères rénales car elles sont de plus petit calibre que l'AMS, qui de plus n'est utilisée qu'en cas d'artère hépatique droite. La section aortique est ensuite complétée en rejoignant sur la face postérieure les 2 incisions circonscrivant l'origine de l'artère mésentérique supérieure. A ce stade, le territoire vasculaire hépatique est séparé des territoires vasculaires rénaux.

- Le foie est prélevé.

Réalisation de la greffe en urgence à toute heure du jour ou de la nuit pour obtenir une durée d'ischémie froide inférieure à 8 heures.

#### **Le foie est prélevé si :**

- La phase agonique est inférieure à 180 minutes.
- L'ischémie chaude fonctionnelle est inférieure ou égale à 45 minutes.
- La phase d'asystolie est inférieure ou égale à 30 minutes.
- Le temps entre le début de la circulation régionale normothermique et le prélèvement est supérieur à 60 minutes et inférieur ou égal à 240 minutes.
- Le dosage de transaminases n'excède pas 4 fois la normale avec une cinétique non ascendante sur au moins 3 prélèvements réalisés, durant la période de circulation régionale normothermique.

## **Procédure n°15 : Prélèvement chirurgical du pancréas chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire**

---

### **Impératifs dus à la limitation de l'ischémie chaude :**

- entre le moment où la PAM est inférieure à 45 mmHg et la mise en œuvre de la circulation régionale normothermique, il ne doit pas s'écouler plus de 30 minutes ;
- si le greffon hépatique n'est pas prélevé en vue de greffe pour des motifs de souffrance aiguë ou chronique du foie, alors le pancréas ne peut être utilisé pour la greffe de pancréas organe ou d'îlots de Langerhans.

La technique de prélèvement a déjà fait l'objet d'un travail collaboratif du groupe de travail Greffe pancréatique et est décrite en détail dans le document technique du PMO de l'ABM. Ce document est la référence (Annexe) mais un certain nombre de points clés sur la technique chirurgicale et l'évaluation de la qualité du greffon pancréatique doivent être rappelés dans le cadre d'un prélèvement sur donneurs décédés après arrêt circulatoire.

La mise en place des canules artérielles et veineuses se doit d'être particulièrement prudente, en effet les axes iliaques artériels comme veineux pourront être utilisés pour la préparation du transplant pancréatique. La procédure de prélèvement débute par un large abord de la cavité abdominale.

Tout comme lors d'un prélèvement chez le donneur en état de mort encéphalique, la procédure se poursuit par l'administration de 300 UI/kg d'héparine en perfusion flash juste avant la perfusion du liquide de préservation.

La solution de préservation d'organe extracellulaire contenant un colloïde est ensuite administrée directement via la canule artérielle de la CRN, de façon concomitante, la cavité abdominale est refroidie par la mise en place de glace.

### **Technique chirurgicale**

- La règle est d'assurer une dissection rapide du pancréas et du duodénum avec le minimum de manipulation du pancréas en conduisant la dissection le plus près possible du pancréas tout en respectant la capsule pancréatique.
- La préparation du pancréas est réalisée après l'exposition de la VCI et de l'aorte de concert avec la préparation du foie
- Un aspect macroscopique de pancréatite fera arrêter le prélèvement de pancréas
- La présence d'une artère hépatique droite ou la réalisation d'un split hépatique ne constituent pas des contres indications au prélèvement de pancréas pour greffe totale. Lorsque le pancréas n'est pas utilisable pour une greffe vascularisée il doit être proposé pour l'isolement d'îlots.
- Si une canule de perfusion mésentérique inférieure est mise en place pour une perfusion du foie celle-ci doit être poussée dans le tronc porte pour éviter une surpression dans le pancréas lors de la perfusion mésentérique.
- Un refroidissement de surface doit compléter la perfusion par la mise en place de glace pilée en arrière du pancréas et dans l'arrière cavité des épiploons.
- D1 et D3 sont sectionnés à la pince GIA après avoir mis de la Bétadine dans le duodénum par la SNG (toute plaie digestive doit être reconnue et déclarée compte tenu du risque de candidose chez le receveur après la greffe).

- Lorsque le pancréas est prélevé en vue d'une greffe de pancréas vascularisée, le tronc porte est sectionné à mi-distance entre le foie et le pancréas et un segment de veine iliaque primitive est prélevé pour permettre un allongement de la veine porte si cela est jugé utile au moment de la préparation de l'organe. Si le pancréas est prélevé pour les îlots toute la longueur de veine porte va au foie.
- Lorsque le pancréas est prélevé en vue d'une greffe de pancréas vascularisée, le tronc coélique et l'ostium de l'artère mésentérique supérieure peuvent être laissés au chirurgien hépatique, la reconstruction de l'artère mésentérique supérieure et de l'artère splénique sera assurée par l'utilisation d'un greffon artériel iliaque comprenant l'artère iliaque primitive, l'externe et l'hypogastrique. Si le pancréas est prélevé en vue d'un isolement des îlots de Langerhans, aucun segment artériel n'est gardé.
- Le pancréas doit idéalement être prélevé et conditionné dans les 40 minutes suivant le clampage aortique et le temps d'ischémie froide doit être inférieur à 12 heures pour la greffe de pancréas vascularisé, et inférieur à 8 heures pour l'isolement des îlots.

### **Evaluation de la qualité du greffon**

A l'inspection :

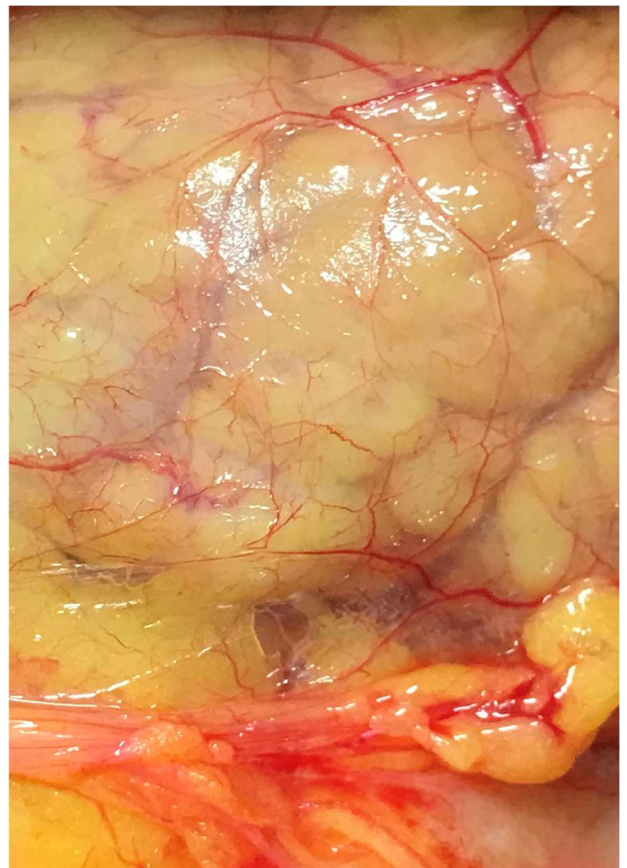
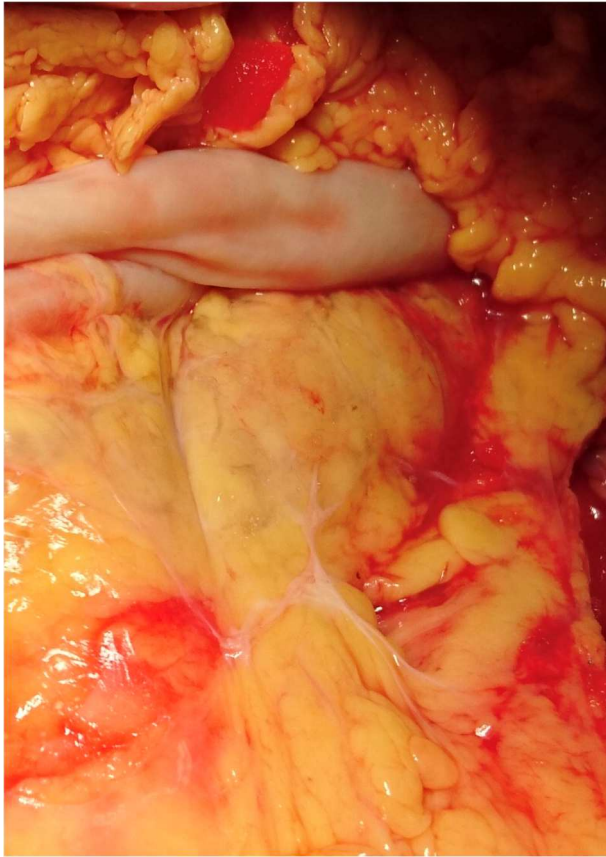
- Le pancréas ne doit pas être œdémateux, la glande doit être de couleur jaune rosée et on ne doit pas avoir de signe d'infiltration qui a tendance à séparer les lobulations pancréatiques. On recherchera systématiquement des signes indirects de pancréatite qu'on observe en particulier lorsque le séjour en réanimation a été prolongé ; il s'agit assez souvent d'une infiltration gélatineuse verdâtre se développant au contact du duodénum ou de la glande pancréatique elle-même. La constatation d'une telle infiltration doit faire abandonner le prélèvement.

A la palpation :

- Le pancréas doit être souple à la palpation. La constatation d'un pancréas ligneux à bord tranchant est un signe indirect d'inflammation ou de fibrose qui doit là encore faire rediscuter du bien-fondé du prélèvement.
- Si le doute persiste, l'organe doit être prélevé et la décision sera prise par l'équipe de transplantation.

### **Le pancréas est transplanté (greffe pancréas-rein ou greffe d'îlots) si :**

- La phase agonique est inférieure à 180 minutes.
- L'ischémie chaude fonctionnelle est inférieure ou égale à 30 minutes.
- Le temps entre le début de la circulation régionale normothermique et le prélèvement est d'au moins 60 minutes et inférieur ou égal à 240 minutes.
- Le dosage de transaminases n'excède pas 4 fois la normale avec une cinétique non ascendante sur trois prélèvements réalisés, durant la période de circulation régionale normothermique.
- Le prélèvement pancréatique en vue de greffe du pancréas vascularisé n'est possible que si l'aspect macroscopique du foie et du pancréas est parfait et compatible avec la greffe. Si, in fine, la greffe hépatique est annulée du fait d'une souffrance aigüe ou chronique du foie, alors la greffe de pancréas vascularisé est contraindiquée.



## Procédure n°16 : Prélèvement chirurgical des poumons de donneurs décédés après arrêt circulatoire

---

### Impératifs dus à la limitation de l'ischémie chaude :

- entre la survenue de l'arrêt circulatoire et celui de la pneumoplégie, il ne doit pas s'écouler plus de 90 minutes ;

Au-delà, il faut renoncer au prélèvement pulmonaire.

### Asystolie pour les poumons de l'arrêt circulatoire à la pneumoplégie ≤ 90 minutes

**Impératifs dus au prélèvement bi-pulmonaire (+ perfusion pulmonaire ex-vivo) :** garder une collerette confortable d'oreillette gauche (le cœur est explanté mais ne sera pas greffé), la bifurcation de l'artère pulmonaire (AP), et la trachée la plus longue possible.

**Deux procédures différentes selon la présence ou non d'une circulation régionale normothermique (CRN).**

### A. Prélèvement bi-pulmonaire dans le cadre d'un donneur DAC Maastricht III SANS circulation régionale normothermique : PMO accéléré

**Après la déclaration de décès, l'interrogation du RNR, transfert le plus rapidement possible, sans attendre, au bloc opératoire (si ATA en réanimation) :**

Si le patient a été extubé, il est réintubé par l'anesthésiste pendant que les chirurgiens posent les champs et incisent le donneur. La ventilation respecte les paramètres suivants : ventilation 7 ml/kg du poids idéal du donneur (calculé selon la formule de Devine) FiO<sub>2</sub> = 50%, PEEP 5.

- Sternotomie verticale classique, écarteur sternal
- Ouverture verticale du péricarde
- Ouverture des plèvres des 2 cotés
- Exploration : recherche de contre-indications au prélèvement : nodules, tumeur, pneumopathie extensive évidente. Si pas de contre-indication : poursuite du prélèvement.

### AVANT la pneumoplégie :

- Bourse sur le tronc de l'AP
- Raccordement + purges lignes de pneumoplégie,
- Libération de l'aorte ascendante et l'AP
- Dissection de la veine cave supérieure (VCS) et de la crosse de l'azygos,

### Pour la pneumoplégie (en fonction des habitudes de l'équipe) :

La veine cave inférieure intra-thoracique est clampée au ras du diaphragme et ouverte au-dessus du clamp de façon à décharger le cœur. La veine cave supérieure est liée. L'aorte ascendante est clampée. Injection de 10 ml de Prostacycline (Flolan©) et massage cardiaque interne de 15 à 20 secondes. Simultanément, on commence la pneumoplégie par voie antérograde à l'aide de 4 litres de Perfadex© avec une pression comprise entre 5 et 15 mmHg. On sectionne l'auricule gauche ou une veine pulmonaire de façon à assurer le retour de la pneumoplégie. On met alors de la glace dans les plèvres.

A la fin des 4 poches de Perfadex©, retrait de la sonde de pneumoplégie, et fermeture de la bourse sur l'AP (pas d'entrée d'air).

### **Explantation (cardio) pulmonaire:**

Le cœur est explanté en conservant le maximum d'oreillette gauche puis confié pour l'éventuelle utilisation des valves ou replacé dans le thorax. On réalise alors une pneumoplégie rétrograde en instillant 250 ml de Perfadex© dans chaque ostium des veines pulmonaires à l'aide d'une sonde de Foley Ch 20 (soit 250 ml x 4 de Perfadex©).

Après avoir aspiré le liquide contenu dans les plèvres, la dissection commence par le côté droit. On sectionne verticalement la plèvre médiastinale jusqu'au nerf phrénique, puis le poumon est luxé vers l'avant et la gauche, et on sectionne tous les tissus et adhérences à la face antérieure de l'œsophage sur toute sa hauteur. On passe alors au poumon gauche. On sectionne la plèvre verticalement jusqu'au nerf phrénique, puis le poumon est luxé vers l'avant et la droite et on sectionne tous les tissus et adhérences au ras de l'aorte. Lorsque l'on arrive au ligament artériel, il vaut mieux ouvrir l'aorte et emporter une pastille du plancher de la crosse plutôt que de faire une plaie de l'artère pulmonaire gauche.

Dissection, section-suture du Tronc Veineux Brachio Céphalique Gauche et du TABC (pour prélever le maximum de trachée et permettre ainsi le reconditionnement dans de bonnes conditions).

On dissèque au doigt la trachée dont on achève la dissection à l'aide d'un gros dissecteur. On demande alors aux anesthésistes de se préparer à enlever la canule d'intubation et d'inflater les deux poumons, après les avoir aspirés.

Après avoir obtenu une bonne inflation des deux poumons (FiO<sub>2</sub> 50 % - PEEP 5), et au moment où la canule est retirée, on ferme la trachée le plus haut possible par une application de TA 30 bronchique. On réalise une 2ème application 1 cm sous la précédente de façon à pouvoir sectionner la trachée en gardant les poumons inflatés. Puis, avec une pince de Kocher, on prend la trachée qui est tractée vers l'avant et on la sépare des autres éléments du médiastin postérieur, en passant au ras de l'œsophage, à distance des bronches pour ne pas les dévasculariser. On a alors en mains le bloc bi-pulmonaire.

Si l'équipe utilise le dispositif XVIVO (non transportable), les deux poumons sont mis dans un sac stérile rempli de 2 litres de Perfadex©, le sac est alors fermé et il est mis dans deux autres sacs également stériles, fermés de façon étanche. Le bloc bi-poumon est mis dans une glacière contenant des packs de glace. Transfert dans le lieu de procédure Ex-Vivo (du bloc bi pulmonaire avec trachée, fond d'oreillette gauche et AP jusqu'à la bifurcation) dans la glacière réfrigérée.

## **B. Prélèvement bi-pulmonaire dans le cadre de la circulation régionale normothermique.**

**Le schéma de prélèvement pulmonaire sous CRN n'est pas unique et peut s'adapter en fonction des volontés et besoins des équipes. Celui qui suit reste cependant à privilégier.**

### **1. En réanimation**

Il est recommandé, si c'est possible, de faire réaliser avant la mise en œuvre de l'ATA une ETO avec épreuve de contraste pour éliminer une communication inter-auriculaire.

Il est recommandé de pré-positionner une ligne en Y sur la ligne veineuse de la CRN en cas de prélèvement pulmonaire, afin de ne pas avoir à clamper le circuit de CRN pour ajouter la ligne cave supérieure après la sternotomie.

Après la déclaration de décès et l'interrogation du Registre National des Refus,

- Le patient est ré-intubé (s'il a été extubé) et la ventilation mécanique est redémarrée.
- Vérification de l'expansion bilatérale des poumons.
- Réglages du ventilateur :
  - FiO<sub>2</sub>= 50%, Volume courant de 6-8 ml/kg de poids théorique
  - Fréquence ventilatoire : 10/min, PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O
  - Maintien d'une pression de plateau de 25 mmHg sans dépasser 30 mmHg
  - Pas de capnographie nécessaire (patient décédé)

Pose de la CRN

Immédiatement après la pose de CRN :

- Le donneur est transféré vers le bloc opératoire, ventilé et perfusé au niveau abdominal.
- Ce transfert doit avoir lieu sans attendre après la déclaration de décès et l'interrogation du Registre National des Refus

**La période d'arrêt circulatoire pour l'étage thoracique ne doit pas dépasser 90 minutes (de la survenue de l'arrêt circulatoire à la pneumoplégie).**

## **2. Au bloc opératoire :**

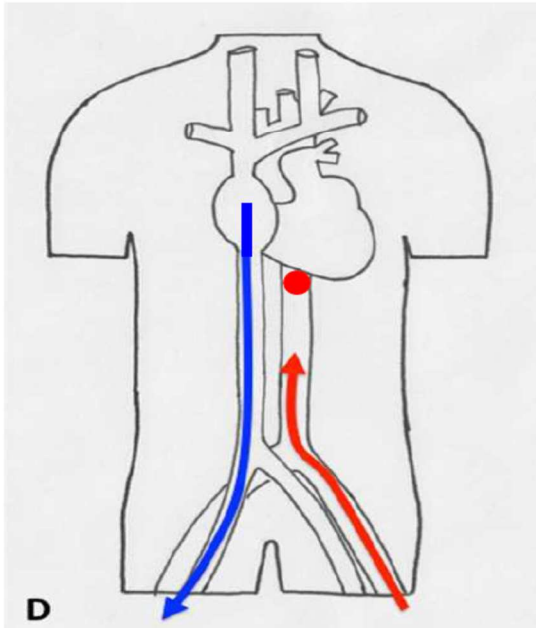
- Afin de prévenir toute diminution de débit de la CRN durant la dissection prévoir :
  - un Cell saver
  - des culots globulaires
- Le patient est installé dans la salle de bloc opératoire en décubitus dorsal, les bras le long du corps.
- Maintenir la ventilation selon les paramètres prédéfinis en réanimation.
- Sternotomie médiane qui pourra être prolongée en laparotomie dans le même temps par les équipes abdominales (chirurgiens urologues et viscéraux).
- Hémostase soigneuse, respect de la volémie pour permettre à la CRN de fonctionner.
- Canulation du tronc de l'artère pulmonaire après réalisation d'une bourse.
- Injection de Prostacycline (Flolan©) dans le tronc de l'artère pulmonaire et réalisation de 5 à 10 compressions de massage cardiaque interne pendant 15 à 20 secondes.
- Réalisation d'une décharge gauche dans l'auricule.
- Pneumoplégie antérograde : on passe 4 l de Perfadex© par le tronc de l'artère pulmonaire.
- Refroidissement externe par du sérum glacé.
- Gestion de la CRN pendant la pneumoplégie.

- Recul de la canule veineuse en position cave inférieure afin de pouvoir clamber la veine cave inférieure en intra péricardique. Clampage de la veine cave supérieure et ainsi pouvoir réaliser une décharge des cavités droites sans risque de prise d'air ni perte sanguine excessive qui mettrait en péril le bon fonctionnement de la CRN.
- Le cas échéant, l'équipe thoracique pourra de plus clamber l'aorte thoracique basse facilitant ainsi l'exclusion artérielle de la partie supérieure du corps.
- Si le débit de la CRN devient insuffisant, arrêt de la CRN en accord avec les équipes abdominales qui auront terminé leur dissection et démarrage de l'explantation des organes intraabdominaux et pulmonaire simultanément.
- Si le débit de CRN est suffisant, elle peut continuer à tourner pendant le prélèvement pulmonaire jusqu'à l'explantation des organes intraabdominaux.
- Ablation du massif cardiaque
  - Section de la veine cave supérieure, la veine cave inférieure et l'aorte.
  - Section de l'oreillette gauche en laissant une large collerette sur le bloc bi-pulmonaire.
  - Section du tronc de l'artère pulmonaire.
- Pneumoplégie rétrograde in situ.
- Perfusion d'1 litre de Perfadex© répartie dans les 4 veines pulmonaires, poumons ventilés.
- Prélèvement monobloc bi-pulmonaire.
  - On débute la dissection par la section complète du péricarde postérieur jusqu'à l'œsophage.
  - On libère ensuite le ligament triangulaire gauche.
  - On récline l'ensemble du poumon gauche permettant la libération du médiastin postérieur jusqu'à l'origine de l'isthme aortique.
  - On réalise ensuite la même manœuvre controlatérale à droite en libérant le ligament triangulaire et en remontant le long de l'œsophage jusqu'à la veine azygos.
  - Section du ligament artériel permettant la séparation du bloc bi-pulmonaire de l'aorte.
  - On finit par disséquer la totalité de la trachée permettant la section de cette dernière après agrafage par une pince automatique de type TA.
  - Poumon inflaté en FiO2 50% PEEP 5.
  - On prélève ainsi le bloc bi-poumons dans son ensemble.
- Conservation du greffon dans 1 ou 2 litres de Perfadex© glacé mis dans 3 sacs stériles étanches avant d'être placé dans la glacière.



## Schéma du prélèvement pulmonaire sous CRN.

### Schéma 1 Débit élevé – Courte durée (1 heure) Protocole à Foch



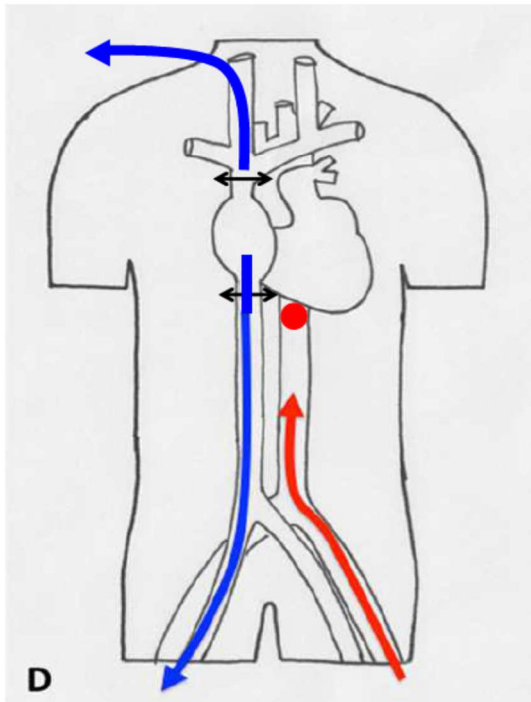
1. Présence de toutes les équipes de prélèvements en salle opératoire.
2. Sternotomie médiane prolongée en laparotomie dans le même temps par les équipes abdominales.
3. Refroidissement externe par sérum glacé (Dôme hépatique!)
4. Pendant la pneumoplégie, dissection abdominale par les chirurgiens urologues et hépatiques.
5. Arrêt de la CRN en accord avec les équipes abdominales qui auront terminés leur dissection.
6. Explantation comme pour un DME

Pas de modification de CRN

Pas de modification de débit de CRN

Mobilise toutes les équipes en même temps  
Pas faisable si CIA large.

### Schéma 2 Débit élevé – Longue durée (> 2 heures) Protocole à la Pitié



1. Présence de l'équipe thoracique en salle opératoire.
2. Sternotomie médiane.
3. Retrait de la canule veineuse de la CRN laissée en place dans la VCI.
4. Clampage des 2 veines caves. La VCS devra être clampée au ras de l'OD en aval de l'abouchement de la crosse de l'azygos.
5. Canulation de la VCS sur une bourse de Prolene 4/0.
6. Raccord de la canule à la 2<sup>ème</sup> ligne veineuse de la CRN.
7. Explantation cardio-pulmonaire en mono-bloc à « l'énergie » pour hémostase soignée!

Pas de perte sanguine liée à dissection abdominale

Utilisable si CIA (donc pas besoin le faire la recherche avant)

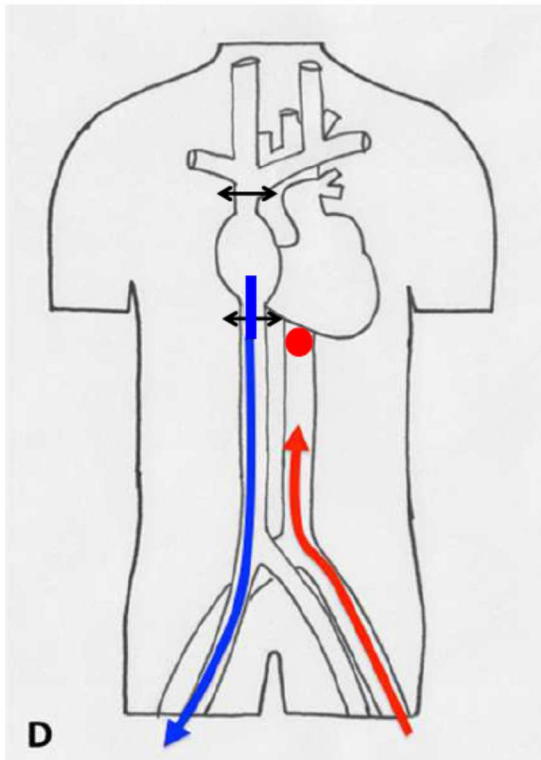
Besoin « d'énergie » pour hémostase soignée lors de l'explantation pulmonaire.

Avoir préparé le Y sur la ligne veineuse de la CRN.

### Schéma 3

#### Débit Modéré – Longue durée (> 2 heures)

#### Protocole à Poitiers, Bicêtre, Rouen, Tours, Lariboisière



1. Présence de l'équipe thoracique en salle opératoire.
2. Sternotomie médiane.
3. Retrait de la canule veineuse de la CRN laissée en place dans la VCI.
4. Clampage des 2 veines caves. La VCS devra être clampée au ras de l'OD en aval de l'abouchement de la crosse de l'azygos.
5. Refroidissement externe par sérum glacé.
6. Explantation cardio-pulmonaire en mono-bloc à « l'énergie » pour hémostase soignée!

Meilleur schéma pour les poumons!  
Pas de perte sanguine liée à dissection abdominale  
Utilisable si CIA (donc pas besoin de faire la recherche avant)

Diminution du débit au clampage de la VCI possible!

Besoin « d'énergie » pour hémostase soignée lors de l'explantation pulmonaire.

## Procédure n°17 : Conditions à respecter pour la réalisation d'une greffe rénale à partir d'un donneur DDAC M3

---

### Objet

Cette fiche décrit la procédure logistique lors d'une proposition d'un greffon rénal issu de DDAC Maastricht III. L'objectif étant d'assurer une **logistique adaptée**, indispensable au bon déroulement de la procédure, et une **vérification ultime** de la part de l'équipe de transplantation de l'éligibilité au programme DDAC M3.

### Liste des critères à contrôler lors de l'appel de greffe

#### Critères de sélection des donneurs

- Age < 71 ans
  - Pas de critères d'âge maximal pour le receveur ; le score d'attribution des greffons prend en compte l'appariement en âge donneur-receveur.
- Pas de maladie rénale chronique ou de défaillance rénale (DFG < 60 ml/mn) avant initiation de la LAT
- Phase agonique : < 180 minutes
- Phase d'asystolie ≤ 45 minutes pour les donneurs de moins de 66 ans
- Phase d'asystolie ≤ 30 minutes pour les donneurs de plus de 65 ans
- Biopsie au déclampage recommandée, surtout si donneur > 50 ans, mais on n'attendra pas le résultat pour débiter la transplantation en raison de la durée d'ischémie froide
- Circulation régionale normothermique recommandée, mais pas obligatoire, de durée > 1 heure
- Mise sur machine de perfusion obligatoire
  - Pas de seuil d'index de résistance définis pour refuser les greffons rénaux pour les M3.
  - Le rein sera laissé un minimum de 2 heures sur la machine de perfusion.
- Ischémie froide maximale < 18 heures Le bloc sera démarré le plus tôt possible afin de limiter le temps d'ischémie froide.
- Ischémie froide maximale la plus courte possible (idéalement moins de 12 h) si échec de perfusion sous machine, si donneur âgé avec comorbidités et/ou asystolie longue.

#### Critères de sélection des receveurs (le jour de l'appel de greffe, en général la veille du jour programmé d'ATA) :

- Les receveurs doivent avoir signés un consentement et seront inscrits dans le programme M3
- Age ≥ 18 ans.
- En attente d'une première greffe d'organe, rénale et isolée.
- Dossier HLA mis à jour dans Cristal et validé (mise à jour des données HLA de CRISTAL Immuno vers CRISTAL Receveur coché « OUI »).
- Pas d'exclusion des immunisés, mais cross match virtuel négatif concernant les loci HLA A, B, DR et DQ bêta, si anticorps anti HLA préexistants chez le receveur.

- L'éligibilité du receveur et le résultat du crossmatch virtuel sont vérifiés la veille de la date de mise en œuvre de l'ATA.

### **Procédure de Crossmatch virtuel**

- Dès que le typage HLA du potentiel donneur DDAC M3 est connu, l'Agence de la biomédecine est en mesure de proposer une liste de patients éligibles pour ce type de donneurs et pas en contre-indication provisoire.
- Les receveurs sont classés selon le score national Rein prenant en compte la durée d'ancienneté sur liste et en dialyse, le nombre d'incompatibilités HLA entre donneur et receveur, la difficulté immunologique d'accès à la greffe et le différentiel d'âge entre le donneur potentiel et le receveur (avec exclusion si le différentiel d'âge donneur/receveur dépasse 20 ans en cas de donneurs jeunes).
- Prescription d'une demande de Crossmatch virtuel à l'attention du laboratoire HLA pour le ou les receveurs proposés par le PNRG.
  - Vérification de l'absence d'événements immunisants depuis la dernière analyse en Luminex Haute Définition.
  - Vérification de la date du dernier sérum analysé en Luminex Haute Définition auprès du laboratoire HLA.
- Récupération du résultat du crossmatch virtuel pour le choix définitif du receveur.

**Le PNRG doit être systématiquement appelé** pour l'informer de l'acceptation du rein, et confirmer l'identité du receveur, son groupe sanguin, choisi à partir de la liste d'aide au choix des receveurs éligibles DDACM3 transmise par le PNRG.

### **Départ au bloc opératoire**

- Le plus tôt possible pour respecter le délai d'ischémie froide.
- Avant de débiter la greffe : vérifier auprès du chirurgien préleveur l'aspect macroscopique des greffons rénaux lors du prélèvement et le profil des résistances pendant la perfusion sur machine, surtout en cas de période d'ischémie chaude fonctionnelle longue.
- Le recours à une induction déplétante par globulines anti-lymphocytaires est recommandée, mais pas obligatoire :
  - Pour diminuer le risque de rejet sur des greffons plus à risque,
  - Pour permettre une introduction retardée des anti-calcineurines néphrotoxiques,
  - Pour bénéficier de l'action des globulines anti-lymphocytaires sur les lésions d'ischémie-reperfusion.

### **Mise à jour des nouvelles post greffe**

- Engagement de saisir les données du rapport de greffe dans les 3 premiers mois.
- Engagement de prévenir l'Agence en cas d'événements indésirables graves dans le cadre de la procédure DDAC M3, c'est-à-dire en cas de non fonction primaire du greffon, de perte du greffon ou du décès du receveur avec déclaration de biovigilance.

**La validation finale du protocole est rendue par le néphrologue et l'urologue.**

**L'incision du receveur ne peut débuter que si :**

- 1. Le patient receveur répond aux critères d'inclusion et est éligible pour le protocole DDACM3 (crossmatch virtuel ou réel négatif, 1<sup>ère</sup> greffe, informé et consentant). Son nom apparait sur la liste d'aide au choix éditée par le PNRG.**
  - En attente d'une 1<sup>ère</sup> greffe rénale isolée, informé et consentant.
  - Crossmatch virtuel négatif.
- 2. Le PNRG est prévenu de l'identité du receveur.**
- 3. Les délais d'ischémie sont parfaitement respectés :**
  - Asystolie  $\leq 30$  min si âge donneur compris entre 66 et 70 ans inclus.
  - Asystolie  $\leq 45$  min si âge donneur  $< 66$  ans.
- 4. CRN recommandée et durée  $> 1$  heure.**
- 5. Refroidissement des organes débuté à moins de 4 heures de CRN.**
- 6. L'aspect macroscopique des reins est vérifié et compatible avec la greffe.**
- 7. La cinétique des résistances sur machine est conforme selon le type de machine.**

## Procédure n°18 : Conditions à respecter pour la réalisation d'une greffe hépatique à partir d'un donneur DDAC M3

---

### Objet

Cette fiche décrit la procédure logistique lors d'une proposition d'un greffon issu de DDAC Maastricht III. L'objectif étant d'assurer une **logistique adaptée**, indispensable au bon déroulement de la procédure, et une **vérification ultime** de la part de l'équipe de transplantation de l'éligibilité au programme DDAC M3.

### Liste des critères à contrôler lors de l'appel de greffe

#### ETAPE 1 : la veille de la procédure

- Pré Alerte de la part de la coordination de prélèvements
- S'assurer de la disponibilité du bloc opératoire.
- **Pré-selection et appel du receveur** selon la liste d'aide au choix édité par le PNRG et vérification des critères d'éligibilité sur l'âge, **re-calcul du score MELD à son arrivée et vérification du score  $\alpha$ FP qui doit être  $\leq 2$**

#### ETAPE 2 : le jour du prélèvement, une fois toutes les informations recueillies :

**Le préleveur (sénior) et son assistant, sont prêts à se déplacer**, soit dès que la canulation CRN est réalisée, soit pour l'heure de réalisation de l'ATA (en fonction du temps de trajet).

**Le prélèvement peut commencer après au moins 1 heure de CRN** et après avoir vérifié que les délais d'ischémie et la cinétique de transaminases sont conformes (transaminases  $< 4 \times$  la normale et cinétique non ascendante)

→ **Le PNRG est appelé** pour l'informer de l'acceptation du foie, et confirmer l'identité du receveur, choisi à partir de la liste d'aide au choix des receveurs éligibles DDACM3 transmise par le PNRG.

#### ETAPE 3 : Prélèvement et greffe

→ **L'IDE d'astreinte** suit l'évolution de la pose de CRN et de l'heure prévue de prélèvement, et se charge de communiquer les résultats (cinétique de transaminases et anapath) au chirurgien transplantateur.

**Attention, les sérologies du donneur, la cinétique des transaminases prélevées durant la phase de CRN et le résultat anatomopathologie extemporané doivent être récupérées avant l'incision du receveur.**

→ **L'ischémie froide doit être inférieure ou égale à 8 heures**

**La validation finale du protocole est rendue par le chirurgien transplantateur. L'incision du receveur ne peut débuter que si :**

- **Le donneur répond aux critères**
  - **Age < 71 ans, pas de maladie hépatique, ni de défaillance hépatique aigue.**
- **Le patient receveur répond aux critères d'inclusion et est éligible pour le protocole DDACM3 (son nom apparait sur la liste d'aide au choix éditée par le PNRG).**
  - **Age < 66 ans, en attente d'une 1<sup>ère</sup> greffe hépatique isolée, informé et consentant**
  - **Recalcul du score Meld et contrôle du score  $\alpha$ FP  $\leq$  2.**
- **Le PNRG est prévenu de l'identité du receveur.**
- **Les délais d'ischémie sont parfaitement respectés**
  - **Asystolie  $\leq$  30 min et Ischémie chaude fonctionnelle  $\leq$  45 minutes**
  - **Avec prise en compte d'éventuels problèmes de fonctionnement de la perfusion normothermique.**
- **La cinétique des taux de transaminases est conforme au protocole**
  - **Cinétique non ascendante et valeurs pas plus de 4 fois la normale.**
- **Le taux de stéatose  $\leq$  20 % et taux de fibrose < F2.**
- **Durée de CRN > 60 minutes.**
- **Refroidissement des organes débuté à moins de 4 heures de CRN.**
- **Examen attentif du greffon hépatique par l'équipe de prélèvement hépatique (zone de contusion ? zone de nécrose ?).**

#### **Mise à jour des nouvelles post greffe**

- Engagement de saisir les données du rapport de greffe dans les 3 premiers mois.
- Engagement de prévenir l'Agence en cas d'événements indésirables graves dans le cadre de la procédure DDAC M3, c'est-à-dire en cas de non fonction primaire du greffon, de perte du greffon ou du décès du receveur avec déclaration de biovigilance.



## Procédure n°19 : Conditions à respecter pour la réalisation d'une greffe pancréas-rein à partir d'un donneur DDAC M3

---

### Objet

Cette fiche décrit la procédure logistique lors d'une proposition d'un greffon issu de DDAC Maastricht III. L'objectif étant d'assurer une **logistique adaptée**, indispensable au bon déroulement de la procédure, et une **vérification ultime** de la part de l'équipe de transplantation de l'éligibilité au programme DDAC M3.

### Liste des critères à contrôler lors de l'appel de greffe

#### Critères d'inclusion obligatoires du donneur

- Age du donneur : < 66 ans (**< 50 ans pour le pancréas vascularisé**)
- Phase agonique : ≤ 180 minutes **et** phase d'ischémie chaude fonctionnelle : ≤ 30 minutes
- Pas de maladie pancréatique :
  - Pas de pancréatite aigüe ou chronique.
  - Pas d'alcoolisme chronique.
  - Pas d'antécédent de diabète.
  - Le taux de lipase doit être inférieur à 3 fois la normale dans les jours précédents l'arrêt des thérapeutiques actives et avoir une cinétique descendante en cas de résultats anormaux.
- Circulation normothermique obligatoire et durée > 60 minutes et ≤ 240 minutes.
- Seulement si la qualité du parenchyme hépatique est estimée compatible avec la transplantation (pas de prélèvement de pancréas en cas de souffrance chronique ou aigüe du foie).

#### Critères d'inclusion obligatoires du receveur pour la greffe pancréas-rein

- Age ≥ 18 ans
- En attente d'une première greffe d'organe
- En attente d'une greffe pancréas-rein
- Dossier CRISTAL Immuno est à jour avec le transfert automatique des données HLA accepté, immunisé ou non.
  - Crossmatch virtuel demandé au moment de l'appel de greffe et résultat négatif sur les loci HLA A, B, DR et DQ bêta.
- Patient informé sur les spécificités du programme, consentant, et toujours éligible pour un greffon rénal et un greffon pancréatique prélevés sur un donneur en mort encéphalique
- Ischémie froide maximale de 12 heures. Les équipes qui accepteront les greffons devront s'engager à respecter ce délai d'ischémie, sinon elles seront exclues du programme (critère majeur signalé dans la convention).
- Le recours à une induction déplétante par immunoglobulines anti-lymphocytaires est recommandée mais pas obligatoire :
  - Pour diminuer le risque de rejet sur des greffons plus à risque,
  - Pour permettre une introduction retardée des anti-calcineurines néphrotoxiques,
  - Pour bénéficier de l'action des immunoglobulines anti-lymphocytaires sur les lésions d'ischémie-reperfusion.



### Greffe pancréas-rein

La validation finale du protocole est rendue par le chirurgien transplantateur. L'incision du receveur ne peut débuter que si :

- Le donneur répond aux critères
  - Age < 50 ans, IMC < 30
  - Pas de maladie pancréatique :
    - Pas de pancréatite aigüe ou chronique.
    - Pas d'alcoolisme chronique.
    - Pas d'antécédent de diabète.
    - Le taux de lipase doit être inférieur à 3 fois la normale dans les jours précédant l'arrêt des thérapeutiques actives et avoir une cinétique descendante en cas de résultats anormaux.
- Pas de souffrance hépatique aigüe ou chronique.
- Le patient receveur répond aux critères d'inclusion et est éligible pour le protocole DDACM3 (son nom apparaît sur la liste d'aide au choix éditée par le PNRG).
  - Age < 56 ans, en attente d'une 1<sup>ère</sup> greffe, informé et consentant.
  - Crossmatch virtuel négatif.
- Le PNRG est prévenu de l'identité du receveur.
- Les délais d'ischémie sont parfaitement respectés :
  - Ischémie chaude fonctionnelle ≤ 30 minutes.
  - Avec prise en compte d'éventuels problèmes de fonctionnement de la perfusion normothermique.
- La cinétique des taux de transaminases est conforme au protocole
  - Cinétique non ascendante et valeurs pas plus de 4 fois la normale.
- CRN obligatoire et durée de CRN > 60 minutes.
- Refroidissement des organes débuté à moins de 4 heures de CRN.
- Examen attentif du greffon pancréatique par l'équipe de prélèvement (zone de contusion ? zone de nécrose ? œdème ?).

### Critères d'inclusion pour la greffe d'ilots de Langerhans

- Ceux des protocoles de recherche clinique autorisés en France

### **Mise à jour des nouvelles post greffe**

- Engagement de saisir les données du rapport de greffe dans les 3 premiers mois.
- Engagement de prévenir l'Agence en cas d'événements indésirables graves dans le cadre de la procédure DDAC M3, c'est-à-dire en cas de non fonction primaire du greffon, de perte du greffon ou du décès du receveur avec déclaration de biovigilance.

## Procédure n°20 : Conditions à respecter pour la réalisation d'une greffe pulmonaire à partir d'un donneur DDAC M3

---

### Objet

Cette fiche décrit la procédure logistique lors d'une proposition d'un greffon issu de DDAC Maastricht III. L'objectif étant d'assurer une **logistique adaptée**, indispensable au bon déroulement de la procédure, et une **vérification ultime** de la part de l'équipe de transplantation de l'éligibilité au programme DDAC M3.

### Liste des critères à contrôler lors de l'appel de greffe

#### Critères d'inclusion obligatoires du donneur

- Age du donneur : < 71 ans
- Phase agonique ≤ 180 minutes
- Phase d'asystolie (arrêt circulatoire) ≤ 90 minutes
- Critères d'exclusion identiques à ceux utilisés en cas de donneur en état de mort encéphalique

#### Critères d'inclusion du receveur : identiques à ceux requis pour la greffe pulmonaire issu d'un donneur

##### SME

- Dossier CRISTAL Immuno est à jour avec le transfert automatique des données HLA accepté, immunisé ou non.
  - Crossmatch virtuel demandé au moment de l'appel de greffe
  - Risque immunologique estimé et validé par l'équipe.
- Patient informé sur les spécificités du programme, consentant,
- Pas d'ischémie froide maximale du fait du recours à la perfusion ex vivo

#### Mise à jour des nouvelles post greffe

- Engagement de saisir les données du rapport de greffe dans les 3 premiers mois.
- Engagement de prévenir l'Agence en cas d'événements indésirables graves dans le cadre de la procédure DDAC M3, c'est-à-dire en cas de non fonction primaire du greffon, de perte du greffon ou du décès du receveur avec déclaration de biovigilance.

**La validation finale du protocole est rendue par le chirurgien transplanteur. L'incision du receveur ne peut débuter que si :**

- **Le donneur répond aux critères suivants :**
  - **Age < 71 ans.**
  - **Scanner thoraco-abdomino-pelvien fortement recommandé.**
  - **Bronchoscopie obligatoire.**
- **Le patient receveur est inscrit sur liste d'attente pour une greffe pulmonaire, informé et consentant pour un greffon issu d'un donneur DDAC M3.**
  - **Son nom apparait sur la liste d'aide au choix éditée par le PNRG.**
  - **Crossmatch virtuel réalisé et risque immunologique connu et anticipé.**
- **Le PNRG est prévenu de l'identité du receveur.**
- **Délai d'ischémie parfaitement respecté.**
  - **Asystolie ≤ 90 minutes.**
- **Examen attentif des greffons pulmonaires par l'équipe de prélèvement (zone de contusion ? zone de nécrose ? œdème ?).**
- **Recours obligatoire à la perfusion ex vivo et tests de viabilité sous perfusion conformes**
  - **Durée minimale 2 heures.**
  - **PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> >350 en fin de procédure.**

# **PARTIE 2**

**EVALUATION**

**ET**

**QUALIFICATION DU DONNEUR**

# Chapitre 1

## SÉLECTION

### Sécurité sanitaire et biovigilance

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr COLAVOLPE Jean-Christian	APHM	
Dr GALDBART Jacques Olivier	Agence de la biomédecine	

# I. La sécurité sanitaire dans le domaine de la greffe d'organes

## A. Généralités

**Dans le domaine de la greffe d'organes, la sécurité sanitaire** a pour objet de prévenir ou de réduire autant que possible le risque de transmettre à un receveur, via un greffon, une pathologie infectieuse, néoplasique ou autre dont le donneur est porteur. Un greffon peut également être contaminé par un agent infectieux lors du prélèvement, du conditionnement, du transport ou de la greffe. La transmission d'une infection qui peut être assimilée à une infection nosocomiale, d'une néoplasie ou de toute autre pathologie peut faire l'objet d'un contentieux si elle révèle une faute : lors de l'évaluation du donneur et des organes ; dans le recueil et la transmission des résultats des examens de sécurité sanitaire ; dans l'organisation du prélèvement, du conditionnement du greffon ou de la greffe.

**L'évaluation du rapport bénéfices-risques** est un élément déterminant de la décision de prélever un donneur et d'en transplanter les organes. Les avantages de la transplantation d'organes sont majeurs en termes d'espérance et de qualité de vie. Dans un contexte de « *pénurie* » de greffons, la transplantation d'un organe prélevé chez un donneur atteint d'une pathologie potentiellement transmissible peut être envisagée lorsqu'il est plus risqué pour le receveur potentiel de ne pas être greffé.

**La sécurité sanitaire repose sur** : un encadrement juridique des activités de prélèvement et de greffe comprenant la qualité et la sécurité sanitaire; une agence sanitaire, l'Agence de la biomédecine qui a notamment pour mission de promouvoir la qualité et la sécurité sanitaire dans ses domaines de compétence; des établissements préleveurs et des centres greffeurs soumis à autorisation qui font l'objet de certification et d'accréditation ; des règles relatives à la qualification des donneurs et des organes, au conditionnement et au transport des organes ; une obligation de traçabilité, dans le respect de confidentialité et de protection des données personnelles ; un dispositif de notification des incidents graves et des réactions indésirables inattendues, et une obligation de suivi des receveurs ; une obligation de formation adéquate des personnels impliqués dans l'ensemble de la chaîne, allant du don jusqu'à la transplantation.

**La sécurité sanitaire** doit être assurée tout au long de la chaîne du don, depuis l'évaluation du donneur et des organes, le prélèvement, le conditionnement et le transport des organes jusqu'à la transplantation.

**L'évaluation d'un donneur potentiel et de ses organes** constitue une étape essentielle. Elle a pour finalité de fournir à la régulation du Service régional de l'Agence (SRA) et aux équipes de transplantation les informations (antécédents médicaux, examen physique et résultats des examens complémentaires) nécessaires à la caractérisation adéquate du donneur et des organes [1]. La décision finale de prélever un

donneur, d'attribuer un organe et de le transplanter prend en compte les risques et les avantages pour un receveur approprié. La sélection des donneurs «  *vise à écarter les personnes dont le don pourrait [...] comporter pour le receveur un risque supérieur à l'avantage escompté.* » Art. R. 1211-13. [2]. Dans certaines circonstances, tout particulièrement lorsque le pronostic vital d'un receveur est engagé à court terme, la transplantation d'un organe prélevé chez un donneur porteur d'une pathologie potentiellement transmissible peut être envisagée si les avantages escomptés pour le receveur l'emportent sur les risques.

### **Rôle de la Coordination hospitalière des prélèvements (CHP).**

La CHP occupe une place essentielle dans la chaîne du don et contribue à la qualité et à la sécurité sanitaire des organes à transplanter. En application de l'arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée, la CHP participe «  *à la qualification du donneur potentiel et des greffons notamment en termes de sécurité sanitaire au sens de l'article L.1211-6 du CSP* » [3]. La CHP s'efforce d'obtenir des informations aussi complètes et fiables que possible sur les antécédents personnels et familiaux, les habitus, les facteurs de risque de cancer, par la consultation du dossier médical, lors de l'entretien avec les proches, et auprès du médecin traitant. La CHP s'assure que les analyses de sécurité sanitaire obligatoires ont été pratiquées et en transmet les résultats au SRA. Certains résultats ou informations concernant la sécurité sanitaire sont parfois disponibles en différé, dans les heures ou jours qui suivent le prélèvement. Il incombe à la CHP de mettre en place une organisation permettant d'informer l'ensemble de ses membres de la veille réglementaire, des alertes sanitaires transmises par l'ABM, des déclarations de biovigilance descendantes ; de signaler tout incident ou effet indésirable au correspondant local de biovigilance (CLB) ou, en cas d'urgence à l'Agence de la biomédecine et d'informer la régulation du SRA de toutes informations sur un risque avéré dont elle aurait eu connaissance. Il est indispensable que les personnels de la CHP et plus largement les personnels de santé impliqués dans les activités de prélèvements d'organes aient une qualification et une formation dédiées à la sécurité sanitaire. La CHP participe à la prévention des risques et à la gestion des événements indésirables dont elle assure la notification rapide à la régulation du SRA et au CLB de l'établissement.

### **Rôle de l'Agence de la biomédecine (ABM).**

L'Agence de la biomédecine (ABM) fait partie de la dizaine d'agences de sécurité sanitaire que compte la France. Parmi ses fonctions, l'ABM a celle de «  **promouvoir la qualité et la sécurité sanitaires**  », pour les activités relevant de sa compétence [4]. Dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes son action en matière de sécurité sanitaire s'exerce à toutes les étapes [5]. L'ABM donne son avis sur les autorisations de prélèvements et de greffes d'organes et de tissus accordées aux établissements de santé ; assure l'audit et la certification des coordinations hospitalières de prélèvements d'organes ou de tissus ; dispense une formation spécifique aux professionnels de santé concernés ; participe à la rédaction des règles de bonnes pratiques qui s'appliquent à la qualification du donneur et des greffons et à l'élaboration des aides à la décision... ; gère les alertes sanitaires qui concernent les activités de prélèvement d'organes et participe à l'organisation de la veille et de la sécurité sanitaire en région [6] ; est l'autorité compétente en matière de biovigilance [7]. Au sein de l'ABM, le pôle Sécurité-Qualité est chargé de la biovigilance des organes et de la sécurité sanitaire. En opérationnel, le SRA intervient lors de la sélection des donneurs et de l'attribution des greffons. La qualification du donneur par le SRA comporte outre la validation du constat de la mort, du groupe sanguin et du HLA, de l'absence d'opposition, de l'absence de contre-indication, la validation des éléments

de sécurité sanitaire. Au niveau international et surtout européen, l'ABM contribue à l'harmonisation des normes de qualité et de sécurité dans le domaine du prélèvement et de la greffe d'organes et de tissus [8].

### **La traçabilité, composante de la sécurité sanitaire.**

La traçabilité du donneur au(x) receveur(s) et inversement doit être assurée tout en respectant l'anonymat ce qui implique une anonymisation et une sécurisation des données. Elle permet en cas de survenue chez un receveur d'une infection ou d'un cancer susceptible d'avoir été transmis par le greffon, d'identifier le donneur et les éventuels autres receveurs d'organes et de tissus potentiellement concernés. La traçabilité repose sur **CRISTAL** donneur/receveur un outil informatique développé par l'Agence de la biomédecine et mis à la disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe d'organes. CRISTAL assure le lien entre donneur et receveur. Il garantit le respect de l'anonymat entre le donneur et le receveur, la confidentialité et la sécurité des données. En France, ces données sont conservées pendant au moins trente ans après le don.

**CRISTAL Green** est un système d'information autonome, couplé à CRISTAL donneur/receveur. Il permet aux SRA d'informer les équipes de greffes 7 jours sur 7, 24h sur 24, lors de la connaissance d'informations sur des risques avérés afin de leur permettre de mettre en œuvre rapidement les mesures conservatoires qu'elles jugent nécessaires (ex : arrêt du processus de greffe lors de la découverte per-prélèvement d'une lésion suspecte chez le donneur, mise en œuvre d'une antibioprophylaxie adaptée lors de la connaissance d'un liquide de conservation d'organe contaminé, etc...).

## **B. Transmission d'une pathologie néoplasique**

### **1. Introduction**

Le nombre des donneurs prélevés avec un antécédent connu de cancer a augmenté, de même le nombre des donneurs âgés susceptibles d'être porteurs d'une néoplasie non diagnostiquée. Pour autant les cas de transmissions documentées d'un cancer sont rares et le risque de transmettre une néoplasie lors d'une transplantation d'organe est faible, de l'ordre de 0,02% à 0,2% [9,10,11]. Pour certains auteurs, le risque de transmission est surévalué conduisant à ne pas prélever des donneurs avec pour conséquence une perte de greffons [12].

### **2. Recommandations générales**

#### **a. Antécédents et examen clinique du donneur**

Lors de l'entretien avec les proches et, autant que possible, avec le médecin traitant, il convient de rechercher des antécédents personnels et familiaux de néoplasie ainsi que des facteurs de risque de cancer (tabac, alcool, exposition excessive aux UV, exposition professionnelle à des substances cancérigènes, ...). Une hémorragie intracérébrale, en l'absence de contexte d'hypertension ou de malformation vasculaire, doit faire évoquer une hémorragie intra-tumorale métastatique, la tumeur primitive est en général un mélanome, une tumeur à cellules germinales (en particulier choriocarcinome) ou un cancer broncho-pulmonaire.



L'examen clinique soigneux du donneur recherche des cicatrices d'interventions chirurgicales et des lésions cutanées type nævus. Toute lésion cutanée suspecte ou tout antécédent d'exérèse d'une lésion cutanée non clairement identifiée justifie de prendre l'avis d'un dermatologue. Dans un contexte d'hémorragie cérébrale de mécanisme indéterminé, en présence des facteurs de risque de mélanome suivants : un grand nombre de nævus (supérieur à 50), des antécédents personnels d'exérèse de lésions cutanées et des antécédents familiaux de mélanome avéré, seules les propositions des organes vitaux (cœur, poumons, foie) peuvent être envisagées, en situation d'urgence vitale et en fonction de l'appréciation du rapport bénéfices-risques établi avec les équipes de greffe [13].

#### **b. Examens biologiques et marqueurs tumoraux**

La recherche de principe de marqueurs tumoraux est inutile. Seule exception, les  $\beta$ HCG dont le dosage est systématique s'il s'agit d'un donneur de sexe féminin en âge de procréer qui décède d'une hémorragie cérébrale dont la cause est non identifiée pour éliminer un choriocarcinome. Chez l'homme, ce dosage est à demander sur signes d'appel d'une tumeur embryonnaire (palpation testiculaire suspecte, adénopathies...) et peut révéler une tumeur du testicule.

Le dosage systématique du PSA (*Prostate Specific Antigen*) chez l'homme à partir de 50 ans n'est pas préconisé hors signes d'appel. Compte tenu que l'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge et que l'âge des donneurs prélevés augmente il est probable que des organes prélevés chez des donneurs de plus de 60 ans porteurs d'un cancer de la prostate non diagnostiqué aient été greffés. Pour autant, il n'existe aucune donnée suggérant une incidence plus élevée de cancers de la prostate transmis lorsque les donneurs sont âgés.

#### **c. Imagerie**

Chez un donneur adulte il est de règle de réaliser un scanner thoraco-abdomino-pelvien. Outre qu'il permet de mieux évaluer la qualité des greffons hépatiques, rénaux et pulmonaires et l'état des vaisseaux il permet de déceler un éventuel processus néoplasique. En cas de découverte d'une image suspecte, il convient de demander un avis spécialisé. Depuis 2017, le programme « *CRISTAL image* » permet d'associer au dossier du donneur des images visualisables par les professionnels de la greffe.

#### **d. Exploration chirurgicale**

Une exploration chirurgicale minutieuse du donneur, avec inspection visuelle et palpation des organes thoraciques et abdominaux, y compris les ganglions lymphatiques est systématiquement pratiquée. Après la suppression de la graisse de la loge rénale, les reins prélevés sont examinés pour s'assurer de l'absence de tumeur rénale corticale [14].

### **3. Antécédent de cancer, d'hémopathie ou de gammopathie**

#### **a. Généralités**

Les informations données par les proches relatives à un antécédent de néoplasie peuvent être incomplètes ou erronées. D'où la nécessité de les compléter, de les confirmer auprès du médecin traitant, de l'oncologue et d'obtenir des avis d'experts en histopathologie, en radiologie et en oncologie. Le risque de transmission d'une néoplasie doit être mis en balance avec le risque de décès en liste d'attente. La situation optimale est celle où le risque de transmission est apprécié comme faible ou même intermédiaire et où la probabilité de décès sur la liste d'attente de transplantation est élevée. En pratique, le risque de transmission d'une maladie

maligne est multifactoriel, il dépend notamment du type et du stade de la tumeur, et la prise de décision clinique peut s'avérer particulièrement complexe. La décision de proposer les organes d'un donneur ayant un antécédent de cancer doit résulter d'une réflexion collégiale associant le médecin coordinateur, le médecin de l'ABM, l'oncologue. Elle prend en compte les recommandations disponibles élaborées à partir d'opinions d'experts [15, 16, 17].

#### **b. Evaluation du risque**

Se rapporter au chapitre **Evaluation et qualification du donneur – Contre-indications formelles.**

### **4. Découverte d'une tumeur lors du prélèvement**

La découverte fortuite d'une lésion concernant ou non un organe implique de déterminer s'il s'agit d'une tumeur et, dans l'affirmative, d'en déterminer le caractère bénin ou malin. Son examen macroscopique par le chirurgien est un premier indicateur. Toute lésion suspecte doit être biopsiée. L'examen extemporané est déterminant lorsqu'il permet d'obtenir rapidement (en moins de 30 minutes) une indication sur la nature d'une tumeur (bénignité ou malignité) conditionnant la poursuite du prélèvement. Le risque de faux négatif est notable et l'examen anatomopathologique définitif réalisé après fixation peut infirmer le résultat initial.

### **5. Découverte d'une lésion maligne sur un organe après le prélèvement.**

Lorsqu'une tumeur maligne primitive ou métastatique est identifiée dans un organe peu de temps après son prélèvement, par exemple lors de sa transplantation, tous les autres centres greffeurs concernés doivent en être informés sans délai. Dans le cas où certains organes du donneur ont déjà été transplantés et que l'examen anatomopathologique montre la nature métastatique, une autopsie complète du donneur devrait *a priori* être réalisée pour rechercher la lésion primitive.

### **6. Découverte d'un cancer rénal au cours ou au décours du prélèvement**

La découverte d'un cancer du rein lors ou au décours du prélèvement conduit à distinguer trois situations [18].

- **Quelle attitude adopter vis-à-vis des organes vitaux (foie, cœur, poumons) ?**
  - **Les organes vitaux (cœur, foie, poumons) ont déjà été transplantés :** La décision d'enlever le greffon prend en compte la taille de la tumeur, le grade de Fuhrman, l'extension et le risque lié à la détransplantation suivie d'une retransplantation.
  - **Les organes vitaux (cœur, foie, poumons) n'ont pas encore été transplantés :** peut-on proposer les organes vitaux ? Si la tumeur, quelle que soit sa taille, présente à l'histologie des signes d'extension vasculaire ou extra-capsulaire, aucun organe n'est prélevé. Pour une tumeur < 2,5 cm de diamètre, de grade de Fuhrman < III, sans extension vasculaire et extra-capsulaire, quel que soit le type histologique, le prélèvement des organes vitaux est possible. Si la taille de la tumeur est > à 2,5 cm mais < à 7 cm ou si le grade de Fuhrman est ≥ à III la décision se fera au cas par cas dans un contexte d'urgence.

- **Quelle attitude adopter vis-à-vis du rein controlatéral non atteint ?**
  - **Si le rein a déjà été transplanté** la transplantectomie s'impose si la tumeur, quelle que soit sa taille, a des signes d'extension vasculaire ou extra-capsulaire à l'histologie définitive. Pour une tumeur < 2,5 cm de diamètre, de grade de Fuhrman < III, sans extension vasculaire et extra-capsulaire, quel que soit le type histologique, le greffon est laissé en place. Dans les autres cas, sauf cas particulier, la transplantectomie est logique.
  - **Si le rein sain n'a pas encore été transplanté** et que, quelle que soit la taille de la tumeur, elle présente des signes d'extension vasculaire ou extra-capsulaire à l'histologie, il ne sera pas greffé. Si la tumeur est de diamètre < à 2,5 cm, de grade de Fuhrman < III, sans extension vasculaire et extra-capsulaire, le rein controlatéral peut être greffé après s'être assuré de l'absence de toute tumeur décelable et que l'histologie ne soit pas en faveur d'une tumeur tubulo-papillaire. Dans les autres cas, l'abstention est la règle sauf nécessité.
  
- **Quelle attitude adopter vis-à-vis du rein porteur de la tumeur ?**
  - Certains ont proposé, si la taille de la tumeur est < à 2,5 cm, le grade de Fuhrman < à III, en l'absence d'extension vasculaire et extra-capsulaire et s'il ne s'agit pas d'un cancer tubulo-papillaire ou familial d'en faire l'exérèse et de proposer le rein pour la greffe [19]. Compte tenu du caractère non vital de la transplantation rénale l'attitude générale est de rejeter le rein tumoral.

Dans tous les cas, les receveurs doivent être informés et leur consentement préalable à la greffe, obtenu lorsque le diagnostic de cancer est établi avant la transplantation.

## C. Risque de transmission d'une maladie infectieuse

### 1. Introduction

Une infection aiguë ou latente peut être transmise par un greffon [10]. L'agent pathogène peut être présent chez le donneur ou la contamination du greffon peut survenir lors du prélèvement, du conditionnement, du transport, ou de la transplantation. Il peut s'agir d'une **infection ancienne** (hépatite virale, syphilis, tuberculose, ...) connue ou découverte lors du bilan (sérologies) ; d'une **infection récente**, symptomatique ou non, éventuellement en période d'incubation (contamination récente par le VIH, VHB, VHC, ...) et alors sans signe clinique ni marqueur sérologique positif. Une infection (méningoencéphalite virale ou bactérienne) peut être à l'origine de la mort encéphalique. L'infection, le plus souvent bactérienne plus rarement fongique, peut être acquise lors du séjour en réanimation (pneumonie, infection urinaire, septicémie, ...). Il convient de prendre en compte l'écologie bactérienne de la réanimation et l'existence de germes multirésistants. Le greffon peut être contaminé lors du prélèvement tout particulièrement en cas de survenue d'une brèche digestive, exceptionnellement lors de son conditionnement, de son transport ou encore pendant la greffe. Lorsque l'infection est connue, qu'elle soit ancienne ou récente, acquise avant l'hospitalisation ou nosocomiale, selon l'agent pathogène responsable et l'expression clinique un prélèvement d'organes peut être envisagé lorsque le risque de mortalité et de morbidité est apprécié comme

acceptable vis-à-vis du bénéfice attendu que représente la greffe. La sécurité vis-à-vis de la transmission d'un agent infectieux doit être assurée à toutes les étapes depuis la sélection du donneur jusqu'à la transplantation.

## 2. Recommandations générales

### a. Données anamnestiques

Les données anamnestiques relatives aux antécédents de maladies infectieuses et de facteurs de risque recueillies auprès des proches peuvent être incomplètes voire erronées. Il est donc impératif de prendre contact avec le médecin traitant.

Les informations ci-dessous sont à rechercher dans le dossier médical, auprès des proches et auprès du médecin traitant :

- **Infection** récente ou ancienne ;
- **Contact** récent avec une personne atteinte d'une maladie contagieuse ;
- **Vaccination** à l'aide de vaccins issus d'agents infectieux vivants atténués (Fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, tuberculose (BCG), rotavirus). La transmission d'un agent pathogène dérivé de ce type de vaccin à un receveur immunodéprimé peut provoquer la survenue d'une maladie infectieuse vaccinale. Les vaccins issus d'agents infectieux inactivés (vaccins inactivés) ne constituent pas un risque;
- **Intervention chirurgicale** ou **examen endoscopique** ;
- **Séjour en zone d'endémie** (paludisme, dengue...) en prenant en compte les alertes adressées par l'ABM ;
- **Exposition professionnelle ou non avec des animaux susceptibles de transmettre une zoonose** (toxoplasmose, brucellose, psittacose, ...) ;
- **Facteurs de risques de transmission des virus VHB, VHC et VIH** : pratiques sexuelles à risque, toxicomanie IV, piercing, tatouages, acupuncture ; séjour carcéral ; endoscopie ; transfusion ; contre-indication au don de sang; infection sexuellement transmissible (chlamydia, gonocoque, herpès génital, ...).

### b. Examen clinique

Recherche de lésions et d'infections cutanées, de traces de piqûres, de tatouages.

### c. Analyses microbiologiques et prélèvements bactériologiques et fongiques

#### Analyses microbiologiques obligatoires

Pour tout prélèvement d'organe une recherche d'infections transmissibles par des marqueurs sérologiques est obligatoire [20, 21, 22]. Pour qualifier un donneur seront recherchés les marqueurs biologiques de l'infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH 1 et VIH 2), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), le virus HTLV I, le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV), l'agent responsable de la toxoplasmose et par l'agent responsable de la syphilis (**cf. Bilans biologiques et immunologiques réglementaires**). Les résultats de ces analyses doivent être obtenus avant le prélèvement ou l'implantation des organes. Seules les sérologies de la toxoplasmose et de la syphilis peuvent être disponibles en différé.

## **Prélèvements bactériologiques et fongiques**

Lors de l'évaluation du donneur, les examens suivants sont systématiquement pratiqués : des hémocultures aérobies et anaérobies ; un prélèvement bronchique de préférence protégé pour un examen direct et une mise en culture ; un examen cytotactériologique des urines (ECBU).

La présence d'un germe dans les urines ou dans les sécrétions bronchiques peut traduire une colonisation. La probabilité pour un greffé pulmonaire de développer une pneumopathie à partir d'un germe colonisant le donneur est très faible [23].

Les résultats de ces examens sont disponibles en différé. Ils doivent être récupérés par la CHP et transmis à la régulation du SRA qui informe les équipes de transplantation. Leur prise en compte est utile en cas de survenue d'une infection chez le receveur.

### **d. Prévention du risque infectieux au bloc opératoire**

Le prélèvement est réalisé en respectant les règles d'hygiène et d'asepsie propres à toute intervention chirurgicale. Des recommandations sur la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes ont été éditées par l'ABM en 2008 [24]. Il convient notamment de prélever du liquide péritonéal en début et fin de procédure pour la recherche de bactéries et d'agents fongiques. La CHP alerte immédiatement le régulateur du SRA en cas de brèche digestive qui expose les organes au risque de contamination par un agent fongique ou de tout autre incident susceptible d'être à l'origine d'une contamination des greffons. Il n'y a pas d'argument en faveur d'une antibioprophylaxie de principe lors du prélèvement des organes. Une antibioprophylaxie par **amoxicilline/acide clavulanique** (1g toutes les 8 heures est habituellement proposé) est justifiée lorsqu'un prélèvement pulmonaire est envisagé. Il est recommandé de poursuivre le traitement antibiotique curatif en cours chez le patient qui passe en état de mort encéphalique jusqu'au clampage aortique.

### **e. Conditionnement et transport des organes**

L'organe préalablement conditionné dans trois emballages stériles étanches conformément au guide de conditionnement de l'Agence de la biomédecine est placé dans un conteneur dédié au conditionnement et au transport [25]. Le conditionnement de l'organe est sous la responsabilité conjointe du chirurgien et du coordinateur hospitalier. Le conteneur dont le compartiment greffon est scellé est transporté en position verticale dans les meilleures conditions de délai, de maintenance de température, de préservation de stérilité, de protection contre les chocs physiques et thermiques. Avant la transplantation, le chirurgien s'assure que l'étanchéité du dispositif (bocal ou sachet) contenant le greffon a été préservée. Dès l'ouverture du conteneur interne, du liquide de conservation de l'organe est systématiquement prélevé et mis en culture pour recherche de bactéries et d'agents fongiques conformément aux recommandations du guide sur la prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques de l'ABM [24].

## **3. Infections bactériennes**

### **a. Le plus souvent l'infection bactérienne est nosocomiale, acquise en réanimation.**

Les états septiques non contrôlés quel que soit le germe responsable (antibiothérapie non adaptée ou inefficace, durée de traitement insuffisante), l'absence d'identification de l'agent pathogène, constituent des contre-indications à tout prélèvement.

Lorsque l'agent pathogène est identifié, le traitement antibiotique adapté et l'infection contrôlée, un prélèvement d'organes peut être envisagé sous couvert de poursuivre l'antibiothérapie jusqu'au prélèvement. Sa poursuite chez le receveur est pratiquée par certaines équipes.

**b. Endocardite.** Compte tenu du risque d'embolies septiques à partir des végétations, il est fortement déconseillé de prélever les organes en cas d'endocardite [26].

**c. Une méningoencéphalite bactérienne** à l'origine de la mort encéphalique ne constitue pas une contre-indication sous réserve que le germe soit identifié (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), que le traitement soit adapté avec un délai suffisant d'administration et que la PL de contrôle confirme la stérilisation du LCR [27].

**d. Une tuberculose active** constitue une contre-indication absolue à tout prélèvement d'organes. Plusieurs cas de transmission du bacille de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*) par des greffons ont été rapportés [28]. Un antécédent de tuberculose avec un suivi documenté et un recul d'au moins 6 mois ne constitue pas une contre-indication. Un traitement prophylactique peut être envisagé chez les receveurs. Pour un éventuel dépistage de la tuberculose, le test cutané à la tuberculine n'est pas adapté au donneur décédé. On peut recourir à des tests diagnostiques dénommés tests cellulaires T-interféron gamma (INF $\gamma$ ) ou *interferon gamma released assay* (IGRA) dont les résultats sont disponibles en 24 h [29]. Lors de l'évaluation clinique, il convient de rechercher une altération récente de l'état général et des facteurs de risque de la tuberculose : personnes originaires de pays endémiques (Afrique, Europe de l'Est), sans domicile fixe, avec des conditions socioéconomiques défavorables, ou ayant des antécédents familiaux de tuberculose, séjour carcéral. Des séquelles pulmonaires évocatrices d'une tuberculose ancienne peuvent être découvertes sur un cliché du thorax ou sur le scanner thoracique. Une tuberculose pulmonaire récente se traduit habituellement par des images radiologiques évocatrices mais elle peut aussi revêtir des aspects atypiques, dans sa forme pseudo tumorale. La recherche à l'examen direct de « bacilles acido-alcoolo résistant » (BAAR) dans les sécrétions bronchiques peut s'avérer négative. Le diagnostic peut être histologique avec réalisation lors du prélèvement d'une biopsie extemporanée dont le résultat conditionnera la poursuite de la procédure.

**e. La transmission de *Treponema pallidum* agent de la syphilis a été rapportée** [30]. Le dépistage de la syphilis est systématique (tests tréponémiques). Un antécédent de syphilis n'est pas une contre-indication au don d'organes sous condition que le receveur soit traité et qu'un suivi sérologique soit assuré. La découverte d'une syphilis chez le donneur doit le faire considérer comme à risque accru d'infection par le VIH, le VHB ou le VHC.

**f. D'autres germes** sont potentiellement transmissibles à l'occasion d'une transplantation d'organe. Il convient d'être vigilant vis-à-vis de certains agents infectieux tels : *Coxiella burnetii* responsable de la fièvre Q, *Leptospira interrogans* agent de la leptospirose.

## 4. Infections fongiques

**Une infection fongique disséminée** constitue une contre-indication absolue à tout prélèvement d'organes.

**La colonisation par les levures** des patients de réanimation est fréquente. Elle est définie par la présence de *Candida spp.* dont le réservoir principal est le tube digestif dans au moins deux sites prélevés concomitamment, sans retentissement clinique associé. Lorsqu'un prélèvement pulmonaire est envisagé, la recherche d'une colonisation par la réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire est recommandée.

Une infection à *Candida spp.* chez un greffé peut provenir du donneur ou, le plus souvent, de la contamination du liquide de conservation ou du greffon lors du prélèvement. L'infection à *Candida* peut être à l'origine d'un anévrisme artériel anastomotique avec un risque vital par rupture de l'anévrisme et fonctionnel par perte du greffon rénal. En cas de diagnostic d'un anévrisme mycotique l'attitude consensuelle est de pratiquer en urgence une transplantectomie.

**La transmission d'un *Candida* par contamination du liquide de conservation** lors du prélèvement a essentiellement été décrite pour le rein et moins fréquemment pour les autres organes, cœur, foie [31, 32].

Pour prévenir la transmission de cet agent pathogène il est recommandé : lors du bilan du donneur, de pratiquer systématiquement un examen cyto bactériologique des urines et des hémocultures avec recherche mycologique ; lors du prélèvement des organes abdominaux, de réaliser en début et fin de procédure un prélèvement de liquide péritonéal pour mise en cultures bactériologique et mycologique ; lors de la transplantation, de mettre en culture un échantillon du liquide de préservation. Les résultats de ces examens sont transmis au SRA qui en cas de positivité d'une culture, informe toutes les équipes de transplantation concernées pour qu'une prophylaxie adaptée associée à un suivi soit mise en œuvre.

## 5. Infections parasitaires

En pays d'endémie, des cas de transmission ont été rapportés avec les agents parasitaires tels que : *Trypanosoma cruzi* (Trypanosomiase américaine ou Maladie de Chagas), anguillulose, protozooses intestinales.

En France métropolitaine, trois pathologies parasitaires sont à envisager : la toxoplasmose, le paludisme et la bilharziose urinaire.

**a. La toxoplasmose** est une zoonose parasitaire alimentaire ubiquitaire causée par *Toxoplasma gondii*, protozoaire à développement intracellulaire qui infecte les mammifères dont l'homme, et les oiseaux. Les félinés, dont le chat, constituent les hôtes définitifs du parasite. Ils s'infectent principalement en consommant de la viande d'animaux contaminés et excrètent dans leurs selles des oocystes qui deviennent contaminants en sporulant dans le milieu extérieur. L'homme, hôte intermédiaire du parasite, se contamine en consommant de l'eau ou des aliments contaminés par des oocystes sporulés, ou de la viande crue ou insuffisamment cuite contenant des kystes. Dans 80% des cas, l'infection est asymptomatique ou peu symptomatique, se manifestant par un syndrome pseudo-grippal et des adénopathies cervicales. Elle s'accompagne d'une immunité durable et de la persistance du toxoplasme sous forme de kystes dans les cellules musculaires et du système nerveux central. Chez un transplanté sous traitement immunosuppresseur, la réactivation des kystes présents dans l'organe greffé, particulièrement le

rein et le cœur, peut entraîner des symptômes sévères [33]. La baisse de la séroprévalence de la toxoplasmose observée ces dernières années dans la population française majore le risque potentiel de transmission de l'agent de donneurs séropositifs à des receveurs séronégatifs. La sérologie de dépistage chez le donneur de la toxoplasmose est systématique avec recherche d'anticorps sériques anti-Toxoplasma d'isotypes IgG et IgM. Si le receveur est séronégatif, une prophylaxie par l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole est justifiée.

**b. Le paludisme** est une infection parasitaire, due à quatre espèces de Plasmodium, transmise par la piqûre de moustiques femelles, les anophèles. En France métropolitaine, les cas de paludisme sont observés de façon quasi-exclusive chez des personnes de retour ou originaires de pays d'endémie. L'infection peut se transmettre lors d'un prélèvement d'organes du donneur aux receveurs [34]. Un donneur décédé en état de mort encéphalique à la suite d'un **neuropaludisme** ne sera pas *a priori* prélevé. En revanche, hors ce cas, les organes peuvent être prélevés et greffés quels que soient les résultats des tests biologiques, à la condition qu'une thérapeutique spécifique soit appliquée chez le(s) receveur(s) en cas de résultat positif des tests pratiqués en urgence. En France, le dépistage biologique systématique du paludisme chez les donneurs d'organes n'est pas obligatoire. Les tests de dépistage ne sont pratiqués que chez le donneur à risque : émigrant récent ou séjour même bref dans l'année écoulée en zone d'endémie. Il est préconisé de réaliser des tests de diagnostic rapide (TDR) sur bandelette permettant de détecter les antigènes du plasmodium (dont notamment celui de *Plasmodium vivax*). Si le TDR est positif, le diagnostic biologique est complété par une sérologie anticorps du paludisme selon les schémas en vigueur et le SRA est immédiatement informé pour discuter de la procédure à suivre. Si la décision est prise de prélever les organes, une justification clinique et un suivi spécifique du receveur sont nécessaires et doivent dans ce cas faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire impliquant notamment un parasitologue.

**c. La bilharziose urinaire** est une affection parasitaire due à un schistosome (*Schistosoma haematobium*) endémique en Afrique intertropicale, à Madagascar et au Moyen-Orient. Un foyer de transmission autochtone de bilharziose urogénitale à *Schistosoma haematobium* a été mis en évidence en Corse du Sud, à l'occasion du diagnostic de bilharziose urogénitale chez des personnes qui n'avaient pas séjourné en zone d'endémie et qui s'étaient baignées dans la rivière Cavu. Ceci a conduit l'Agence de la biomédecine, en 2014 à des recommandations vis-à-vis du don d'organes, de tissus et de cellules. L'exposition à la baignade dans la rivière Cavu est considérée comme un facteur de risque modéré n'impliquant pas de mesure d'exclusion systématique au don mais une prise en compte dans l'évaluation bénéfices-risques menée au cas par cas.

## 6. Infections virales

Le risque de transmission d'un agent viral concerne essentiellement les agents suivants : VIH, VHB, VHC, HTLV1, CMV. (Cf. Chapitre « Bilans biologiques et immunologiques réglementaires »)

L'arrêté du 22 juin 2011 a introduit la réalisation de la détection du génome viral (DGV) pour le VIH, le VHB et le VHC au moment de la qualification biologique du donneur [22]. Ceci a notablement réduit la « *fenêtre silencieuse* » période durant laquelle les tests sérologiques d'un donneur potentiel récemment contaminé et potentiellement contaminant sont négatifs.



#### a. Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

La transmission du VIH par un greffon est possible tout particulièrement lorsque le donneur bien qu'ayant une sérologie négative appartient à une population à risque [35]. La recherche des marqueurs biologiques de l'infection par le VIH 1 et le VIH 2 (anticorps anti-VIH 1 et 2, antigène p24 [Ag p24] à l'aide d'un test combiné) et la détection de l'ARN du VIH 1 sont systématiques. La positivité des tests constitue une contre-indication absolue à tout prélèvement d'organes. Le principe de précaution concernant l'infection par le VIH conduit à également exclure du don d'organes les donneurs ayant des facteurs de risque (cf. *Données anamnestiques*).

#### b. Virus de l'hépatite B (VHB)

Les greffes d'organes, **autres que le foie**, peuvent être réalisées chez tous les receveurs à partir de donneurs présentant un profil sérologique dit « *infection ancienne et guérie* » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif : Ag HBs-, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +) si le risque prévisible encouru n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté [36].

Les greffes d'organes, **y compris de foie**, à partir de donneurs présentant des anticorps anti-HBc isolés dit « *profil contact* » (Ag HBs-, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs-) ainsi que les greffes hépatiques à partir de donneurs présentant un profil dit « *infection ancienne et guérie* » (Ag HBs-, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +) ne peuvent être pratiquées qu'à titre dérogatoire si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées [36].

#### c. Virus de l'hépatite C (VHC)

Les greffes d'organes, **y compris de foie**, à partir de donneurs présentant des anticorps anti-VHC positifs (Ac anti-VHC+) peuvent être réalisées à **titre dérogatoire**. Elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées. Elles imposent des modalités d'appariement virologique donneur/receveur définies, le patient doit être préalablement informé et doit donner son consentement sur la possibilité de recevoir un greffon porteur de marqueurs viraux du VHC. Il doit également bénéficier d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi post-greffe appropriés [37].

#### d. Virus de la famille des Herpesviridae

Les herpesvirus humains regroupent : le virus Herpès simplex (HSV), le virus de la varicelle et du zona (VZV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV), les herpesvirus HHV6, HHV7, HHV8. Chez le sujet immunocompétent, la primo-infection est généralement asymptomatique ou sans gravité, puis le virus demeure définitivement latent dans l'organisme (HSV et VZV dans les neurones sensitifs, EBV et HHV-8 dans les lymphocytes B, ...). Chez le transplanté d'organes, une infection à un herpesvirus peut être une cause majeure de morbidité et de mortalité. L'infection à EBV peut conduire à un syndrome lymphoprolifératif pouvant évoluer vers un lymphome et l'infection à HHV8 peut se traduire par des manifestations sévères telles que le sarcome de Kaposi, le lymphome primitif ou la maladie de Castleman multicentrique. L'infection peut être la conséquence d'une réactivation d'une infection latente chez un receveur séropositif (R<sup>+</sup>), d'une primo-infection, donneur (D) séropositif et receveur (R) séronégatif (D<sup>+</sup>/R) ou d'une réinfection d'un receveur séropositif (R<sup>+</sup>) par une souche virale transmise par le greffon d'un donneur séropositif (D<sup>+</sup>/R<sup>+</sup>) [38, 39]. Le risque est majeur dans la configuration (D<sup>+</sup>/R) justifiant, lorsque c'est possible, l'appariement (D<sup>+</sup>/R) ou un traitement préventif [40]. En France, seules sont obligatoires chez les donneurs d'organes, les sérologies vis-à-vis de l'EBV et du CMV.

#### e. *Human T lymphotropic virus (HTLV-1)*

La prévalence de l'infection à HTLV-1 est très faible en France, elle est plus forte chez la femme, et augmente avec l'âge. Dans 5% des cas, les personnes infectées développent un cancer de type leucémie ou une neuromyélopathie. Le virus peut être transmis par voie sanguine (toxicomanie IV), voie sexuelle (plus facilement des hommes aux femmes que des femmes aux hommes), de la mère à l'enfant à la naissance ou par l'allaitement, lors d'une transfusion sanguine ou d'une transplantation d'organe [41].

#### f. **Virus de la grippe**

La possibilité de transmission du virus grippal via l'organe greffé a abouti à une sollicitation des Centres Nationaux de Référence des virus *influenza* pour l'élaboration d'un algorithme d'aide à la décision à l'attention des services régionaux de l'Agence de la biomédecine (SRA) concernant le risque lié à la grippe saisonnière lors d'une décision de prélèvement d'un greffon pulmonaire ou intestinal [42].

#### g. **Arbovirus et arboviroses**

Les arbovirus, terme dérivé de l'anglais « *arthropod-borne virus* », sont des virus transmis par des arthropodes hématophages. Parmi les arboviroses seules, la dengue, le chikungunya, le Zika et l'infection à West Nile virus (WNV) seront abordées. La dengue et le chikungunya sont deux infections virales endémo-épidémiques dans les régions tropicales et subtropicales transmises par des moustiques du genre *Aedes*. En France métropolitaine, les cas observés de dengue et de chikungunya sont essentiellement des cas importés. Cependant, le risque de transmission de ces maladies n'est pas nul du fait de l'implantation progressive du moustique tigre *Aedes albopictus* sur le territoire en régions Paca, Corse et Languedoc-Roussillon [43]. Des cas groupés autochtones sont survenus en 2010 : deux cas de chikungunya à Fréjus et deux cas de dengue à Nice. Des cas de transmissions du virus de la dengue et du WNV par des greffons ont été publiés [44, 45].

Le WNV appartient à la famille des *Flaviviridae* du genre flavivirus, il se transmet aux hommes et aux chevaux par l'intermédiaire du moustique du genre *Culex*. Le réservoir naturel est constitué par les oiseaux et les moustiques. Il n'y a pas de transmission interhumaine, ni de transmission du virus d'homme à homme via le moustique. En France, la survenue de cas équin en Camargue a conduit en 2001 à la mise en place d'une surveillance régionale annuelle sur la période du 1<sup>er</sup> juin au 31 octobre. Cette surveillance a été étendue en 2003 à tout le littoral méditerranéen français avec la survenue dans le département du Var de cas groupés humains et équin. La mise en évidence d'une circulation virale conduit à une mise en alerte des établissements hospitaliers du pourtour méditerranéen.

Lors de la sélection d'un donneur, il convient de rechercher : la notion d'un séjour récent (<28 jours) dans une zone d'épidémie en prenant en compte les alertes sanitaires adressées par l'ABM et la notion d'une symptomatologie évocatrice en sachant que dans certaines zones, plusieurs arboviroses peuvent cohabiter et que leurs symptomatologies sont voisines. Le virus Zika peut aussi se transmettre par voie sexuelle, il faut rechercher la notion de rapport sexuel avec un partenaire atteint d'infection à virus Zika ou qui a voyagé dans une zone d'alerte dans les trois mois précédents le rapport sexuel.

Lorsqu'un cas d'arbovirose est « *suspecté* » chez un donneur devant l'association d'une fièvre supérieure à 38,5°C à une symptomatologie évocatrice ou si *a fortiori* le cas est « *confirmé* » lorsqu'on dispose de la confirmation biologique (IgM positives ou séroconversion ou RT-PCR), aucun organe n'est prélevé.

La seule notion d'un séjour récent dans une zone épidémique n'est pas un critère d'exclusion au prélèvement: analyse au cas par cas du rapport bénéfices-risques encouru par le receveur en fonction de la nature du greffon et, si disponibles, des résultats de la qualification biologique du donneur. En France, les examens biologiques de confirmation (RT-PCR) sont réalisés par divers laboratoires, seule la séroneutralisation n'est pratiquée que par le centre national de Référence des Arbovirus qui est l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) 34 boulevard Laveran 13013 Marseille Tél. : 04 91 61 79 10 Fax : 04 91 61 75 53 Email : [CRNarbovirus@irba.fr](mailto:CRNarbovirus@irba.fr).

#### **h. Autres virus**

D'exceptionnels cas d'infections transmises liées au virus de la rage [46], de la chorioméningite lymphocytaire (VCML) [47], du parvovirus B19 [48] ont été publiés. La gravité de l'infection au coronavirus (MERS-CoV) chez le greffé d'organes et l'existence de cas rapportés en France engagent à rechercher un antécédent de séjour récent dans les pays à risque [49].

### **7. Prion**

Le risque de transmettre le prion concerne notamment les personnes suivantes [50] :

- Personnes chez lesquelles a été diagnostiquée une des formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou ayant des antécédents familiaux de maladie de Creutzfeldt-Jakob non iatrogène ;
- Personnes ayant des antécédents de démence progressive d'évolution rapide ou de maladies neurologiques dégénératives, y compris celles qui sont d'origine inconnue ;
- Personnes ayant reçu des hormones issues de l'hypophyse humaine (hormones de croissance par exemple), des greffes de cornée, de sclère et de dure-mère, de tympan, d'osselets et de rocher d'origine humaine ;
- Personnes ayant subi une intervention neurochirurgicale non documentée (pour laquelle on a peut-être utilisé de la dure-mère).

Un cas documenté de transmission du prion par un greffon a été rapporté [51].

## **D. Risque de transmission d'une maladie**

### **1. Allergies**

Des receveurs, plus souvent des enfants que des adultes, sans antécédent d'allergie, ont présenté des réactions allergiques à des aliments (arachides, noix) après avoir reçu un organe prélevé chez des donneurs décédés à la suite d'une réaction anaphylactique à ces ingrédients ou ayant des antécédents de réactions allergiques connues à ces aliments [52].

Le principal mécanisme en cause est un transfert passif d'IgE spécifiques aux allergènes des donneurs aux receveurs. Alors que la demi-vie des IgE non liées est de quelques jours, elle s'étend à plus de 120 jours lorsque les IgE sont liées aux cellules, ceci pourrait expliquer le délai de plusieurs mois entre la transplantation et le développement des allergies. Le deuxième mécanisme évoqué est le transfert aux receveurs de cellules B ou T spécifiques d'allergènes des donneurs.

## 2. Maladies héréditaires ou congénitales

Lorsque le donneur est porteur d'une maladie génétique, la question posée est celle du risque de la transmettre au(x) receveur(s).

### a. Généralités

Une maladie héréditaire ou congénitale est transmissible lors d'une transplantation lorsque l'anomalie génétique concerne le greffon, en général le foie [53,54]. La greffe d'un foie prélevé chez un donneur porteur d'une thrombophilie constitutionnelle (mutation du facteur V de Leiden, déficit en protéine S ou C) expose le receveur au risque de thromboses veineuses. Certaines anomalies génétiques peuvent conduire à des atteintes du tissu conjonctif, à la prédisposition à des affections malignes et à l'altération d'organes limitant les possibilités de transplantation.

La notion d'une maladie génétique chez le donneur doit conduire à prendre contact avec le médecin spécialiste qui le suit pour cette affection. Un avis d'expert est indispensable pour décider de la conduite à tenir. Le site Orphanet ([www.orphanet.org/](http://www.orphanet.org/)), portail de référence des maladies rares, comprend une section « *urgence* » avec pour chaque affection répertoriée un paragraphe élaboré en partenariat avec l'ABM concernant les dons d'organes et de tissus. La *National Organization for Rare Disorders* (NORD) (<https://rarediseases.org/>) est le site de référence international des maladies rares.

### b. Neuropathies amyloïdes familiales à transthyréline

Les **neuropathies amyloïdes familiales à transthyréline** (NAF-TTR) sont des maladies héréditaires liées à une anomalie du gène de la transthyréline (TTR). La synthèse par le foie de la TTR anormale s'accumule sous forme de dépôts amyloïdes dans différents organes (tout particulièrement le cœur) et tissus. Les signes cliniques apparaissent à l'âge adulte. La transplantation hépatique est indiquée chez les patients ayant une NAF pour arrêter l'évolution de leur maladie. Le foie de ces malades est par ailleurs sain, il peut être greffé (greffe domino) chez un receveur consentant, informé du risque de développer la maladie dix ans plus tard [55].

### c. Maladies génétiques

Il convient de consulter le site Orphanet ([www.orphanet.org/](http://www.orphanet.org/)) et de prendre en compte pour une pathologie donnée les recommandations validées par l'ABM. Un avis peut être demandé à l'ABM lors de la régulation.

## E. Donneur décédé d'une intoxication et prélèvement d'organes

Le pourcentage des donneurs décédés en mort encéphalique dans un contexte d'intoxication est très faible, évalué à moins de 1%. Une intoxication ne constitue pas un critère d'exclusion absolu de prélèvement d'organes. Des organes prélevés chez des donneurs décédés suite à une intoxication ont été transplantés avec succès [56]. Il convient de prendre en compte l'agent causal, sa toxicité pour un ou des organes cibles (toxicité hépatique du paracétamol, anoxie myocardique avec le monoxyde de carbone) et le risque potentiel de relargage chez le receveur. L'analyse toxicologique sanguine et urinaire permet d'identifier le ou les agents toxiques (fréquence des intoxications polymédicamenteuses) mais ne permet pas d'évaluer les

concentrations tissulaires. Par prudence, selon le toxique, il est souhaitable de répéter les dosages sanguins et d'attendre sa disparition. Il est recommandé de prendre avis auprès d'un expert en toxicologie.

Se rapporter au chapitre **Evaluation et qualification du donneur – Contre-indications formelles** et au **guide Européen édité par l'EDQM**.

## **II. La biovigilance ou la gestion des risques a posteriori dans le domaine de la greffe**

### **A. Généralités**

La Biovigilance, créée en 2003 [7], est organisée selon des modalités précisées par des décrets destinés à prendre notamment en compte le cadre européen des directives sur les tissus, les cellules et les organes [57, 58].

Elle a pour objet de surveiller de façon systématique tous les événements indésirables en vue de limiter la probabilité de survenue des incidents graves<sup>1</sup> et des effets indésirables<sup>2</sup> inacceptables au regard du rapport bénéfices/risques de l'acte thérapeutique dans une indication donnée.

La biovigilance est une vigilance complexe portant à la fois sur des produits issus du corps humain et sur des activités allant de la sélection des donneurs au suivi post-greffe des receveurs.

Elle a la particularité de s'exercer sur des domaines médicaux hétérogènes présentant des risques variés en lien avec des activités thérapeutiques non systématiquement standardisées et en constante évolution.

D'une façon générale, les bénéfices attendus d'une greffe sont considérables dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une défaillance terminale d'organe mais ils s'accompagnent en contrepartie de risques de survenue d'effets indésirables non négligeables. Certains d'entre eux sont des événements indésirables « attendus », considérés comme des aléas thérapeutiques inévitables en l'état actuel des pratiques. Ils doivent néanmoins faire l'objet d'une surveillance afin de s'assurer que leur fréquence de survenue ne remet pas en question la balance bénéfices/risques de la population traitée. D'autres événements ont un caractère inattendu soit parce qu'ils sont liés à des erreurs ou à des accidents lors de la prise en charge du patient, soit parce qu'ils se distinguent des événements « attendus » par leur

---

<sup>1</sup> Définitions des incidents : accident ou erreur susceptible d'engendrer un effet indésirable, un défaut de qualité ou de sécurité du greffon ou une perte du greffon. Sont considérés comme graves, les incidents susceptibles d'engendrer un effet indésirable grave ou inattendu, une perte importante du greffon empêchant la réalisation de la greffe ainsi que toute fréquence anormalement élevée de survenue d'incidents ou d'effets indésirables attendus

<sup>2</sup> Définitions des effets indésirables : réaction nocive liée ou susceptible d'être liée au greffon ou à l'acte de prélèvement ou d'administration/greffe. Sont considérés comme graves les effets indésirables ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, entraîné une invalidité ou une incapacité ou provoqué ou prolongé une hospitalisation ou tout autre état morbide. Sont considérés comme inattendus (ou inacceptables) les effets indésirables graves ou non graves dont la nature, la sévérité l'évolution n'est pas attendue au regard des référentiels de l'Agence de la biomédecine ou compte tenu de l'état de santé des donneurs vivants ou des receveurs concernés.

nature, leur évolution ou leur gravité, soit encore parce qu'au regard de la personne traitée, ils apparaissent non acceptables. C'est l'ensemble de ces cas de figure (surveillance des événements « attendus », déclaration des incidents graves et des effets indésirables « inattendus ») qui constitue le socle de la biovigilance.

#### ***Distinguer la gestion de l'alerte opérationnelle et le dispositif de biovigilance***

*L'alerte opérationnelle a pour objectif d'apporter rapidement une information sur un danger potentiel (ex : présence de cellules anormales lors de l'examen extemporané d'une lésion suspecte chez un donneur) ou avéré (ex : contamination à *Candida albicans* d'un liquide de conservation d'un organe stérile) aux équipes prenant en charge les receveurs pour qu'elles puissent, le cas échéant, adapter la prise en charge (ex : interruption du processus de greffe, prophylaxie anti-infectieuse, etc...). L'alerte a un circuit de diffusion des informations (via par exemple un relais par les services de régulation et d'appui de l'Agence de la biomédecine – SRA ou le point focal de l'ARS) et une temporalité (24h/24, 7j/7) qui lui sont propres.*

*Seules certaines de ces alertes alimenteront secondairement le circuit de la biovigilance (via un signalement par le Pôle Sécurité Qualité (PSQ) au correspondant local de biovigilance de l'établissement concerné) afin qu'une investigation détermine si des mesures correctives doivent être mises en place pour limiter la probabilité de récurrence de l'événement ou ces conséquences. Il s'agit d'une gestion « à froid » de l'information.*

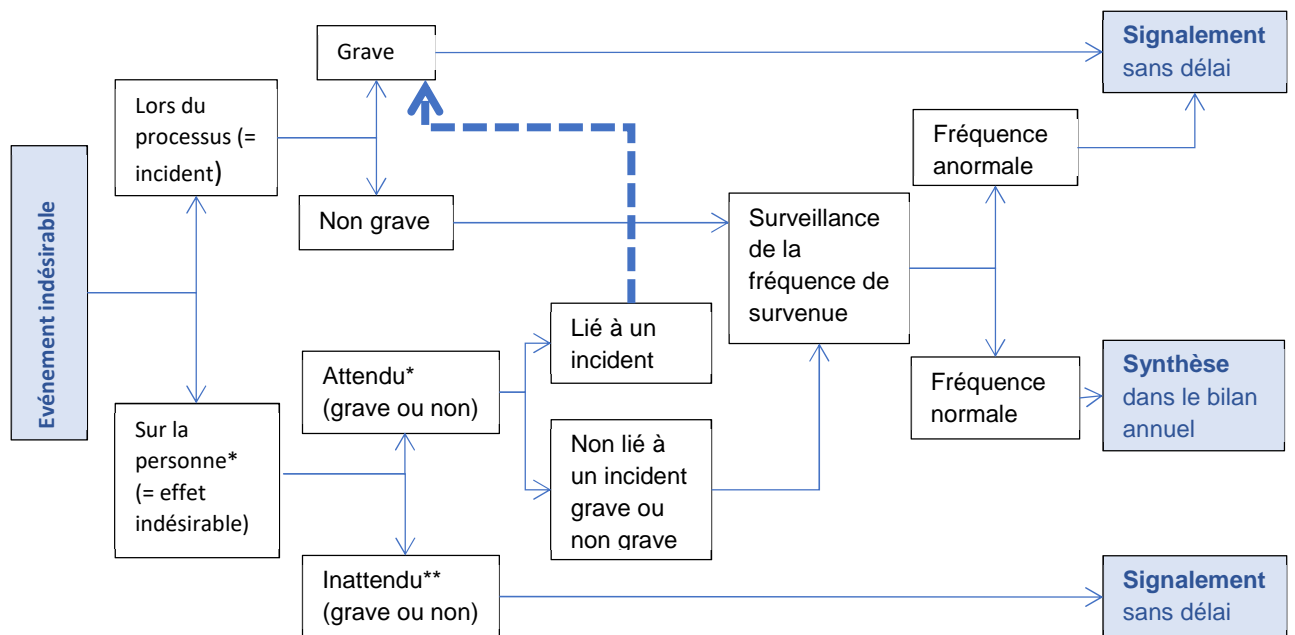
*L'alerte permet donc l'adaptation de la prise en charge individuelle du receveur en réaction à un danger identifié alors que la biovigilance concerne l'amélioration du processus face à un risque pour le bénéficiaire collectif des futurs receveurs.*

Depuis 2003 et jusqu'au 30 novembre 2016, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) était en charge du dispositif de la biovigilance. Elle a contribué à sa mise en place et à son organisation au sein du territoire français à travers le réseau des Correspondants Locaux de Biovigilance (CLB) et le développement d'outils méthodologiques comme le guide de biovigilance et la fiche de déclaration des événements indésirables.

L'Agence de la biomédecine (ABM) a toujours été fortement impliquée dans ce dispositif puisque l'ensemble des déclarations devait lui être adressé en parallèle des déclarations faites à l'ANSM en raison de l'impact possible des événements indésirables sur les activités de régulation et de répartition des organes et des cellules.

Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2016 et en lien avec la loi de modernisation de notre système de santé, l'Agence de la biomédecine s'est vue confier la biovigilance. La « philosophie » initiale en a été modifiée avec la publication du décret n°2016-1206. En effet, à la déclaration sans délai de tous les événements indésirables a succédé un dispositif associant à la fois une surveillance par les professionnels de santé de la fréquence de survenue des aléas thérapeutiques (également dénommés « effets indésirables attendus ») et une déclaration sans délai de toute fréquence anormalement élevée des aléas, des effets indésirables inattendus et des incidents graves. Ce dispositif est résumé dans la **Figure 1** ci-après.

Figure 1. Logigramme de la biovigilance



\* : La personne représentée, selon le cas, le donneur vivant ou le receveur d'organes.

\*\* : En l'absence de publication par l'Agence de la biomédecine de référentiels, listant par indication thérapeutique, les effets indésirables attendus, tout effet indésirable devra être considéré comme « inattendu » et faire l'objet d'un signalement à son correspondant local de biovigilance (CLB) afin qu'il le déclare immédiatement.

Cette clarification du champ permet de prendre en considération la part de risque inhérente aux activités de greffes ou d'administration des éléments ou produits issus du corps humain couverts par la biovigilance tout en conservant la réactivité nécessaire à la mise en place de mesures correctives lors de l'observation d'événements inacceptables en matière de santé publique ou au regard de la prise en charge individuelle du donneur ou du patient concerné.

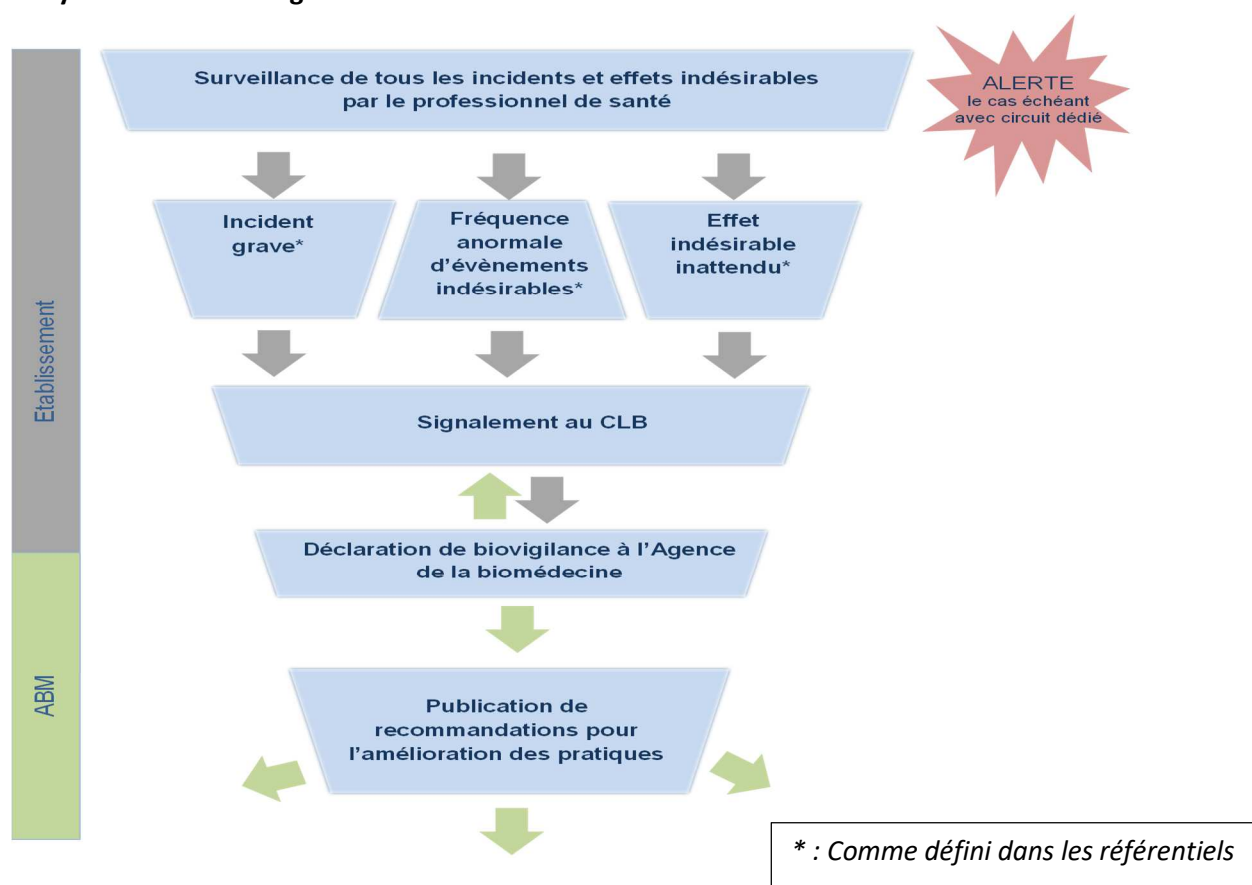
## B. Le dispositif de biovigilance

### 1. Que surveiller en biovigilance dans le cadre des activités de prélèvement ou de greffe ?

Au fur et à mesure du déploiement du nouveau dispositif de biovigilance, tout professionnel de santé exerçant ses activités dans le domaine du prélèvement ou de l'administration/greffe de produits issus du corps humain est amené à participer à la surveillance des effets indésirables attendus lorsque ceux-ci auront été déterminés sur la base d'un consensus d'experts et publiés dans les référentiels de risque de l'Agence de la biomédecine. Le caractère « attendu » ou « inattendu » d'un événement n'est donc pas laissé à la libre appréciation du professionnel de santé.

Plusieurs méthodologies de surveillance pourront être proposées aux établissements en fonction de la criticité des effets indésirables « attendus » et de l'intérêt du dépistage précoce de toute fréquence anormalement élevée de survenue afin de réaliser une analyse des causes et mettre en place, le cas échéant, des mesures correctives. Ces méthodes pourront aller de la simple surveillance périodique (ex : bilan annuel de la fréquence de survenue d'un événement indésirable) à la surveillance en temps quasi réel pour les effets indésirables critiques (ex : méthode dite des sommes cumulées ou CUSUM avec visualisation d'un graphique construit, au fur et à mesure, en fonction de la survenue ou de la non-survenue d'un événement indésirable sentinelle). De plus amples informations seront communiquées au correspondant local de biovigilance de chaque établissement. Cette organisation est résumée dans la **Figure 2** ci-après.

**Figure 2. Pyramide de la biovigilance**



## 2.2 Que faire lorsqu'un incident grave se produit lors du processus de prélèvement ou de greffe ou si un effet indésirable inattendu survient chez un receveur ?

En dehors des mesures immédiates de prise en charge du patient et, selon les situations, d'information des autres équipes de greffe via le dispositif d'alerte (cf. encart supra), il est important d'avoir anticipé les choses pour avoir les bons réflexes et se poser les bonnes questions :

- L'événement indésirable observé relève-t-il du champ de la biovigilance ?
- Qui est le correspondant local de biovigilance ?
- Quand et comment lui faire remonter l'information ?
- Quel retour en attendre ?



### L'événement indésirable observé relève-t-il du champ de la biovigilance ?

La biovigilance ne doit pas être confondue avec le management de la qualité mis en place dans l'établissement. Bien qu'elle en fasse intégralement partie, la biovigilance n'a pas vocation à prendre en charge tous les dysfonctionnements ou non-conformités, plaintes ou réclamations que chaque professionnel de santé peut rencontrer dans ses activités.

Seuls les accidents ou les erreurs entraînant (ou susceptibles d'entraîner) un effet indésirable chez un receveur ou un donneur, une perte du greffon ou un défaut de qualité ou de sécurité du greffon font partie intégrante de la biovigilance. Ces événements sont dénommés des incidents de biovigilance.

A ces incidents s'ajoutent toutes les informations concernant le donneur ou le don, découvertes de façon fortuite après le prélèvement (IPD : information post-don) et dont les conséquences sont susceptibles d'entraîner un risque pour la santé des receveurs ainsi que tous les effets indésirables observés chez un donneur vivant ou un receveur et pouvant avoir un lien avec l'acte de prélèvement ou de greffe ou avec le greffon.

De principe, la biovigilance n'a pas de limite dans le temps et des événements indésirables observés très à distance de l'acte de prélèvement ou de greffe pourraient être déclarés. En pratique, la très forte majorité des événements déclarés à l'Agence de la biomédecine surviennent la 1<sup>ère</sup> année post-greffe, probablement car le suivi à plus long terme des patients est effectué dans d'autres établissements que ceux ayant réalisés la greffe.

***Survenue d'une anomalie sur la chaîne allant de la qualification du donneur au suivi post-greffe du receveur :***

*(1) S'agit-il d'un accident ou d'une erreur ?  Oui  Non*

*(2) S'agit-il d'une anomalie susceptible d'entraîner (ou ayant entraîné) une perte de greffon(s) ou un effet indésirable ?  Oui  Non*

*Si réponse OUI pour (1) et (2) → il s'agit d'un incident entrant dans le champ de la biovigilance, à signaler à votre CLB*

*Si réponse NON pour (1) ou (2) → ce n'est pas un incident de biovigilance, il n'est pas à signaler à votre CLB*

***Survenue d'une réaction nocive chez un donneur vivant ou un patient greffé :***

*(3) la réaction est-elle possiblement liée au greffon ?  Oui  Non*

*(4) la réaction est-elle possiblement liée à l'acte de prélèvement ou de greffe ?  Oui  Non*

*Si réponse OUI pour (3) ou (4) → il s'agit d'un effet indésirable entrant dans le champ de la biovigilance, à signaler à votre CLB*

*Si réponse NON pour (3) et (4) → ce n'est pas un effet indésirable de biovigilance, il n'est pas à signaler à votre CLB*

Comme décrit précédemment, au fur et à mesure de la publication des référentiels de risques, certains effets indésirables seront identifiés comme attendus et acceptables au regard du bénéfice de la greffe, ils seront mentionnés comme tels dans ces référentiels que publiera progressivement l'Agence de la biomédecine. Ils ne seront alors déclarés que si leur fréquence de survenue est considérée localement comme anormale. A défaut (de référentiel ou de critère concernant cet effet indésirable dans le référentiel), ils devront être déclarés individuellement par votre correspondant local.

En voici quelques exemples :

	BIO <sup>1</sup>	AQ <sup>2</sup>	Alerte <sup>3</sup>
Non-respect de la procédure de prélèvement chez un donneur :		X	
- entraînant la perte du greffon (= incident)	X		X
- entraînant un allongement de la durée d'ischémie (= incident)	X		
- susceptible d'entraîner un effet indésirable (= incident)	X		X
- sans perte, sans impact sur la qualité ou la sécurité du greffon et sans risque d'effet indésirable (= non-conformité)		X	
Découverte d'une lésion suspecte au body-scanner et confirmation lors de l'examen extemporané de la présence de cellules anormales (ici, procédure respectée, ce n'est donc pas un incident)			X
Découverte fortuite d'une lésion suspecte au body-scanner et non réalisation de l'examen extemporané (= incident)	X		
Découverte d'une tumeur maligne chez le donneur vivant 3 mois après son don (=IPD)	X		
Défaut de renseignement du bordereau rein			
- Sans impact pour l'équipe de greffe (= non-conformité)		X	
- Avec impact pour l'équipe de greffe (= incident)	X		
Restauration tégumentaire inappropriée (= non-conformité)		X	
Thrombose vasculaire à J+7 post-greffe rénale :			
- Si un référentiel ABM est publié et mentionne le risque de thrombose précoce comme attendu et acceptable, déclaration uniquement si la fréquence de survenue dépasse la norme ;	X <sup>4</sup>		
- En l'absence de publication d'un référentiel de risques dans la greffe rénale, déclaration de toutes les thromboses.	X		

<sup>1</sup>: événement de biovigilance à signaler à votre CLB

<sup>2</sup>: alerte à signaler sans délai aux autres équipes de greffes (via le circuit d'information dédié : coordination et SRA)

<sup>3</sup>: dysfonctionnement à traiter uniquement en interne selon le dispositif d'assurance de la qualité propre à votre établissement

<sup>4</sup>: à déclarer si la fréquence de survenue dépasse les limites mentionnées dans le référentiel de risque de l'ABM (ou si la survenue de cet effet indésirable est inattendu compte tenu de l'état de santé de la personne concernée)

### Qui est mon correspondant local de biovigilance ?

Chaque établissement de santé participant aux activités de prélèvement ou de greffe d'organes doit désigner au moins un correspondant local de biovigilance et son suppléant. Selon l'organisation de votre structure, il est possible que celle-ci ait choisi de désigner un CLB titulaire (et son suppléant) pour les problématiques en lien avec les activités de prélèvement et un CLB titulaire (et son suppléant) pour les problématiques en lien avec les activités de greffe. L'Agence de la biomédecine tient à jour un annuaire de l'ensemble des CLB sur la base des informations fournies par votre établissement.

Le CLB, si besoin secondé par d'autres partenaires (gestionnaires de risques, autres vigilants, qualitiens, équipes opérationnelles d'hygiène, responsables des systèmes de management de la qualité du laboratoire, de la prise en charge médicamenteuse et des médicaments, personnels chargé de la gestion des plaintes et des réclamations, etc.), contribuera avec votre équipe à l'analyse des causes (le plus souvent secondaires à des défauts d'organisation, de coordination, de vérification ou de communication...) et veillera à la mise en œuvre de mesures correctives.

#### Quand et comment dois-je lui faire remonter l'information ?

Bien que la biovigilance ait une temporalité distincte de l'alerte et ne nécessite pas une réactivité 24h/24 et 7j/7 (cf. encart supra), il convient de signaler rapidement (dans les 48 heures idéalement) à votre correspondant local les événements entrant dans le champ de la biovigilance que vous avez constatés (ou qui vous ont été rapportés). Ce délai court permet de disposer d'informations encore fraîches dans les mémoires pour décrire précisément les circonstances de survenue ou de découverte de l'événement et réunir tous les éléments nécessaires aux investigations à mener, le cas échéant, en lien avec votre CLB. Ce délai de 48 heures ne doit pas être un frein au signalement plus tardif d'événements indésirables car l'objectif de la biovigilance est de disposer, aussi bien localement qu'à l'échelon national, de données suffisamment exhaustives pour assurer *in fine* la mise en œuvre de mesures correctives efficaces.

Cette remontée d'informations de biovigilance à votre CLB doit s'effectuer selon la procédure interne de votre établissement. Il n'y a pas à ce stade d'outils mis à disposition des professionnels de santé par les autorités compétentes pour qu'ils puissent signaler directement les événements à leur CLB. Le portail des vigilances du ministère de la santé ([signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr)) n'est à utiliser que si vous ne disposez pas de CLB dans l'exercice de vos activités (en cabinet de ville ou en établissement de santé ne disposant pas de CLB).

#### Quel retour en attendre ?

Votre participation à la mission de santé publique relative aux vigilances et notamment à la biovigilance contribue au processus d'amélioration continue de la qualité des actes de soins dans le domaine de la greffe. Il convient de rappeler que la vigilance n'a en aucun cas comme objectif la recherche de la faute ou la désignation d'un coupable mais qu'il s'agit bien d'une démarche d'amélioration de la sécurité des patients concourant à optimiser leur prise en charge grâce à la mise en œuvre de mesures correctives visant à diminuer la fréquence de survenue des effets indésirables voire à les éviter ou, à défaut, à en atténuer la gravité. C'est sur la bases des déclarations que l'Agence de la biomédecine élabore des recommandations, des mises au point ou des solutions concernant les événements indésirables (voir le site internet de l'ABM : [www.biomedecine.fr](http://www.biomedecine.fr))

La surveillance de certains effets indésirables sentinelle, qui sera rendue nécessaire lors de la publication des référentiels de risques de l'Agence de la biomédecine est déjà probablement mise en place dans vos activités sous la forme du suivi d'indicateurs permettant d'être informé de vos performances dans une indication donnée et de connaître la fréquence de certaines complications. Cette surveillance permet également d'anticiper les dérives péjoratives, d'en rechercher les causes (courbes d'apprentissage, modifications des pratiques, diversification des indications de greffes, etc.) et de les corriger pour limiter les risques aussi bien humains (concernant les patients mais aussi les professionnels de santé impliqués par un événement indésirable) que techniques (capacité à maintenir une activité à risques, réputation de l'établissement), économiques, juridiques ou assuranciers...

Enfin, le signalement des événements indésirables à votre CLB sera également l'occasion d'une analyse rétrospective des causes pouvant parfois prendre la forme de revues de morbi-mortalité (ou autres activités analogues du type REMED, CREX, etc.) ou de réunions de concertation pluridisciplinaire contribuant au partage d'informations et au développement d'une culture de sécurité.

### **C. Lien biovigilance (ABM) et vigilance des actes de soins (ARS)**

Dans le cadre de ses missions de biovigilance, l'Agence de la biomédecine est destinataire des déclarations relatives aux incidents et aux effets indésirables portant sur les organes et les tissus d'origine humaine et sur les activités liées aux prélèvements et à l'utilisation de ces derniers. Ces événements peuvent également relever du cadre des événements indésirables graves associés à des soins (EIGS) [59] dès lors qu'ils répondent aux critères de transmission aux agences régionales de santé (ARS) rappelés ci-après. Il faut d'ailleurs rappeler que le prélèvement d'un organe chez un donneur vivant doit être considéré comme assimilé à un soin.

Les critères de transmission aux ARS [60] sont les suivants :

1. Tout événement susceptible d'impliquer une intervention urgente de l'ARS dans le cadre de ses missions ;
2. Tout événement susceptible d'être lié au fonctionnement du système de santé régional, notamment lorsqu'il est de nature à perturber l'organisation des soins, d'induire des tensions dans l'offre de soins ou d'avoir un impact sur la prise en charge des patients ;
3. Tout événement porté à la connaissance du public ou susceptible de l'être eu égard à sa gravité, à sa nature ou à son caractère exceptionnel ;
4. Tout événement présentant des caractéristiques inhabituelles en raison d'un nombre de cas élevé pour le lieu, la période ou la population considérée ;
5. Tout événement ayant donné lieu à un signalement ou une plainte auprès des autorités judiciaires ;
6. Tout événement dont la gestion peut concerner plusieurs vigilances et nécessiter une coordination régionale des investigations.

Dans ces circonstances, le correspondant local de biovigilance de l'établissement concerné doit, outre la déclaration à l'ABM, soit en informer le gestionnaire de risque de son établissement (en application des articles R. 2142-47, 5° et R. 1211-37, 5° du code de la santé publique), soit réaliser lui-même la déclaration de l'EIGS à son ARS de proximité.

Afin de clarifier les échanges et d'éviter que les déclarations soient traitées en double par les deux agences, les règles suivantes peuvent être proposées :

- pour l'ARS : lorsque les déclarations concernent un produit relevant de la biovigilance, l'ARS transmet la déclaration à l'ABM qui est alors pilote pour l'analyse ;
- pour l'ABM :
  - lorsque les déclarations concernent une activité de soins spécifique au prélèvement ou à la greffe qui est réalisée en dehors de l'état de l'art pour le domaine considéré, l'ABM peut transmettre le contrôle des mesures correctives à l'ARS pour s'assurer de leur mise en œuvre ;
  - lorsque les déclarations concernent une activité de soins non spécifique (ex : pose de cathéter veineux central), l'ABM transmet la déclaration à l'ARS qui sera pilote pour l'analyse.

Dans le cas où une déclaration reçue par l'une ou l'autre des deux agences concerne le champ de compétence de l'ABM et celui de l'ARS, les deux agences échangent par courriel les informations qui leur permettent de mener à bien leurs missions respectives sur les vigilances.

## Références

1. Code de la Santé Publique. Article R1211-13. Modifié par le Décret N° 2014-1066 du 19 septembre 2014 – art.1.
2. Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements
3. Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.
4. Code de la Santé Publique. Article L1418-1. Modifié par la Loi n°2016-41 du 26 janvier 2016-art.173.
5. Anne Courrèges. L'Agence de la biomédecine et la sécurité sanitaire. MÉDECINE octobre 2016 ; 46-47.
6. Décret n° 2016-1644 du 1er décembre 2016 relatif à l'organisation territoriale de la veille et de la sécurité sanitaire
7. Décret n° 2016-1622 du 29 novembre 2016 relatif aux dispositifs de biovigilance et de vigilance en assistance médicale à la procréation.
8. Directive 2010/53/UE du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation (directive « organes »).
9. Comité européen (accord partiel) sur la transplantation d'organes. Guide sur la sécurité et l'assurance de qualité de la transplantation d'organes, de tissus et de cellules. 4<sup>ème</sup> édition 2010 (en français)
10. European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO) Guide to the quality and safety of organs for transplantation 6th Ed 2016 (en anglais).
11. SaBTO Guidance on the Transplantation of Organs from Deceased Donors with cancer or a history of cancer 2014.
12. Desai R, Collett D, Watson CJ, et al. Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. Br J Surg 2014 ; 101:768-74
13. Recommandations sur la sélection des donneurs d'organes vis à vis du risque de transmission de mélanomes via les greffons. Direction générale médicale et scientifique. Agence de Biomédecine. 2006.
14. Recommandations techniques pour le prélèvement des organes et des tissus sur donneurs en état de mort encéphalique. Agence de Biomédecine.
15. Aide à la décision de prélèvement multi-organes pour des donneurs présentant un antécédent de cancer et apparemment guéris. Agence de la Biomédecine.
16. Recommandations pour les donneurs atteints de tumeurs cérébrales. Association des neuro-oncologues d'expression française en collaboration avec le club de neuro-oncologie de la Société française de neurochirurgie.
17. Aide à la sélection d'un donneur porteur d'une gammopathie monoclonale, 2010 actualisation en 2015.
18. Utilisation des organes d'un donneur multi-organes lors de la découverte d'un cancer rénal au cours ou au décours de la chirurgie de prélèvement. Guide d'aide à la décision. 2008. Agence de la Biomédecine.
19. Lugo-Baruqui A, Guerra G, Arocha A, Burke GW, Ciancio G. Use of Kidneys with Small Renal Tumors for Transplantation. Curr Urol Rep. 2016; 17:3.

20. Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain
21. Arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique
22. Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins.
23. Mattner F, Kola A, Fischer S, Becker T et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection*. 2008 ; 36:207-12
24. Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. Agence de la biomédecine. Recommandations 2008.
25. Guide de conditionnement des organes et des échantillons biologiques. Agence de Biomédecine. *DPGOT / GT Conditionnement 1er septembre 2012*.
26. Miceli MH, Gonulalan M, Perri MB et al. Transmission of infection to liver transplant recipients from donors with infective endocarditis: lessons learned. *Transpl Infect Dis* 2015;17:140-6
27. Bahrami T, Vohra H.A, Shaikhrezai K et al. Intrathoracic Organ transplantation from donors with meningitis: A single-center 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1554–6
28. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, et al: Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* 2001; 43: 251-254.
29. P.-H. Lagrange, J.-L. Herrmann. Tuberculose : diagnostic immunologique de l'infection tuberculeuse. *EMC - Biologie médicale* 2011:1-12 [Article 90-30-0225-A].
30. Tariciotti L, Das I, Dori L et al. Asymptomatic transmission of *Treponema pallidum* (syphilis) through deceased donor liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2012; 14:321-5.
31. Rodrigues BF, Natário AS, Vizinho RS, et al. *Candida* species contamination of preservation fluid-outcome of renal transplantation in 6 patients. *Transplant Proc* 2013;45:2215-9.
32. Levesque E, Paugam-Burtz C, Saliba et al. Fungal complications after *Candida* preservation fluid contamination in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2015; 28(11):1308-16.
33. Rogers NM, Peh CA, Faull R, et al. Transmission of toxoplasmosis in two renal allograft recipients receiving an organ from the same donor. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:71-4.
34. Sabé N, González-Costello J, Oriol I, et Al. Donor-transmitted malaria after heart transplant managed successfully with artesunate. *Transpl Infect Dis* 2014; 16:999-1002
35. Ahn J, Cohen SM. Transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus through liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14:1603-8
36. Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B
37. Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C
38. Manuel O, Pang XL, Humar A et al. An assessment of donor-to-recipient transmission patterns of human cytomegalovirus by analysis of viral genomic variants. *J Infect Dis* 2009; 199:1621-8.
39. Schachtner T, Reinke P. Pretransplant prophylactic rituximab to prevent Epstein-Barr virus (EBV) viremia in EBV-seronegative kidney transplant recipients from EBV-seropositive donors: results of a pilot study. *Transpl Infect Dis* 2016; 18:881-8.

40. Le point sur le risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires, à caractère non vital. ANSM 2014.
41. Ramanan P, Deziel PJ, Norby SM et al. Donor-transmitted HTLV-1-associated myelopathy in a kidney transplant recipient--case report and literature review. *Am J Transplant*. 2014; 14:2417-21.
42. Algorithme décisionnel concernant le risque lié à la grippe saisonnière lors d'une décision de prélèvement d'un greffon pulmonaire ou intestinal. Agence de la biomédecine. Version 2015.
43. Gould EA, Gallian P, De Lamballerie X, Charrel RN. First cases of autochthonous dengue fever and chikungunya fever in France: from bad dream to reality! *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:1702-4.
44. Gupta RK, Gupta G, Chorasiya VK, et al. Dengue Virus Transmission from Living Donor to Recipient in Liver Transplantation: A Case Report. *J Clin Exp Hepatol* 2016; 6:59-61.
45. Basavaraju SV, Kuehnert MJ, Zaki SR, Sejvar JJ. Encephalitis caused by pathogens transmitted through organ transplants, United States, 2002-2013. *Emerg Infect Dis* 2014; 20:1443-51.
46. Srinivasan A, Burton EC, Kuehnert MJ, et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1103-11.
47. Schafer IJ, Miller R, Ströher U, et al. Notes from the field: a cluster of lymphocytic choriomeningitis virus infections transmitted through organ transplantation-Iowa, 2013. *Am J Transplant* 2014; 14:1459.
48. Yango A Jr, Morrissey P, Gohh R, et al. Donor-transmitted parvovirus infection in a kidney transplant recipient presenting as pancytopenia and allograft dysfunction. *Transpl Infect Dis* 2002; 4:163-6.
49. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, et al. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant*. 2015; 15:1101-4.
50. Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules.
51. Créange A, Gray F, Cesaro P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995; 38:269-72.
52. Schuller A, Barnig C, Matau C, et al. Transfer of peanut allergy following lung transplantation: a case report. *Transplant Proc*. 2011; 43:4032-5.
53. Tan A, Florman SS, Schiano TD. Genetic, Hematological and Immunological Disorders Transmissible with Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2017; 23:663-678.
54. Nikkilä K, Åberg F, Isoniemi H. Transmission of LDLR mutation from donor through liver transplantation resulting in hypercholesterolemia in the recipient. *Am J Transplant*. 2014; 14:2898-902.
55. Kitchens WH. Domino liver transplantation: indications, techniques, and outcomes. *Transplant Rev (Orlando)*. 2011; 25:167-77.
56. Hantson P. Prélèvements d'organes chez un sujet décédé par intoxication. Quels risques ? *Urgences* 2010, Chapitre 20, 147-156.
57. Directive 2006/86/CE de la Commission du 24 octobre 2006 portant application de la directive 2004/23/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les exigences de traçabilité, la notification des réactions et incidents indésirables graves, ainsi que certaines exigences techniques relatives à la codification, à la transformation, à la conservation, au stockage et à la distribution des tissus et cellules d'origine humaine.
58. Directive 2010/45/UE du Parlement européen et du Conseil du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.



59. Décret n° 2016-1606 du 25 novembre 2016 relatif à la déclaration des événements indésirables graves associés à des soins et aux structures régionales d'appui à la qualité des soins et à la sécurité des patients.
60. Arrêté du 20 février 2017 relatif aux critères de transmission à l'agence régionale de santé des signalements recueillis par les membres du réseau régional de vigilances et d'appui.

## Bilans biologiques et immunologiques réglementaires

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr GUILLOU Yves-Marie	Agence de la biomédecine	
Dr LUCAS-SAMUEL Sophie	Agence de la biomédecine	

## I. Qualification du donneur

Avant tout prélèvement d'organes sur une personne vivante ou décédée, les médecins s'assurent du respect des règles de sécurité sanitaire en vigueur. Ils procèdent à une sélection des donneurs potentiels. Cette sélection vise à écarter les personnes dont le don pourrait, soit comporter un risque pour leur propre santé (cas des donneurs vivants), soit comporter pour le receveur un risque supérieur à l'avantage escompté.

En complément de la sélection clinique du donneur, le médecin demande la réalisation d'analyses de biologie médicale, destinées à faire le diagnostic de certaines maladies infectieuses transmissibles. Le législateur a ainsi précisé un certain nombre de règles de sécurité sanitaire par la publication de décrets ou d'arrêtés ministériels, définissant la nature et les conditions de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche de certains marqueurs d'infection. Ces décrets implémentent également les directives européennes [1].

Ces maladies infectieuses peuvent être classées en deux catégories, celles pour lesquelles un diagnostic positif interdit la greffe, et celles pour lesquelles le médecin peut, dans l'intérêt du receveur, procéder à la greffe malgré la présence de certains marqueurs infectieux. Dans ce cas, le risque prévisible encouru par le receveur, en l'état des connaissances scientifiques, ne doit pas être hors de proportion avec le bénéfice escompté de la greffe. Les conditions de réalisation de ces greffes sont également précisées par différents décrets et arrêtés [2-7].

Ainsi, l'objectif de la réalisation de ces analyses est de prévenir la transmission de maladies infectieuses, d'interrompre le prélèvement en cas d'identification de maladies interdisant la greffe, ou de permettre au médecin de faire son analyse du bénéfice/risque pour son receveur.

Le législateur a toutefois prévu dans les situations d'urgence vitale, et en l'absence d'alternatives thérapeutiques, ou lorsque celles-ci deviennent inappropriées, que le médecin puisse déroger à l'interdiction de greffer, lorsque le diagnostic de certaines maladies infectieuses est positif (article R1211-22 et R1211-21). Ces conditions dérogatoires, avec les virus et les organes concernés, sont précisées par l'arrêté du 23 décembre 2010, modifié le 23 décembre 2015 et détaillés ci-après.

## A. Bilans sérologiques

### 1. Identification des marqueurs sérologiques (organes, tissus et cellules) - Modalités de réalisation et délais d'obtention des résultats

	Marqueurs recherchés pour la qualification biologique du don d'organes, de tissus et de cellules
VIH	Anticorps anti-VIH-1 et -2 et Ag p24 par un test combiné DGV VIH ou Ag p24 isolé pour les organes*
VHB	Antigène HBs Anticorps anti-HBc Anticorps anti-HBs si anticorps anti-HBc positif DGV VHB
VHC	Anticorps anti-VHC DGV VHC
HTLV	Anticorps anti-HTLV-I ou I/II
SYPHILIS	Diagnostic sérologique de la syphilis
EBV**	Anticorps anti-EBV
CMV**	Anticorps anti-CMV
TOXOPLASMOSE**	Diagnostic sérologique de la toxoplasmose

Recommandations portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules

\* Dans le cadre de la qualification biologique des dons d'organes, la recherche de l'Ag p24 doit être réalisée en l'absence du résultat DGV VIH en pré-greffe

\*\* Pour les organes et cellules

#### Source ANSM – Avril 2013

La recherche des infections transmissibles mentionnées ci-dessus doit être réalisée pour tout prélèvement d'organe.

### 2. Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses

L'arrêté du 22 juin 2011 précise les modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour les maladies infectieuses qui devront être recherchées grâce à plusieurs marqueurs biologiques :

- Pour le VIH1 et le VIH2, la recherche des anticorps anti-VIH1 et 2 et l'antigène p24 est réalisée avec un test combiné. Cette recherche est complétée par la détection de l'ARN du VIH1. Lorsque

le résultat de la recherche de l'ARN du VIH1 ne peut être obtenu dans des délais compatibles avec la greffe, le dépistage spécifique de l'Ag p24 isolé doit être effectué.

- Pour le VHB, la recherche de l'antigène HBs et des anticorps anti-HBc est réalisée. Lorsque le résultat des anticorps anti-HBc est positif, la recherche des anticorps anti-HBs est réalisée. Ces recherches sont complétées par la recherche de l'ADN du VHB.
- Pour le VHC, la recherche des anticorps anti-HVC est réalisée, complétée par la recherche de l'ARN du VHC.

La recherche de ces infections doit être réalisée par deux types de tests. La règle est de réaliser la recherche des marqueurs d'infection par les tests sérologiques et de les compléter par la réalisation des tests génomiques (recherches des génomes viraux ou DGV) en utilisant les techniques les plus sensibles du marché. L'interprétation de ces deux types de tests, complémentaires et non substituables, doit tenir compte des fenêtres sérologiques et virologiques (Cf. *Paragraphe 7. Cinétique des marqueurs – Fenêtres sérologiques et virologiques*).

Si toutefois le délai d'obtention des résultats des DGV est préjudiciable à la qualité des organes, ceux-ci peuvent être obtenus postérieurement au prélèvement. Ces conditions ont été précisées pour tenir compte des difficultés de mise en œuvre des DGV. En effet, au début de la mise sur le marché de ces tests, le délai de rendu d'un résultat par le laboratoire de biologie médicale pouvait être long et incompatible avec l'obtention du résultat en pré-greffe, notamment en dehors des heures ouvrées, compte tenu de la spécificité de cette technique. Mais ceci n'est plus le cas avec les nouveaux tests disponibles, ou en cours de marquage CE. Ainsi, le délai de réalisation est en moyenne de trois heures, à partir du moment où le laboratoire est en possession de l'échantillon. Dès lors, l'obtention des résultats des tests génomiques en pré-greffe doit être considéré comme la règle, surtout lorsqu'il n'existe pas d'autres marqueurs précoces d'infection (cas du VHC).

Concernant la recherche des marqueurs HTLV, Syphilis, CMV, EBV et Toxoplasmose, l'arrêté du 23 décembre 2010, modifié le 23 décembre 2015 pris en application des articles R1211-14, R1211-15, R1211-16, R1211-22, précise que ces analyses doivent être réalisées pour tous les prélèvements d'organes.

- Pour le HTLV, la recherche des anticorps anti-HTLV-1 ou anti-HTLV-1/2 est réalisée.
- Pour la syphilis, l'association d'un test tréponémique (TT) et d'un test non tréponémique (TNT) sans titrage, pourra être remplacée par un seul test tréponémique (TT) sur Ig totales avec une méthode reproductible et automatisable, de type immuno-enzymatique (ELISA ou apparentées), confirmé par un TNT quantitatif (VDRL) en cas de positivité du TT initial. Des algorithmes de diagnostic et de dépistage ont été proposés par l'UNCAM en collaboration avec le CNR-syphilis.
- Pour le CMV, la recherche se fait par la détection des anticorps IgG ou IgG et IgM anti CMV.
- Pour l'EBV, la recherche se fait par la détection des anticorps IgG anti-VCA ou des IgG anti EBV avec des trousse utilisant des mélanges d'antigènes du virus.
- Pour la toxoplasmose, la recherche se fait par la détection des anticorps IgG ou IgG et IgM anti Toxoplasmose.

### 3. Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses dans les cas de l'urgence vitale et dans les situations dérogatoires

Il existe un certain nombre de situations dans lesquelles la greffe peut être réalisée avec des greffons provenant de donneurs pour lesquels les résultats des tests sont positifs ou non disponibles. Le législateur a distingué celles où le pronostic vital est engagé et les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées (R1211-21), et celles où le pronostic vital est engagé avec une absence d'alternative thérapeutique (R 1211-22).

#### **Hépatite B**

Pour l'hépatite B, des dérogations permettant le recours à des donneurs présentant un risque infectieux existent depuis 1997 pour la greffe de cœur, de foie et de poumon dans les situations d'urgence vitale. Ce dispositif dérogatoire a été étendu en 2005 aux situations engageant le pronostic vital sans alternatives thérapeutiques appropriées, en ce qui concerne les greffes de rein, de cœur, de foie et de poumon. Ce dispositif, décrit dans des protocoles, et mis en œuvre pour une durée de cinq ans, était assujéti à certaines conditions d'appariement en fonction du statut viral du donneur et du receveur [8-10].

A l'issue de l'évaluation des résultats des greffes réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire, il a été possible d'individualiser trois situations distinctes de greffes dans l'objectif de maintenir une balance bénéfice/risque acceptable pour le receveur, au regard notamment des besoins d'organes et d'une relative stagnation de l'activité de prélèvement constatée ces dernières années (Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 et du 19 septembre 2011) :

- Les greffes d'organes **autres que le foie**, réalisées à partir de donneurs présentant un profil sérologique dit « *infection ancienne et guérie* » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif soit Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +).

**Elles ne s'inscrivent plus dans le cadre du dispositif dérogatoire** à l'interdiction de greffer et elles ne sont pas subordonnées à une condition de pronostic vital engagé. Elles peuvent être pratiquées chez tous les receveurs, si le risque prévisible encouru, en l'état actuel des connaissances scientifiques, n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté. Les conditions de réalisation de ces greffes sont précises et décrivent notamment les conditions d'informations, de consentement, de prise en charge et de suivi des receveurs (Arrêté du 19 septembre 2011, modifiée par l'arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 et l'arrêté du 19 septembre 2011).

- Les greffes d'organes, **y compris de foie**, réalisées à partir de donneurs présentant des anticorps anti-HBc isolés dit « *profil contact* » (Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs -) ainsi que les **greffes hépatiques** réalisées à partir de donneurs présentant un profil dit « *infection ancienne et guérie* » (Ag HBs -, Ac anti-HBc +, Ac anti-HBs +).

Ces greffes constituent une **dérogation à l'interdiction de greffer**. Elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées. Les conditions de réalisation de ces greffes sont précises et décrivent notamment les conditions

d'information, de consentement, de prise en charge et de suivi de ces patients (Arrêté du 19 septembre 2011 modifiée par l'arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 et l'arrêté du 19 septembre 2011). La réalisation d'une échantillothèque donneur – receveur ainsi que ses modalités pratiques de mise en œuvre sont également précisées dans cette annexe.

Ces deux situations de greffe (recours à des greffons présentant des marqueurs positifs vis-à-vis du VHB) doivent faire l'objet d'un suivi des marqueurs de l'infection par le VHB chez le receveur et, en cas de séroconversion chez ce dernier, d'une déclaration en biovigilance, ainsi que d'une prise en charge thérapeutique adaptée.

- Le recours à des donneurs présentant un profil dit « *portage aigu ou chronique* » (Ag HBs et/ou DGVHB positifs) reste possible dans le cadre de l'urgence vitale, en l'absence d'alternative thérapeutique, et uniquement pour les greffons vitaux (cœur, poumons et foie).

### **Hépatite C**

L'évaluation des résultats des greffes réalisées dans le cadre de ce dispositif dérogatoire, a montré qu'elles peuvent désormais être effectuées de façon pérenne, mais demeurent une dérogation à l'interdiction de greffer. Ainsi, elles ne peuvent être pratiquées que si le pronostic vital du patient est engagé et lorsque les alternatives thérapeutiques deviennent inappropriées, de sorte que l'attente d'un autre greffon que celui proposé dans ce contexte dérogatoire est préjudiciable à la survie du receveur [11].

Des greffes d'organes (y compris de foie) peuvent être réalisées à partir de donneurs présentant des anticorps anti-VHC positifs (Ac anti-VHC+), virémiques ou non, selon un encadrement strict qui définit les modalités d'appariement virologique donneur/receveur (arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C).

Quatre protocoles concernant les organes détaillent ces conditions d'appariement, selon le type de donneur (décédé ou vivant) et selon les résultats des tests DGV réalisés en complément de la sérologie VHC, en précisant la nécessité de ne proposer à la greffe hépatique que les foies avec un score Métavir strictement inférieur à F2 (score apprécié histologiquement ou par tout autre méthode validée non invasive, datant de moins de 6 mois). Ces textes définissent également les modalités d'information et de consentement des receveurs, le suivi et l'évaluation des résultats des greffes réalisées dans ces conditions, ainsi que les modalités de constitution d'une échantillothèque donneur à visée de biovigilance. Il y est rappelé également que la répartition et l'attribution des greffons dans le cadre de ces greffes dérogatoires ne doivent pas être en contradiction avec les principes et les règles communes de répartition et d'attribution des greffons. En effet, le cadre dérogatoire ne doit pas exclure de conserver sa place dans la liste nationale des malades en attente de greffe.

Le développement rapide de traitements efficaces pour guérir une infection virale à VHC, ainsi que la collecte de nouvelles données tirées de l'expérience nationale ou étrangère, pourront conduire à reconsidérer les conditions de réalisation de ce type de greffes. Cette évolution est conditionnée à la remise au ministre chargé de la santé d'un rapport, élaboré par l'ANSM au vu de la synthèse des résultats de ces greffes, transmis par l'Agence de la biomédecine. Ce rapport qui peut être remis à tout moment doit se fonder sur l'évaluation i) des greffes d'organes réalisées dans ce contexte, ii) des conséquences des traitements mis en œuvre pour

la guérison des receveurs atteints de l'hépatite C ayant reçu un greffon provenant de donneurs porteurs des marqueurs infectieux positifs pour le virus de l'hépatite C, iii) ainsi que des données de la littérature internationale relatives au recours à cette catégorie de donneurs.

En dernier lieu, et dans le cadre des recommandations actuelles, il est rappelé les points suivants :

- Les donneurs ayant une sérologie et/ou un DGV VHC positif sont récusés pour les prélèvements d'organes des donneurs issus de la catégorie 3 de la classification de Maastricht.
- L'exportation de greffons issus d'un donneur virémique n'est pas autorisée.

## **VIH**

Par dérogation, et pour les situations d'urgence vitale, le praticien greffeur peut, après en avoir informé le receveur potentiel ou, si celui-ci n'est pas en état de recevoir cette information, sa famille, accepter de greffer un cœur, un foie ou un poumon pour lequel la recherche des anticorps anti-VIH 1 et 2 et de l'antigène p24 (Ag p24) avec un test combiné est négative, mais pour lequel le résultat de la recherche de l'Ag p24 isolé ou de la PCR de l'ARN du VIH-1 n'a pu être obtenu en pré-greffe (Arrêté du 23 décembre 2010 abrogé par Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins).

## **HTLV-1**

Lorsque le pronostic vital est engagé, et en absence d'alternative thérapeutique, le médecin peut prendre la décision de réaliser une greffe de cœur, de foie ou de poumon provenant d'un donneur pour lequel les résultats des analyses permettant le diagnostic de l'infection par le virus HTLV-1 n'ont pu être exécutés, car celui-ci est importé d'un pays qui ne réalise pas ce diagnostic.

Dans les situations qui ne relèvent pas de l'urgence vitale, les organes importés doivent être accompagnés d'un échantillon permettant l'exécution des analyses pour la recherche des infections transmissibles demandées en France, lorsque celles-ci ne sont pas réalisées dans le pays où a été prélevé l'organe [12, 13].

### **4. Délai d'obtention des résultats des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses**

Le délai d'obtention des résultats des analyses par rapport à la réalisation de la greffe peut varier :

Les résultats de la recherche de l'infection par le VIH-1 et le VIH-2, le VHB, le VHC, le HTLV-1, le CMV et l'EBV doivent être obtenus avant le prélèvement, et le plus en amont possible dans la prise en charge du donneur, afin de faciliter notamment l'organisation des prélèvements multi-organes (Arrêté 23 décembre 2010 modifié par arrêté du 23 décembre 2015).

Toutefois, si l'attente des résultats se révèle délétère à la qualité de l'organe prélevé, ceux-ci peuvent être obtenus postérieurement au prélèvement. Dans ce cas, ils seront transmis à l'équipe de greffe avant la transplantation de l'organe.

La règle générale est de réaliser ces tests avant le prélèvement, et d'en communiquer les résultats au clinicien en charge du receveur, le plus en amont possible du prélèvement, afin que ce dernier puisse faire l'analyse



du bénéfice et du risque du prélèvement de l'organe pour son receveur (Cf. *Paragraphe 3. Modalités de réalisation des analyses de biologie médicale pour la recherche des maladies infectieuses dans les cas de l'urgence vitale et dans les situations dérogatoires*).

Ainsi, les prélèvements permettant la réalisation de ces tests doivent être anticipés et réalisés avant la démarche d'abord des proches, et la consultation du Registre National des Refus aux dons d'organes (RNR). En effet, comme mentionné dans l'arrêté 2016-1118 du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matières de prélèvements d'organes et de tissus, il est rappelé que « *le prélèvement d'organe se déroule selon un processus qui commence dès le recensement d'un donneur potentiel (...)* ».

Les résultats des tests de la recherche de l'infection par l'agent responsable de la toxoplasmose et celui responsable de la syphilis, peuvent être obtenus en différés, dans les heures ouvrables suivant le prélèvement, sans que l'absence de leur résultat ne fasse obstacle à la réalisation de la greffe. Dans cette situation, les résultats seront communiqués au clinicien en post greffe, pour la mise en place de traitements appropriés chez son receveur.

## **5. Cas particuliers des greffes réalisées en *mismatch* donneur/receveur pour certaines maladies infectieuses**

Lorsque la greffe est réalisée en condition de *mismatch* vis-à-vis de la toxoplasmose, de l'EBV et du CMV, l'attention du clinicien doit être attirée sur les points suivants :

### **Toxoplasmose**

Le risque existe surtout, mais pas uniquement, en greffe cardiaque si D+/R-, et en l'absence de prophylaxie.

L'infection peut se manifester *de novo* chez le receveur (myocardite, méningo-encéphalite, hépatite...) ou par la réactivation de localisations préexistantes (abcès cérébraux ou pulmonaire).

### **EBV**

Devant le risque élevé de PTLD « *Post-transplantation lymphoproliferative disorder* » lors d'une greffe D+/R-, et en l'absence de véritable traitement curatif à ce jour, seule la baisse ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur pourrait représenter une stratégie thérapeutique acceptable. Dès lors, il convient d'apprécier la balance bénéfice/risque avant la greffe, notamment dans les situations où le pronostic vital n'est pas en jeu. Concernant les greffes de tissus composites vascularisés, il est recommandé<sup>1</sup> d'éviter les situations de *mismatch* EBV D+/R-.

### **CMV**

C'est l'infection virale la plus fréquente en greffe rénale si D+/R-, notamment lorsqu'existent des facteurs de risque associés chez le receveur. L'infection peut parfois rester silencieuse sans manifestation

---

<sup>1</sup> *Le point sur le risque de transmission des Herpesviridae lors de greffes de tissus composites ou d'administrations de préparations cellulaires, à caractère non vital. Document ANSM 2014 disponible sur le site internet [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).*

clinique. La compliance des receveurs séronégatifs, lors des greffes en mismatch CMV, est primordiale à apprécier en pré-greffe, pour limiter le risque d'apparition de résistances. Par ailleurs, la toxicité des antiviraux est importante sur ce terrain. Enfin, les épisodes de virémies à CMV peuvent être associés à des manifestations de rejet des greffons. Cependant, la présence d'un mismatch CMV D+/R- ne semble pas être une situation à risque de morbi/mortalité aussi élevé que pour l'EBV, en raison notamment de l'efficacité des traitements antiviraux. Pour les greffes de tissus composites vascularisés, il est conseillé, au vu de la plus faible prévalence de la séroposivité dans la population générale et du moindre impact en termes d'attente sur liste, d'éviter les appariements D+/R-.

## 6. Cas particuliers des transferts passifs d'anticorps

Pour certaines infections dont la prévalence est importante dans la population générale (CMV, EBV notamment), mais également pour certaines infections pour lesquelles existe un vaccin (anticorps anti HBs), il convient de différencier la transmission passive d'anticorps, de la véritable infection, au risque d'entraîner un mauvais appariement donneur/receveur, ou une erreur dans la sélection du donneur. En effet, certains d'entre eux ont pu recevoir ces anticorps, à travers la transfusion de produits sanguins labiles (plasmas frais congelés, concentrés plaquettaires, médicaments dérivés du sang comme les immunoglobulines polyvalentes, albumine humaine, fibrinogène, fractions de coagulation), mais ne sont pas porteurs de ces marqueurs infectieux. Ce point concerne les anticorps anti HBs et anti HBc, ainsi que les sérologies CMV, toxoplasmose et EBV. De façon exceptionnelle, des épitopes de l'antigène HBs peuvent être transmis par le biais d'une vaccination anti VHB, et détectés par les tests diagnostiques [14].

Au regard de ce risque de mauvaise interprétation des résultats sérologiques, le clinicien en charge de la qualification du donneur devra rechercher un échantillon prélevé avant la transfusion des produits sanguins labiles.

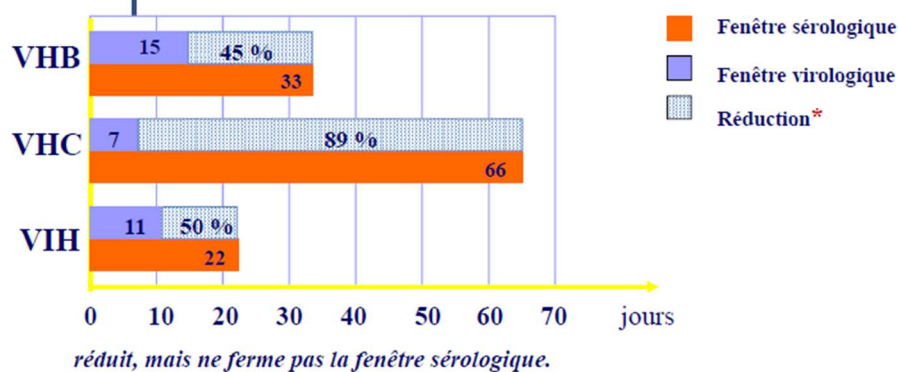
## 7. Cinétique des marqueurs - Fenêtres sérologiques et virologiques

L'utilisation, lorsqu'elles existent, de techniques de détection du génome viral (DGV) permet de réduire le délai de latence du diagnostic de quelques jours, et génère donc un haut niveau de sécurité virologique pour les donneurs à risque standard.

Il existe cependant des limites de détection, qu'on appelle "*fenêtre sérologique*" pour les anticorps et « *fenêtre virologique* » pour les génomes viraux. Ces délais, d'une durée de plusieurs jours, tendent à se raccourcir avec l'utilisation de nouveaux tests diagnostiques par les laboratoires d'analyse médicale.

A titre d'exemple, dans une étude menée par l'EFS, le tableau ci-dessous montre la contribution du DGV à la réduction de la fenêtre sérologique (*XVIIIème journée d'actualisation des connaissances en pratique professionnelle. Défis et progrès dans la prévention des maladies transmissibles par le sang – 5 Juin 2014 – A Assal – EFS*)

## Contribution du DGV à la fermeture de la fenêtre silencieuse



\* Dépend étroitement de la sensibilité des techniques utilisées

Ainsi le DGV permet de diminuer la fenêtre sérologique :

- pour le VIH de 50% (la fenêtre passe de 22 jours pour un test sérique à 11 jours),
- pour le VHC de 89% (la fenêtre sérologique passe de 66 jours à 7 jours),
- pour le VHB de 45% (la fenêtre sérologique passe de 33 jours à 15 jours).

Ces fenêtres doivent être prises en compte chez un certain nombre de donneurs, définis à risque viral non standard, compte tenu de :

- comportements à risque élevé :
  - Les toxicomanies actives IV ou intra nasales,
  - Les partenaires sexuels de personnes atteintes d'une infection virale à VHB, VHC, VIH, ou la connaissance de changement fréquent de partenaire sexuel,
  - Les sujets placés en détention,
  - ...
- situations cliniques particulières :
  - Donneurs présentant un virus variant qui ne sera pas détecté par les tests,
  - Etat physiologique entraînant un défaut de sensibilité des tests notamment en situation d'hémodilution.

L'interprétation des marqueurs sérologiques doit, en outre, être prudente dans certaines situations de sepsis, de dénutrition, ou d'immunosuppression thérapeutique (donneurs non répondeurs ou séro-négatifs).

Dans tous ces cas, le risque doit être pris en compte pour le VIH, le VHC ou le VHB, malgré des sérologies et des DGV négatifs. La règle du bénéfice/risque s'applique pour la qualification de ces donneurs et ce point doit être clairement mentionné dans la base Cristal.

## 8. Algorithmes sérologiques - *Recommandations ANSM - Avril 2013*

L'ANSM a rédigé en 2013, un document à l'attention des laboratoires de biologie médicale effectuant la qualification des donneurs d'organes, de tissus et de cellules.

*« Recommandations portant diffusion des algorithmes de validation biologique des tests de dépistage des maladies transmissibles applicables à la qualification biologique des organes, des tissus et des cellules »*

Ces algorithmes précisent l'interprétation générale des résultats (sérologies et/ou tests de détections génomiques viraux) rendus par le biologiste lors de la qualification des donneurs, et notamment les modalités des tests de contrôle, lorsqu'un résultat est douteux.

## 9. Contextes particuliers (donneurs étrangers, voyages, foyers épidémiques...)

Dans le cadre de la qualification du donneur, avant tout prélèvement d'organes sur une personne vivante ou décédée, les médecins qui procèdent à une sélection des donneurs potentiels doivent, en complément des règles de sécurité sanitaire détaillées ci-dessus, compléter cette sélection en tenant compte de l'histoire du patient, de ses déplacements, de ses lieux de résidence, de son environnement et de ses habitudes.

En effet, un certain nombre de microorganismes plus ou moins atypiques doivent être recherchés afin, comme pour les virus dits « conventionnels », soit d'interdire le prélèvement lorsque le diagnostic est positif et le risque trop important par rapport à la sécurité du receveur, soit de procéder à la greffe malgré la présence de certains marqueurs infectieux.

Informé du contexte et du résultat des recherches, le médecin en charge du receveur pourra adapter son suivi et sa prise en charge thérapeutique.

L'interrogatoire du donneur (vivant) ou de ses proches est alors fondamental dans la recherche pertinente de ces pathogènes, complété par un certain nombre de tests biologiques d'identification. Deux catégories d'agents transmissibles seront recherchées :

- ceux liés aux voyages/déplacements (Paludisme, Chagas, Chikungunya, Dengue, Rage, Zika, West Nile Virus...)
- ceux liés à un contexte particulier, géographique, environnemental, ou habitus (Fièvre Q, Hépatite E, Grippe, Bilharziose...).

Dans ces contextes, un ensemble de bilans spécifiques doit être réalisé, avec une conduite à tenir chez le donneur et les receveurs en cas de greffe. La recherche de ces infections peut être effectuée par les laboratoires de biologie médicale des hôpitaux, lorsqu'ils disposent des tests validés (marquage CE). Dans les autres cas, il peut être nécessaire de demander au CNR concerné de réaliser les tests de dépistage.

L'Agence de la biomédecine, en lien avec l'ANSM, l'EFS, l'ANSP, ainsi que des experts spécialisés (CNR, virologistes, parasitologues...) émettent régulièrement des recommandations sur les conditions de réalisation de ces tests de dépistage et sur l'actualisation des pays ou régions concernés. Ces recommandations sont diffusées aux professionnels et peuvent être consultées sur le portail professionnel de l'Agence de la biomédecine (SIPG) dans les « *alertes sanitaires* ». Leur actualisation est signalée lors de la connexion au portail.

Les cliniciens peuvent également consulter les sites de l'ECDC (*European Center for Disease Controls*) ou de l'US-CDC voir de l'OMS. Ils y trouveront des rapports « *Risk assessment* » précisant les risques que représentent ces virus lors de l'utilisation thérapeutique des produits issus du corps humain (SoHo : Substance of Human origin). Ces rapports sont principalement élaborés lors des épidémies, et des cartes mentionnant les pays concernés y sont régulièrement mises à jour.

La recherche d'autres marqueurs infectieux, non encore rendus obligatoires, devra être envisagée en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques sur l'impact d'une infection transmise via le greffon chez le receveur (HHV8, VHE...) ou du type de greffe (VZV pour les greffes pédiatriques...). Dans ces cas, une collaboration étroite entre le laboratoire de microbiologie partenaire et l'équipe médicale du donneur est indispensable.

## **10. Validité des sérologies et prise en compte de l'hémodilution**

L'hémodilution est la conséquence d'un apport massif de solutés et/ou de produits sanguins, notamment dans la réanimation du choc hémorragique ou chez le grand brûlé.

Elle peut conduire à deux risques préjudiciables chez les receveurs :

- Un risque de « faux négatif » lorsque le test ne détecte pas une infection, alors qu'elle existe. En effet, les échantillons de sang hémodilué ne peuvent détecter un faible taux d'anticorps.
- Un risque de « faux positif » lorsque le test détecte, à tort, un résultat positif alors que l'infection est absente (transfert passif d'anticorps à la suite de la transfusion de produits sanguins reçus par le donneur au cours de sa prise en charge thérapeutique pré-don : AC anti HBs, anti HBc, CMV, EBV, toxoplasmose) (Cf. *Paragraphe 6. Cas particuliers des transferts passifs d'anticorps*). Ceci risque d'entraîner des anomalies d'appariement, notamment pour le VHB et le CMV en pédiatrie.

Il est rappelé que 60% de l'immunoglobuline humaine se trouvent dans les tissus, et le recyclage dans la circulation se fait au bout de 48 heures. A l'issue de cette période, les anticorps du donneur seront à nouveau détectables. A l'inverse, les anticorps acquis passivement à la suite de transfusion persisteront plusieurs semaines. Il n'existe pas de recommandation concernant l'impact de l'hémodilution sur la détection des génomes viraux, mais son incidence sur les seuils de détection entraîne un risque de faux négatif, notamment chez les donneurs faiblement virémiques.

Ainsi, en situation d'hémodilution, il convient, au préalable de rechercher un échantillon prélevé avant le remplissage vasculaire et/ou la transfusion massive. En l'absence de ce prélèvement, et compte tenu des contraintes de temps pour le PMO, il est nécessaire de calculer le pourcentage d'hémodilution, afin de valider ou non les échantillons qui serviront à la qualification virologique du donneur. Celui-ci est effectué par le

médecin du donneur (réanimateur ou médecin coordinateur) puis est noté sur le bordereau d'envoi des tubes, afin que le biologiste en soit informé, pour l'interprétation et le rendu des résultats.

Afin de faciliter la prise en charge des dossiers donneurs en situation d'hémodilution, une fiche de calcul du pourcentage d'hémodilution associé à un logigramme d'aide à la décision ont été proposés par l'Agence de la biomédecine et validés par l'ANSM (Annexe 4 et logigramme - Document ABM / ANSM – Version 1.0 – 2017 – « *Le point sur la maîtrise de la phase pré-analytique des échantillons destinés à la qualification microbiologique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules* ») :

- En dessous de 50% d'hémodilution, l'échantillon est acceptable pour la qualification organes et tissus,
- Au-delà de 50% d'hémodilution, il convient de récuser le prélèvement pour les tissus (Arrêté du 4 Novembre 2014),
- Entre 50% et 100% d'hémodilution, l'échantillon est acceptable pour les organes. Cet état d'hémodilution doit être mentionné dans le dossier CRISTAL,
- Au-delà de 100% d'hémodilution, l'échantillon ne doit pas être adressé au laboratoire pour la recherche d'agents transmissibles, car la validité des résultats sérologiques ne peut être certifiée pour la qualification des organes.

#### Annexe 4 – Algorithme d'évaluation de la dilution du plasma/sérum du donneur polytransfusé ou ayant reçu des perfusions de colloïdes ou de cristalloïdes

Identification du donneur : \_\_\_\_\_

Date / heure de prélèvement de l'échantillon : \_\_\_\_\_

Poids du donneur mesuré à l'admission (à privilégier) : \_\_\_\_\_ kg

A défaut, poids idéal calculé selon la formule :  $X + [0,91 \times (\text{taille} - 152,4)]$  avec  $X=45,5$  pour les femmes et 50 pour les hommes.

Estimation du volume total de sang chez l'adulte = poids du donneur (kg) \_\_\_\_\_ x70 = mL (VS)

Estimation du volume total de sang chez l'enfant = poids du donneur (kg) \_\_\_\_\_ x80 = mL (VS)

<b>Cristalloïdes <sup>1</sup></b>			
<i>NB : ne prendre en considération que les volumes liés au remplissage et non pas les volumes liés à la réanimation de base</i>			
Délai avant échantillonnage <sup>2</sup>	Volume injecté	Pourcentage retenu	Volume conservé
> 2 h		0	
De 1 à 2 h	(mL)	50	
< 1h	(mL)	75	
<b>Total de cristalloïdes pris en compte</b>			<b>mL (A)</b>

<b>Sang (CGR, sang total, plasma, plaquettes)</b>			
Délai avant échantillonnage <sup>2</sup>	Volume injecté <sup>3</sup>	Pourcentage retenu	Volume conservé
> 48 h		0	
De 0 à 48 h	(mL)	100	<b>mL (B)</b>

<b>Colloïdes <sup>1</sup></b>			
Délai avant échantillonnage <sup>2</sup>	Volume injecté	Pourcentage retenu	Volume concerné
> 24h		0	
De 6 h à 24 h	(mL)	50	
De 0 à 6 h	(mL)	100	
<b>Total des colloïdes pris en compte</b>			<b>mL (C)</b>

Pour rappel, il est indispensable de rechercher en priorité un échantillon pré-transfusionnel ou pré-remplissage dès lors qu'une dilution est calculée.

En l'absence d'un tel échantillon, pour déterminer l'acceptabilité de l'échantillon post-transfusionnel ou post-remplissage pour son utilisation lors de la recherche des marqueurs biologiques de certaines maladies infectieuses transmissibles d'un donneur, calculer :

$$\frac{(A+B+C)}{VS} \times 100$$

- Si > 100% : L'échantillon doit être récusé
- Si > 50% mais < 100% : L'échantillon doit être récusé pour les donneurs de tissus ou cellules mais il peut être accepté pour les donneurs d'organes en l'absence d'un échantillon pré-transfusionnel exploitable
- Si < 50% : L'échantillon est acceptable en l'absence d'un échantillon pré-transfusionnel exploitable.

<sup>1</sup>: Cristalloïdes : NaCl, Isofundine, Ringer lactate, solute alcalinisant (perfusion à base de bicarbonate), ...

Colloïdes : HES ou hydroxyéthylamidon, albumine 4%, 5%, 20% ou 25%, gélatines fluides (Gelofusine, Gelaspan, Plasmion), destrans (Destrans 40 ou 60, Rhéomacrodex 10%, Plasmacair 3,5%, Hémodex 6%, ...

A noter : les apports de solutés glucosés 5% ou 10% ne doivent pas être pris en considération.

<sup>2</sup>: Délai avant la prise d'échantillon ou l'arrêt circulatoire selon l'évènement survenant en premier

<sup>3</sup>: Estimation des volumes selon les machines et DMU utilisés (ces volumes pourront être précisés auprès de l'établissement français du sang) :

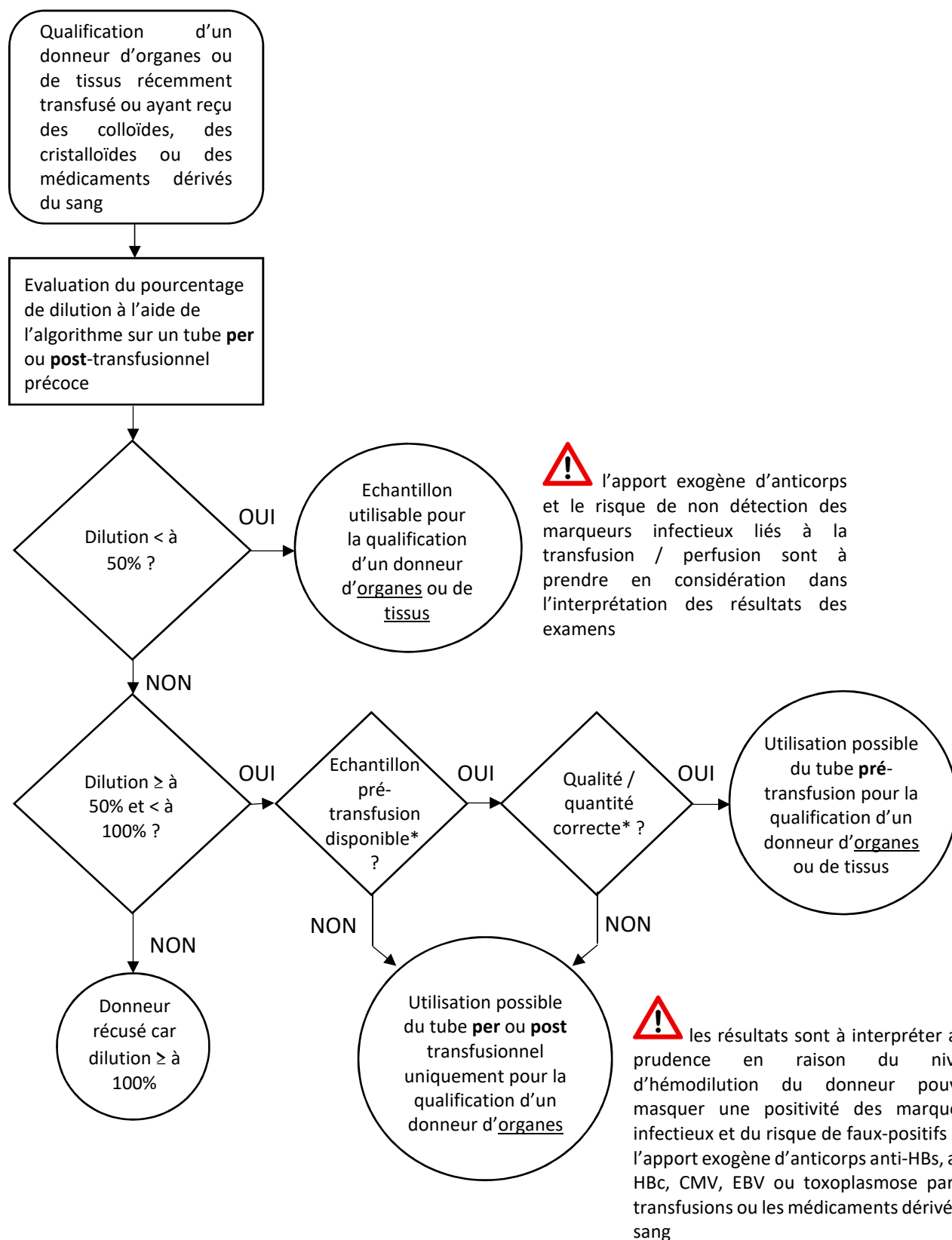
Hématies : Les CGR (Concentrés de Globules Rouges) ont un volume moyen de l'ordre de 290mL

Plaquettes : Les CPA (Concentrés Plaquettaires d'Aphérèse) ont un volume moyen de 350mL

Les MCP (Mélanges de Concentrés Plaquettaires) ont un volume moyen de 335mL

Plasma : Les PFC (Plasmas Frais Congelés) ont un volume moyen de 265mL





\* : échantillon pré-transfusion / perfusion conservé selon les recommandations du LBM et datant de moins de 10 jours

## 11. Quantité insuffisante du prélèvement

Dans ce cas, qui doit rester exceptionnel, il convient de privilégier VIH, HTLV-1, VHB, VHC et syphilis, en considérant comme positives les sérologies CMV, EBV et Toxoplasmose.

### B. Bilans immunologiques

#### 1. Groupage sanguin ABO et groupe RhD

Le principe de compatibilité iso groupe ABO s'applique en greffe d'organes, avec une procédure de contrôle ultime ABO donneur/receveur obligatoire au bloc opératoire, avant la greffe. Pour permettre ce contrôle, le greffon doit toujours être accompagné d'un échantillon sanguin, étiqueté au n° CRISTAL du donneur.

Dans certaines conditions spécifiques de répartition, un greffon compatible ABO peut être attribué à un receveur.

Il n'est pas tenu compte du groupe RhD en transplantation d'organe, à l'inverse de la transfusion globulaire.

Chez les donneurs vivants, des greffes ABO incompatibles sont possibles, moyennant une désimmunisation pré greffe, portant sur la réduction du titre des isoagglutinines. Dans ce cadre, l'identification de l'antigène A2, plus faiblement exprimé que les antigènes A1 et B à la surface des globules rouges et des tissus, doit être prise en compte.

En cas de double population, l'EFS n'est pas toujours en mesure d'authentifier le groupe sanguin du donneur. Dans ce contexte, il peut être utile de rechercher auprès de l'EFS, des proches ou du médecin traitant, une carte de groupe antérieure.

#### 2. Typage des antigènes d'histocompatibilité (*human leukocyte antigen* – HLA)

Ce sont les antigènes des leucocytes humains qui constituent le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Leur importance est majeure en greffe d'organe, et la probabilité de survie du greffon est conditionnée par le nombre d'incompatibilité entre donneur et receveur.

Le typage HLA n'est pas influencé par l'hémodilution. Il est réalisé avant le prélèvement, par un laboratoire d'histocompatibilité, sur sang total ou éventuellement sur un ganglion inguinal ou la rate. Le moment de l'envoi est variable selon l'établissement préleveur, mais un délai d'au moins 3 heures est nécessaire pour obtenir un résultat.

On distingue :

CMH de classe I (HLA-A, HLA-B, HLA-C)

CMH de classe II (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR)

1ère intention : typage HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 et -DPB1 (équivalent sérologique si disponible) en vue de la réalisation du XM virtuel.

2ème intention : typage HLA -DPA1, -DQA1, -DRB3, -DRB4, -DRBB5 +/- typages alléliques en rétrospectif à la demande (en cas d'immunisation spécifique d'allèle du receveur).

### **3. Cross match lymphocytaire (Lymphocytes du donneur à partir de la rate et des ganglions, et sérum du receveur)**

Ce cross match permet de vérifier l'absence de réactivité des sérums du receveur contre les cellules du donneur (isolées de la rate et des ganglions du donneur en fin de prélèvement). Trois techniques sont disponibles, classées par sensibilité croissante : microlymphocytotoxicité (LCT) classique, LCT sensibilisée par anti-globuline humaine et cytométrie en flux. Le résultat du cross match est obtenu en moyenne 3 à 4 heures après l'arrivée des échantillons de rate et de ganglions au laboratoire HLA. Il retarde d'autant l'attribution finale des organes rénaux, voire thoraciques dans certains cas d'immunisation anti-HLA.

Des réactions faussement positives peuvent être observées en cross-match dans le cadre de traitements anti lymphocytaires.

Le cross match est indispensable pour le rein et le pancréas, il est réalisé à posteriori pour le cœur, le poumon et le foie.

### **4. Le cross match virtuel**

La réalisation d'un cross match virtuel pré-greffe par le Laboratoire HLA a pour but de prédire le résultat du cross match en LCT, en fonction de la présence ou non d'anticorps anti HLA, détectés par technique sensible (du type *Luminex\**) et dirigés contre le greffon proposé. Ce cross-match est réalisé entre les antigènes HLA annoncés du donneur et l'immunisation éventuelle connue à ce jour du receveur. L'interprétation est faite en l'absence de contrôle local du typage HLA du donneur, et sans la connaissance du profil des anticorps du sérum, le jour de la greffe.

Le cross-match virtuel présente un certain nombre d'avantages :

- Il permet le transfert du greffon en même temps que celui du matériel en cas de propositions HAP (programme antigènes permis) en greffe rénale,
- Il permet aux équipes de greffe thoracique d'accepter un greffon pour un patient immunisé, de partir prélever et de greffer, sans attendre le résultat du cross match, afin de ne pas compromettre le résultat de la greffe par un temps d'ischémie froide prolongé,
- Il permet de débiter la greffe rénale sans attendre le cross match dans des situations où le délai d'ischémie froide est très critique, comme les programmes DDAC Maastricht 2 et 3, la greffe combinée pancréas-rein ou le donneur âgé.

Cependant le cross-match virtuel présente le risque de ne pas prendre en compte une immunisation récente, ou une hausse récente d'une immunisation déjà connue depuis le dernier sérum antérieur étudié, en technique sensible au laboratoire. Il donc doit être accompagné de la connaissance des évènements immunisants auxquels le receveur a été exposé depuis ce dernier sérum.

## 5. Autres techniques - Identification des antigènes permis

Tous les antigènes acceptables sont listés dans le dossier. Ce sont les antigènes contre lesquels le patient n'a jamais développé d'anticorps.

## II. Qualification fonctionnelle des greffons - Evaluation des organes

La validation des organes repose essentiellement sur leur qualité fonctionnelle, évaluée entre autres, à partir de critères biologiques.

Cependant, l'interprétation de ces critères, avec à terme, l'acceptation d'un greffon, peut varier d'une équipe de greffe à l'autre, compte tenu de caractéristiques particulières de leur receveur.

Outre la réalisation de bilans de routine (numération formule sanguine, ionogramme, hémostase...), la DPGOT a listé un certain nombre d'examen biologiques systématiques, spécifiques à chaque organe, qu'il convient de réaliser à intervalle régulier, notamment en regard de l'heure de validation du dossier CRISTAL. Cette liste n'est pas limitative, et, dans un contexte particulier, clinique ou d'imagerie, des compléments d'informations biologiques peuvent être demandés au cas par cas (électrophorèse des protéines, myélogramme, complément d'hémostase, biomarqueurs...).

En outre, il convient toujours de rechercher chez le donneur les résultats de bilans biologiques antérieurs, communiqués par les proches, le médecin traitant, ou réalisés à l'occasion d'hospitalisations antérieures.

Organe	Examens minimaux	Précisions
Foie	ASAT – ALAT – Gamma GT Bilirubine – Phosphatases alcalines – TP – Natrémie – Plaquettes – Hématocrite – Lactates	- Bilan du jour d'entrée dans l'établissement de santé - Bilan du jour de diagnostic de ME - Bilan de moins de 8 heures à la qualification des organes
Cœur	Troponine obligatoire – 99 <sup>ème</sup> percentile	
	Gazométrie : Une à 40% et une à 100% différente de l'épreuve d'hypercapnie	GDS quotidiens et à la demande GDS ≤ 3 heures en 100% à la proposition greffon
Rein	Ionogramme sanguin - Urée - Créatinémie Protidémie - Protéinurie	- Bilan du jour d'entrée dans l'établissement hospitalier - Bilan du jour de diagnostic de ME - Bilan de moins de 8 heures à la qualification des organes
Pancréas	Glycémie - Lipase - Natrémie	
Intestin	Natrémie	

## Références - Textes réglementaires

1. Directive 2010/53/CE du parlement européen et du Conseil du 7 Juillet 2010 exige un dépistage portant sur le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C.
2. Directive 2010/45/CE du 7 juillet 2010 relatives aux normes de qualité et de sécurité destinées à la transplantation.
3. Décret n° 2005-1618 du 21 décembre 2005 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain.
4. Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins.
5. Arrêté du 4 novembre 2014 relatif au dépistage des maladies infectieuses lors des prélèvements à des fins thérapeutiques autologues prévu à l'article R1211-22-1 du CSP et modifiant l'arrêté du 14 mai 2010 fixant le contenu des informations permettant d'utiliser des éléments et produits du corps humain à des fins thérapeutiques.
6. Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements.
7. Décret n°2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain.
8. Arrêté du 23 décembre 2010 relatif aux protocoles prévues à [l'article R. 1211-21 du code de la santé publique](#) pour la mise en œuvre de la dérogation permettant l'utilisation d'organes ou de cellules de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B et du virus de l'hépatite C.
9. Arrêté du 13 février 2012 pris en application de l'article R. 1211-21 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C (abrogé par l'arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C).
10. Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique et l'arrêté du 19 septembre 2011 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite B.
11. Décret n° 2015-1747 du 23 décembre 2015 relatif au recours dérogatoire à la greffe en cas de marqueurs infectieux de l'hépatite C chez le donneur, abrogeant l'article 2 du décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010.
12. Arrêté du 23 décembre 2010 modifiant l'arrêté du 16 décembre 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement, au transport, à la transformation, y compris la conservation, des cellules souches hématopoïétiques issues du corps humain et des cellules mononuclées sanguines utilisées à des fins thérapeutiques.
13. Directive 2012/25/CE du 9 octobre 2012 établissant des procédures d'information pour l'échange, entre états membres, d'organes humains destinés à la transplantation.
14. Le point sur la maîtrise de la phase pré-analytique des échantillons destinés à la qualification microbiologique des donneurs d'organes, de tissus ou de cellules. Agence de la Biomédecine – ANSM. Version 1.0 – 2017.

## Contre-indications formelles des donneurs d'organes et de tissus en mort encéphalique

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr MECKERT Francine	Agence de la biomédecine	
Dr LAMOTTE Christian	Agence de la biomédecine	

# I. Introduction

L'évaluation du donneur et des organes a pour objectif d'éviter la transmission d'une maladie au receveur ou d'en évaluer le risque

En France un certain nombre de situations ont été évaluées comme des CI que ce soit dans le cadre de la réglementation de situations médicales répertoriées dans le dossier CRISTAL donneur ou des recommandations d'experts (Recos cancers). Les contre indications au prélèvement d'organes peuvent être d'ordre réglementaire et/ou médical.

Les connaissances ont évolué et il est parfois difficile d'avoir un cadre trop contraignant dans un contexte de bénéfice risque et de situations parfois d'urgence vitale.

Un recueil le plus précis possible des données médicales du donneur : antécédents médicaux chirurgicaux, voyages, cadre de vie, conduites à risque, antécédents familiaux est indispensable pour l'évaluation du risque.

Dans le cadre européen une classification élaborée dans le cadre de Alliance O décrit des niveaux de risques (Risk Level =RL) liés au donneur.

- Donneur à Risque standard RL5
- Donneur à risque non standard non évaluable RL4
- Donneur à risque non standard avec évaluation possible du risque RL3
- Donneur à risque non standard avec risque augmenté mais acceptable RL2
- Donneur à risque non standard avec risque inacceptable RL1

*L'objet de ces recommandations est de décrire les situations à risque inacceptables au regard des pratiques et de la réglementation en France.*

## II. Les contre-indications absolues réglementaires

### 1. L'absence d'identité du donneur

L'interrogation du registre national du refus (RNR) est obligatoire avant la réalisation de tout prélèvement d'organes et/ou de tissus. L'absence d'identité ne permettant pas cette interrogation est donc une contre-indication à tout prélèvement.

## 2. Les règles de sécurité sanitaires et les risques de transmission d'infection inacceptables

### ➤ Sont des CIA réglementaires : risques de transmission d'infections inacceptables :

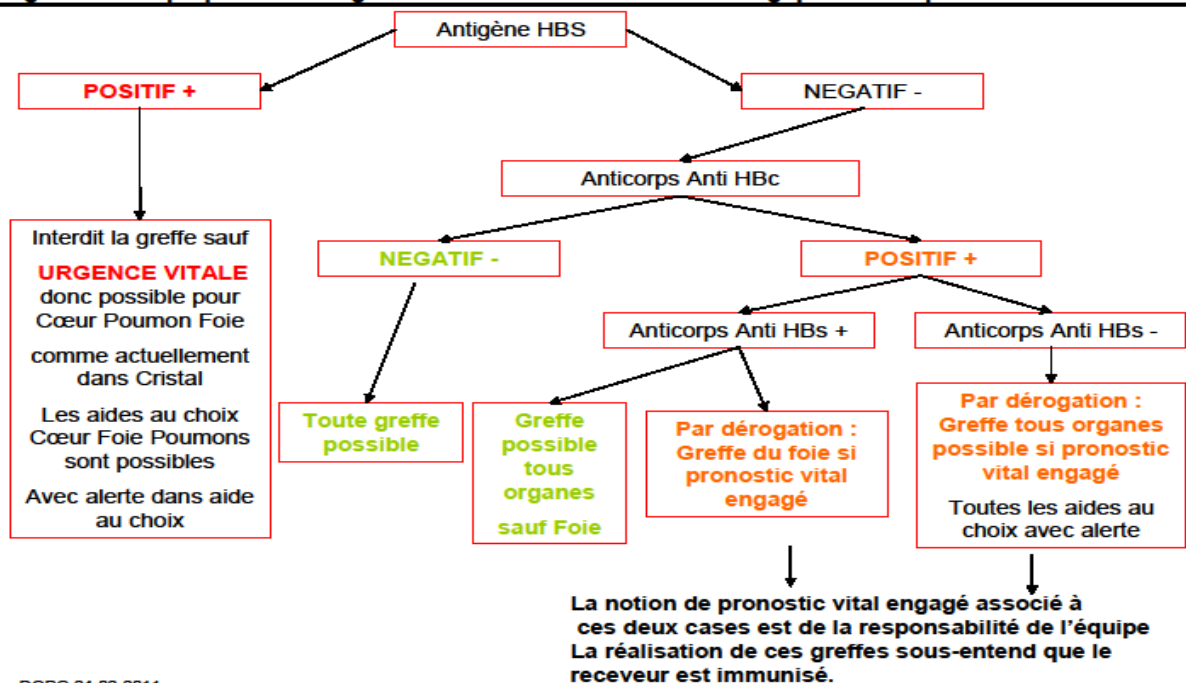
- Rage (absence de traitement possible chez le receveur)
- VIH positif Arrêté du 23 décembre 2010
- HTLV positif Arrêté du 23 décembre 2010
- Tuberculose évolutive
- Infections Septicémie ou infection non contrôlée (bactérienne virale, fongique parasitaire, Maladie de Chagas active)
- Tableau d'encéphalite d'origine virale ou fébrile d'origine incertaine ou méningoencéphalite d'origine inconnue
- Risque de transmission de maladie à prions :
  - Maladie neurologique ou démence évoquant une encéphalopathie spongiforme
  - Antécédents familiaux de maladie de Creutzfeld Jacob
  - Traitement par hormone hypophysaire d'origine humaine

### ➤ Les protocoles dérogatoires

Les protocoles dérogatoires permettent dans certaines situations des greffes pour des receveurs spécifiques

- Hépatite B selon l'arrêté du 5 juillet 2013

#### Algorithme de proposition des greffons en fonction des tests sérologiques de l'hépatite B chez un donneur



- Hépatite C selon l'arrêté du 23 décembre 2015



### III. Le risque de transmission de pathologies néoplasiques

#### 1. CAT vis-à-vis du don d'organes

La question est de savoir, dans un contexte d'augmentation du nombre de patients en attente de greffe, quel est le risque de transmission lié à la maladie néoplasique du donneur.

Il s'agit de se demander si, pour certaines tumeurs, certains greffons ne pourraient être utilisés sans risque réel pour le receveur.

La revue des différents registres internationaux montre que, sous réserve d'une sélection soigneuse, ce risque reste faible avec approximativement 0,05% de receveurs d'organes ayant développé un cancer transmis par le donneur.

L'UNOS adopte une classification du risque de maladie néoplasique basée sur la probabilité de guérison de la maladie à 5 ans :

- Faible risque de transmission si la probabilité de guérison est supérieure à 99%
- Risque intermédiaire de transmission si la probabilité de guérison est comprise entre 90 et 99%
- Haut risque de transmission si la probabilité de guérison est inférieure à 90%

Le comité européen pour la transplantation d'organes dans le « Guide to the quality and safety of Organs for Transplantation » se base également sur le risque de transmission pour définir l'acceptabilité ou non d'un donneur.

- Risque minimal (inf à 0,1%) : donneurs acceptables pour tout organe et tout receveur
- Risque bas et intermédiaire (0,1 à 10%) : donneurs acceptables, justifié par la santé du receveur ou la gravité de son état clinique sur la base d'une analyse de risque
- Risque haut (sup 10%) : l'acceptation peut être discutée dans des cas exceptionnels de procédure de sauvetage, en l'absence de toute autre option thérapeutique, au cas par cas après évaluation prudente et raisonnable des risques et consentement éclairé du receveur
- Risque inacceptable : maladies malignes actives et/ou cancer métastatique

En France les recommandations rédigées initialement en lien avec les oncologues sont en cours de révision par les sociétés savantes de chaque « appareil ».

Ces recommandations proposent d'exclure systématiquement de la procédure de don tous les donneurs ayant des antécédents de cancer (hors tumeurs primitives du SNC) avec une proportion de survie inférieure à 10% et/ou un potentiel d'évolution tardif et ceci quel que soit le recul par rapport au diagnostic initial.

#### Liste des cancers exclus systématiquement (révision novembre 2017)

- Cancers initialement métastatiques
- Cancer de l'œsophage
- Cancer du pancréas
- Cancer du foie

- Mélanome malin (hors in situ)
- Cancer anaplasique de la thyroïde
- Lymphomes malins non hodgkiniens
- Leucémies chroniques
- Myélodysplasies
- Syndromes myelo prolifératifs
- Myélome

**A l'inverse, il est admis d'accepter sans aucune restriction d'organes et sans recul nécessaire, sous réserve de s'appuyer sur un document histologique précis :**

- Les cancers in situ (restriction pour la vessie car il existe un risque de sous-estimation du stade)
- Les carcinomes cutanés baso et spino cellulaires

En dehors de ces 2 extrêmes de donneurs exclus systématiquement ou acceptés sans condition, la décision sera prise au cas par cas en s'appuyant sur :

- Le type histologique précis et l'extension initiale
- Le traitement
- Le suivi oncologique, la date et le compte rendu de la dernière consultation
- L'obtention d'une rémission complète
- Le recul et la durée de la rémission

Il est donc indispensable que la coordination hospitalière des prélèvements cherche à obtenir au plus tôt l'ensemble des données du dossier médical d'un donneur potentiel afin de pouvoir se prononcer sur la poursuite ou l'arrêt d'une procédure au regard des recommandations des sociétés savantes et éventuellement en lien avec l'oncologue en charge du patient.

#### Cas des tumeurs primitives du SNC

Les tumeurs primitives du SNC représentent 3 à 4% des causes de décès de donneurs de mort encéphalique. Les tumeurs primitives du système nerveux central (TPSNC) sont diverses et complexes. Elles regroupent des tumeurs bénignes, à malignité incertaine, et des tumeurs malignes.

Certaines de ces tumeurs sont parfois très agressives. Mais pour la plupart d'entre elles, le pouvoir métastatique est peu élevé. Outre la présence de la barrière hémato-méningée, il existe de multiples mécanismes pour expliquer cette faible propension à la dissémination dont l'absence de vaisseaux lymphatiques dans le système nerveux central, la densité importante du tissu conjonctif péri-vasculaire, et l'absence de communication entre l'espace péri-vasculaire et le liquide extra-cérébral.

Les facteurs de risque de transmettre des cellules clonogéniques varient avec :

- Le potentiel histologique de la tumeur initiale à métastaser.
- L'apparition éventuelle de nouvelles mutations qui rendent les tumeurs plus agressives et potentiellement plus mobiles.
- La présence d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique.
- L'antécédent de craniotomie qui favoriserait la dissémination par voie hématogène.
- L'utilisation d'une auto-transfusion per-opératoire (Cells saver).
- Le placement d'une dérivation ventriculo-péritonéale ou ventriculo-atriale.

- La durée de la maladie neuro-oncologique.
- Un traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie (en particulier brachythérapie).

L'incidence des métastases extra-crâniennes de tumeurs cérébrales varie dans la littérature entre 0% et 5% en fonction du type tumoral. Des séries autopsiques rapportent une incidence de 0,5% pour les astrocytomes de haut grade, et de plus de 5% pour les médulloblastomes de l'enfant. Les sites des métastases des tumeurs gliales sont pleuro-pulmonaires, lymphatiques, squelettiques et plus rarement cardiaques. Les métastases des médulloblastomes touchent préférentiellement, par ordre de fréquence, le squelette (pelvis, fémur et vertèbre), le foie, les poumons et le pancréas.

A la demande de l'Agence de la biomédecine, l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française en association avec le club de Neuro-Oncologie de la Société Française de Neurochirurgie, a rédigé des recommandations pour les donneurs atteints de tumeurs cérébrales.

En s'appuyant sur les résultats des registres de patients transplantés, ces sociétés établissent un état des lieux incluant une revue de la littérature selon chaque type de tumeur, et formulent une recommandation quant à la possibilité ou non d'envisager le prélèvement.

### Recommandations l'ANOCEF et du CNO-SFNC pour les dons d'organes de patients porteurs de tumeurs cérébrales

Contreindication absolue aux dons	Contreindications relatives	Pas de contreindication aux dons
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métastases cérébrales,</li> <li>• Glioblastomes (IV),</li> <li>• Astrocytomes anaplasiques (III),</li> <li>• Oligodendrogliomes anaplasiques (III),</li> <li>• Oligoastrocytomes anaplasiques (III)</li> <li>• Gliomes Tronc Cérébral avec prise de contraste</li> <li>• Gangliogliome anaplasique</li> <li>• Ependymomes de grade III.</li> <li>• Tumeurs neuroépithéliales primitives centrales (PNET),</li> <li>• Lymphomes primitifs ou secondaires du SNC,</li> <li>• Médulloblastomes (sauf si première rémission complète depuis plus de 10 ans),</li> <li>• Tumeurs germinales, (sauf si première rémission complète depuis plus de 10 ans)</li> <li>• Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques,</li> <li>• Méningiomes de grade III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astrocytomes pilocytiques (grade I) avec résidu non évolutif depuis au moins 5 ans</li> <li>• Gliomes de grade II et III (selon facteurs de risque ci-dessus): <ul style="list-style-type: none"> <li>* Oligodendrogliomes de grade II,</li> <li>* Oligoastrocytomes de grade II,</li> <li>* Gliomes du tronc cérébral sans prise de contraste</li> <li>* Gliomatose cérébrale</li> </ul> </li> <li>• Ependymome de grade II</li> <li>• Carcinome des plexus choroïde</li> <li>• Méningiomes anaplasiques, papillaires, rhabdoïdes</li> <li>• Méningiome de grade II (atypique) à voir au cas par cas</li> <li>• Hémangiopéricytomes.</li> <li>• Tumeur du parenchyme pinéal de différenciation intermédiaire</li> <li>• Tumeurs papillaires de la région pinéale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astrocytome pilocytique (Grade I) complètement réséqué en rémission depuis plus de 10 ans</li> <li>• Ependymome myxopapillaire (Grade I) complètement réséqué en rémission depuis plus de 10 ans</li> <li>• Méningiomes Grade I opérés ou surveillés,</li> <li>• Neurinomes,</li> <li>• Neurofibromes,</li> <li>• Schwannomes,</li> <li>• Adénomes hypophysaires,</li> <li>• Craniopharyngiomes,</li> <li>• Hémangioblastomes (sauf pour greffe rénale si mutation VHL)</li> </ul>

### 3. CAT vis-à-vis du don de tissu

L'annexe II de l'arrêté du 4 novembre 2014 définit les contre-indications au don de tissus en France vis-à-vis des maladies malignes

- Présence ou antécédents de maladie maligne, à l'exception du carcinome baso cellulaire primitif, du carcinome in situ du col utérin et de certaines tumeurs primitives du SNC qui doivent être évaluées à la lumière des connaissances scientifiques.
- Les donneurs porteurs de maladies malignes peuvent faire l'objet d'une évaluation et être retenus pour un don de cornées, à l'exception de ceux atteints d'un cancer atteignant l'œil et d'une hémopathie maligne.

Le Guide to the quality and safety of Tissues and cells" édité par le Conseil de l'Europe (2018).

- Les ATCD de cancers et à fortiori un cancer actif, sont des contre-indications absolues au prélèvement de tissus autres que la cornée, **exceptés** les cancers baso cellulaires cutanés guéris, les carcinomes in situ guéris et les tumeurs primitives du SNC de grade I et II de la classification de la World Health Organisation.

Grading histologique (en 4 grades) des Tumeurs Primitives du SNC selon la classification de l'OMS, d'après Louis et al.

	I	II	III	IV
<b>Astrocytic tumours</b>				
Subependymal giant cell astrocytoma	*			
Pilocytic astrocytoma	*			
Piloxyoid astrocytoma		*		
Diffuse astrocytoma		*		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		*		
Anaplastic astrocytoma			*	
Glioblastoma				*
Giant cell glioblastoma				*
Gliosarcoma				*
<b>Oligodendroglial tumours</b>				
Oligodendroglioma		*		
Anaplastic oligodendroglioma			*	
<b>Oligoastrocytic tumours</b>				
Oligoastrocytoma		*		
Anaplastic oligoastrocytoma			*	
<b>Ependymal tumours</b>				
Subependymoma	*			
Myxopapillary ependymoma	*			
Ependymoma		*		
Anaplastic ependymoma			*	
<b>Choroid plexus tumours</b>				
Choroid plexus papilloma	*			
Atypical choroid plexus papilloma		*		
Choroid plexus carcinoma			*	
<b>Other neuroepithelial tumours</b>				
Angiocentric glioma	*			
Chordoid glioma of the third ventricle		*		
<b>Neuronal and mixed neuronal-gliial tumours</b>				
Gangliocytoma	*			
Ganglioglioma	*			
Anaplastic ganglioglioma			*	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	*			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	*			

	I	II	III	IV
Central neurocytoma		*		
Extraventricular neurocytoma		*		
Cerebellar liponeurocytoma		*		
Paraganglioma of the spinal cord	*			
Papillary glioneuronal tumour	*			
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	*			
<b>Pineal tumours</b>				
Pineocytoma	*			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		*	*	
Pineoblastoma				*
Papillary tumour of the pineal region		*	*	
<b>Embryonal tumours</b>				
Medulloblastoma				*
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				*
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				*
<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>				
Schwannoma	*			
Neurofibroma	*			
Perineurioma	*	*	*	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		*	*	*
<b>Meningeal tumours</b>				
Meningioma	*			
Atypical meningioma		*		
Anaplastic / malignant meningioma			*	
Haemangiopericytoma		*		
Anaplastic haemangiopericytoma			*	
Haemangioblastoma	*			
<b>Tumours of the sellar region</b>				
Craniopharyngioma	*			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	*			
Pituicytoma	*			
Spindle cell oncocyoma of the adenohypophysis	*			

- En ce qui concerne le don de cornées, seuls les ATCD d'hémopathies malignes, de rétinoblastome ou de tumeur maligne du segment antérieur de l'œil sont des contre-indications absolues au prélèvement

## **IV. Les risques liés aux donneurs porteurs de maladies rares**

### **1. Contexte**

L'enjeu dans ce cadre est de limiter le nombre de prélèvements non aboutis par manque de connaissance face à une pathologie, tout en gardant un niveau de risque acceptable au regard du bénéfice attendu.

La décision de qualifier ou non un donneur porteur d'une maladie rare est difficile à prendre en temps réel en régulation.

Afin de pouvoir se prononcer sur la qualification d'un tel donneur, mais également sur la possibilité de greffe de chaque organe ou tissus, il est nécessaire d'avoir un maximum de renseignements sur la maladie affectant le donneur et de s'appuyer chaque fois que possible sur les recommandations européennes et/ou les aides à la décision existantes et/ou des avis d'expert.

Plusieurs éléments sont à prendre en compte pour évaluer au mieux les risques liés à la pathologie.

- L'histoire de la maladie, son type (par exemple type de la sclérodermie, atteinte homozygote ou hétérozygote dans le cadre de maladie génétique...), les comptes rendus de suivi des spécialistes et les derniers bilans réalisés. Ces éléments sont parfois difficiles à obtenir et il est rappelé aux coordinations hospitalières de prélèvement d'anticiper autant que possible dès la connaissance d'un donneur potentiel porteur de maladie rare.
- Les risques d'atteintes organiques ou tissulaires liés à cette maladie ou aux traitements donnés.
- Les risques de transmissions de la maladie par la greffe s'ils sont connus.

La décision de greffe d'un organe issu d'un donneur porteur de maladie rare va reposer, in fine, sur l'estimation par l'équipe de greffe de la balance bénéfice/risque pour le receveur.

### **2. Les outils d'aide à la décision ou recommandations existants**

La liste des maladies rares référencées semble infinie et explique la difficulté d'avoir des aides à la décision pour toutes les pathologies rares.

Les guides publiés par l'European Committee on Organ Transplantation : "Guide to the quality and safety of organs for transplantation" d'une part et "Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application" d'autre part, abordent les risques liés aux donneurs porteurs de maladie rares.

Depuis 2006, l'Agence de la biomédecine a mis en place un groupe de travail sur les maladies rares, des réunions thématiques ont été organisées avec des experts en médecine interne et neurologie. Suite à ces réunions des outils d'aide à la décision ont été rédigés pour les régulateurs concernant les patients porteurs de maladies rares et sont régulièrement actualisés.

Depuis 2013, l'Agence de la biomédecine travaille en collaboration avec Orphanet (base de données de références des maladies rares) et les médecins du centre de référence de chaque maladie afin d'émettre des avis relatifs au don d'organes et de tissus. Ces avis sont consultables dans un chapitre spécifique des fiches urgences du portail Orphanet.

Ces recommandations sont émises en se basant sur : les directives du guide européen, une revue de la littérature et le retour d'expérience des greffes réalisées. Elles évoquent le risque de transmission de la maladie connu ou non, les atteintes organiques ou tissulaires potentielles dans le cadre de cette maladie ou des traitements y afférents et précisent les besoins d'évaluation ciblée de certains organes. Au final la fiche prend position vis-à-vis de la possibilité de prélever (ou non) et émet des restrictions vis-à-vis de certains organes ou tissus voire conditionne le prélèvement à l'urgence connue chez le receveur.

Exemple d'un chapitre dans d'organes et de tissus de la fiche urgence Orphanet sur le syndrome de Mac Cune- Albright révisée en 2016.

### **Don d'organes et de tissus**

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus peut être possible en fonction de l'évaluation de chaque cas.

Pour une réponse adaptée et individualisée, contacter le Centre de référence ou les services de régulation et d'appui en région (SRA) 24h/24h de l'Agence de la biomédecine :

- **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus.
- **Il n'y a pas de risque particulier lié à la maladie ou au traitement.**

#### **- Don d'organes :**

Tous les organes (cœur, poumons, foie, reins, pancréas, intestin) peuvent être greffés sous réserve de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis.

La décision de greffe repose sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe.

Il s'agit d'évaluer la balance bénéfice/risque.

#### **- Don de tissus :**

Les cornées, les vaisseaux et les valves peuvent être greffés.

Contre-indications au don : les os, la peau.

A ce jour une trentaine de fiches ont été rédigées en collaboration. Un objectif d'une vingtaine de fiches annuelles est fixé pour l'avenir. Cependant Orphanet référence environ 7000 maladies rares et le travail est colossal, de plus ces fiches nécessitent des mises à jour en fonction de l'évolution des connaissances.

En l'absence de recommandation ou d'aide à la décision sur une maladie, il est nécessaire de colliger un maximum d'éléments du dossier du donneur (comme cités plus haut), de s'aider du portail Orphanet afin de connaître les risques d'atteintes viscérales et tissulaires et de, si possible, se mettre en contact avec un médecin du centre de référence avant de prendre une décision.



### 3. Le retour d'expérience

Il y a peu de publications sur le thème maladies rares et prélèvement en vue de greffe, et l'expérience pour chaque maladie est limitée. Cependant, il est essentiel de colliger l'ensemble des cas et d'assurer un suivi des receveurs afin de pouvoir faire évoluer nos référentiels.

Le guide européen dans le chapitre dédié publie le tableau (ci-dessous) reprenant la littérature avec des exemples de succès ou d'échecs dans les cas de maladies rares (héréditaires, congénitales, ou acquises).

<b>Disease</b>	<b>Organs</b>	<b>Comment</b>
Rendu–Osler–Weber syndrome	Kidney [21]	Successful transplantation is reported.
HELLP syndrome	Kidney [22]	Successful transplantation is reported.
Domino transplantation (re-use of recipient's organ as graft)	Heart [23]	Without structural or functional impairment grafts from heart-lung recipients can be used.
	Liver [23] [30]	Acceptable outcome in mid-term in case of familial amyloid polyneuropathy, fibrinogen An $\alpha$ -chain amyloidosis, maple syrup disease, familial hypercholesterolaemia with proper care. Serious adverse outcome in case of hyperoxaluria, acute intermittent porphyria, apolipoprotein A1 amyloidosis, lysozyme amyloidosis, acute intermittent porphyria.
IgA-Nephropathy	Kidney [24]	Depending on the degree of kidney damage the graft may be used, since immune-suppressive therapy may be therapy of original disease.
	Other organs	Can be used for transplantation.
Moyamoya disease	Heart, kidney, liver, lung [25]	After exclusion of defects in other organs due to vascular defects transplantation is possible.
Reye syndrome	Kidney, lung [26]	Successful transplantation is reported.
Gilbert syndrome	Liver [27] [30]	Gene defect causes unconjugated hyperbilirubinemia. Impaired long term outcome not observed.
Horseshoe kidney	Kidney [28]	Different vascular in- and outflow observed with a range known from one graft procured with aortic and/or caval patch due to multiple vessels, to splitting into two grafts after proper identification of a safe dissection area in the parenchymal bridge. Usually this condition is associated with vascular anomaly to liver and pancreas, which is challenging at procurement.
	Other organs	
Situs inversus totalis	Liver [29]	Except for challenges associated with procurement and implantation, no adverse events should be expected.
	Other organs	
Bleeding disorders	Liver [30]	In cases with isolated factor XII, VII, XI deficiency in short term, no adverse events are observed (haemophilia A should be excluded).
	Other organs	Can be used for transplantation.

Dans la même logique, depuis 2007, le groupe de travail maladies rares a demandé aux régulateurs un recensement sous forme de fiches de tous les cas de donneurs porteurs de maladies rares, en notant le cas



échéant les avis rendus par des experts, les greffons proposés et ceux greffés. Au total, 236 fiches ont été renseignées.

Depuis l'évolution du logiciel CRISTAL de recensement des donneurs, un item « maladie rare » a été créé et pour tout donneur porteur d'une telle maladie, il est demandé de renseigner celui-ci. Grâce à une extraction informatisée, le logiciel permet une étude de l'ensemble de ces donneurs et de faire le lien avec les receveurs afin de suivre leur évolution.

## 4. Conclusion

Au total peu de maladies rares contre-indiquent chez un donneur l'ensemble des organes et des tissus.

On peut citer par exemple les maladies à potentiel malin (comme la mastocytose ou le syndrome hyperéosinophilique), la cryoglobulinémie, le syndrome catastrophique des antiphospholipides...

En fonction des connaissances scientifiques et des retours d'expérience, les référentiels d'aide à la décision doivent être mis à jour régulièrement et sont potentiellement en évolution constante.

# V. Les risques liés aux intoxications chez le donneur

## 1. Contexte

Les situations rencontrées peuvent être très diverses, les intoxications peuvent être volontaires ou accidentelles, aiguës ou chroniques. Elles peuvent être l'étiologie directe de la mort encéphalique ou indirecte par une défaillance d'organe ou par anoxie secondaire à un ACR.

Les intoxications peuvent également poser problème pour le diagnostic de mort encéphalique (voir chapitre spécifique).

Il est donc essentiel d'avoir un maximum de renseignements sur le contexte, le type d'intoxication, sa durée, les doses ingérées ou inhalées, le recul par rapport à l'intoxication. De pouvoir s'aider de dosages quand cela est possible, de connaître l'éventuelle administration d'antidote.

Avec l'ensemble des éléments recueillis, un échange avec un médecin toxicologue ou le centre antipoison est parfois nécessaire afin d'estimer les conséquences sur les organes et/ou les tissus du donneur potentiel, il pourra être aidant dans la connaissance des organes cibles, la demie vie du toxique, la possibilité de transmission du toxique par le biais de la transplantation...

Au total les patients qui décèdent des suites d'une intoxication représentent une source d'organes non négligeable estimée à 1% de l'ensemble des donneurs qu'il convient de ne pas exclure systématiquement. La sélection de ces donneurs, de leurs organes, repose sur une concertation en temps réel entre la coordination hospitalière, le réanimateur en charge du donneur, le binôme de régulation et parfois un avis d'expert

toxicologique. L'ensemble des éléments et des échanges devront être portés à la connaissance des différentes équipes de transplantation dans le cadre de leur réflexion bénéfice/risque pour leurs receveurs.

Une évaluation particulière des organes cibles sera réalisée, une biopsie sera parfois recommandée.

## 2. CAT vis-à-vis du donneur d'organes

Dans le « Guide to the quality and safety of Organs for Transplantation » le chapitre consacré à ce sujet décrit pour chaque toxique étudié la réflexion à avoir et les éléments à connaître pour la prise de décision.

En France, une aide à la décision pour les intoxications aiguës, basée initialement sur le travail réalisé par le Pr Hantson et remise à jour en 2009 est à la disposition des régulateurs de l'Agence de la Biomédecine. Il oriente la discussion nécessaire avec les médecins du donneur et éventuellement avec les experts en toxicologie. Par ailleurs, via le logiciel CRISTAL donneur, il est demandé aux coordinations hospitalières de renseigner les circonstances de décès dans l'histoire de la maladie et le contexte de suicide éventuel mais également une possible toxicomanie dans les habitudes du donneur.

INTOXICATIONS AIGUES							
THESE DE HANSON 1999 - 2005 (Réactualisée le 16 juin 2008 par le groupe de travail "Pathologies Rares" et le 02 avril 2009 lors du congrès de Toulouse)							
<b>CIR : Contre-indication relative</b>							
	Produit	Cœur	Foie	Poumon	Rein	Pancréas	Quand prélever et Recommandations
Drogues Opiacé	<b>Cocaïne</b>	CIR	Oui	<b>Non</b>	Oui Risque de rabdomyolyse	oui	Attendre 12 à 24 h et plus si alcool Bien examiner les vaisseaux=>toxicité liée au vasospasme: coronaro si possible Forme chronique : pas de poumon si sniffeur
Drogues Opiacé	<b>Héroïne Amphétamines Ecstasy</b>	CIR	CIR (org cible)	CIR	CIR	CIR	Défaillance multi organes possible : évaluer Biopsie rénale --> nécrose tubulaire aigue PBH =>risque de fibrose (1 cas de thrombose précoce rein)
Drogues Opiacé	<b>Méthadone</b>	CIR	CIR (org cible)	CIR	CIR (org cible)	<b>Non</b>	Accumulation dans les organes 10 à 40 fois /sang évaluer le cœur idem CO
Analgésiques	<b>Dextropropoxyphène</b>	CIR (org cible)	<b>Non</b>	CIR	CIR Evaluer	<b>Non</b>	Accumulation dans les organes 10 à 40 fois /sang
Analgésiques	<b>Paracétamol</b>	Oui	<b>Non</b>	Oui	CIR <b>non</b> si monodrogue	Oui	Biopsie rénale --> nécrose tubulaire aigue
Analgésiques	<b>Salicytes</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	
Antidépresseurs	<b>Tricycliques</b>	Non SU oui (org cible)	Oui	Oui (org cible)	Oui (org cible)	Oui	si Tx sg < 2000 ng/ml accumulation ds Poumons
Antidépresseurs	<b>Neuroleptiques</b>	CIR évaluer	CIR évaluer	CIR	Non oui si dialyse	Non	Défaillance multi organes Si cause décès = Sd malin CIA Evaluer

Cardiotrope	<b>Chloroquines Inhibiteurs calciques</b>	CIR	Oui	Oui	CIR	oui	Risque nécrose tubulaire aigue Discuter le foie
Cardiotrope	<b>Théophylline</b>	CIR (org cible)	Oui	Oui	CIR	Oui	Risque insuffisance cardiaque
Hypnotiques et sédatifs	<b>Barbituriques - Benzodiaépine - Méprobamate</b>	CIR	Oui	Oui	Oui	Oui	Si Tx sérique < aux doses toxiques attendre >12h max de toxicité cardiaque à 6h Si Insuffisance rénale aigue faire biopsie (tubulonéphrite)
Divers	<b>Colchicine - Solvants - Pesticides (paraquat)</b>	Non: SU oui	CIR (org cible)	CIR Non si fibrose (org cible)	CIR (org cible)	<b>Non</b>	Non si défaillance multi organes risque cytolysé hépatique et IRF (peut récupérer) (pas de nécrose) évaluer par biopsie
Divers	<b>Amanite phalloïde</b>	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Si traitement actif 5 jours Nécrose Tubulaire rénale possible
Divers	<b>Anticoagulants</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Elimination = 18 mois - Traiter le donneur
Les gaz	<b>Monoxyde de carbone</b>	CIR oui si fonction Nle: critères allemands	Oui	Oui Non si fumées	Oui	Oui	Corriger l'acidose métabolique Attendre > 6 h si AC pour évaluer le cœur - 4 critères cœur: ECG NI+Echo Nle+peu de drogues+ACR réa <5mn TX HBCO sanguin inutile Si fumées : bronchoscopie car risque infection ++ (1 cas publié) biopsie rénale si nécrose
Les gaz	<b>Cyanides cyanure</b>	Oui	Oui	Oui Risque d'œdème	Oui	Oui	Corriger l'acidose métabolique Si tx sg < 7 micromol/l tissus OK
Les Alcools	<b>Ethanol aigu</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Si éthyliste chronique : évaluer la stéatose et pancréatite Tx sg sans intérêt
Les Alcools	<b>Méthanol aigu</b>	CIR	Oui	Oui	Oui	CIR (risque pancréatite)	Exclure forme chronique Attendre Tx sg = 0 Corriger l'acidose métabolique Risque Insuffisance rénale fonctionnelle transitoire =>Risque rhabdomyolyse dans premières heures
Les Alcools	<b>Ethylène glycol</b>	CIR org cible	Oui	Oui	CIR org cible	oui	Corriger l'acidose métabolique Insuffisance rénale aigue pas toujours réversible (calculs d'oxalate de ca)

#### 4. CAT vis-à-vis du don de tissus

Les Recommandations Européennes contre-indiquent les intoxications aux cyanides, au plomb, à l'or et au mercure ; et invitent à la réflexion au cas par cas dans le cas d'ingestion ou d'exposition à un toxique susceptible d'avoir entraîné la mort encéphalique. La qualité des tissus peut être affectée et peut nuire aux receveurs.

L'arrêté du 4 novembre 2014 contre indique au don de tissus l'Ingestion d'une substance ou exposition à une substance (comme le cyanure, le plomb, le mercure, l'or) susceptible d'être transmise au receveur dans des doses qui risquent de nuire à sa santé.

## Références

- Décret n° 2010-1625 du 23 décembre 2010 relatif aux règles de sécurité sanitaire portant sur le prélèvement et l'utilisation des éléments et produits du corps humain.
- Arrêté du 5 juillet 2013 modifiant l'arrêté du 23 décembre 2010 pris en application des articles R. 1211-14, R. 1211-15, R. 1211-16, R. 1211-21 et R. 1211-22 du code de la santé publique relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules porteurs de virus de l'hépatite B.
- Arrêté du 22 juin 2011 relatif aux modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs infectieux sur les éléments et produits du corps humain prélevés à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et des produits sanguins.
- Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.
- Arrêté du 23 décembre 2015 relatif aux conditions d'utilisation d'organes ou de cellules provenant de donneurs porteurs de marqueurs du virus de l'hépatite C.
- Décret n° 2014-1066 du 19 septembre 2014 relatif aux conditions de prélèvements d'organes, de tissus et de cellules humaines et aux activités liées à ces prélèvements.
- Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes de tissus et de cellules.
- European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO) Guide to the quality and safety of organs for transplantation 7th Ed 2018.
- European Committee (Partial Agreement) on Organ Transplantation (CD-P-TO) Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application Ed 2015.
- Aide à la décision de prélèvement multi-organes pour des donneurs présentant un antécédent de cancer et apparemment guéris. Agence de la biomédecine.
- Recommandations pour les donneurs atteints de tumeurs cérébrales. Association des neuro-oncologues d'expression française en collaboration avec le club de neuro-oncologie de la Société française de neurochirurgie. Version 5, octobre 2015.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavener WK, Burger PC, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007 114: 97-109.
- Maladies rares et don d'organes. Maladies systémiques, neurologiques et musculaires : aide à la décision. Agence de la biomédecine.
- Orphanet urgences <http://www.orphanet-urgences.fr/>
- Aide à la décision des donneurs avec intoxications aiguës. Agence de la biomédecine.

## Particularités des donneurs décédés en état de mort encéphalique sous ECMO

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr BRONCHARD Régis	Agence de la biomédecine	Particularité des donneurs décédés en état de mort encéphalique sous ECMO
Pr BASTIEN Olivier	Agence de la biomédecine	

## Introduction

Il existe en Réanimation une utilisation grandissante des assistances de type ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) dans des utilisations bien définies du fait de son utilité thérapeutique dans les cas les plus sévères de défaillance circulatoire pour l'ECMO artério-veineuse et de défaillance respiratoire pour l'ECMO veino-veineuse. Ces techniques lourdes utilisées chez les patients parmi les plus sévères de réanimation sont associées à des évènements et complications neurologiques fréquents (aggravation d'un œdème cérébral après arrêt cardiaque, accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, syndrome d'Arlequin...) pouvant conduire à un état de mort encéphalique [1, 2].

Plusieurs questions se posent concernant l'état de mort encéphalique chez un sujet sous assistance de type ECMO :

- Diagnostique : y a-t-il des particularités dans le diagnostic clinique ? comment réaliser un test d'apnée ? y a-t-il des particularités dans les tests de confirmation paraclinique ?
- Faut-il considérer les patients sous ECMO évoluant vers un état de mort encéphalique comme des donneurs potentiels étant donné leur gravité ?
- Peut-on utiliser l'ECMO dans la réanimation du donneur ?

## Problèmes diagnostiques chez les donneurs décédés en état de mort encéphalique sous ECMO

Une attention particulière doit être portée concernant le contrôle des facteurs confondants dans le contexte d'un donneur sous ECMO :

- L'équilibre et la stabilité hémodynamique, avec nécessité de l'obtention d'une bonne stabilité, notamment chez les donneurs sous ECMO veino-artérielle utilisée dans des états de choc sévères ou dans le cadre de la prise en charge d'arrêt cardio-respiratoire.
- La normothermie, en particulier dans le cadre de donneurs ayant été traités par hypothermie thérapeutique.
- L'absence de sédation résiduelle du fait de modifications de clairance des sédatifs dans des contextes d'état de choc sévère avec cytolysse hépatique majeure et insuffisance rénale aigue.

Le test d'apnée sous ECMO semble réalisable techniquement et est bien décrit [3, 4] : après une préoxygénation sur le circuit d'ECMO et le respirateur (FiO<sub>2</sub> à 100%), après s'être assuré de la normocapnie, diminution du débit de gaz extracorporel entre 0,5 et 1l/mn (ou selon le poids en Pédiatrie) [5] sans modifier le débit sanguin assuré par la pompe, le reste de l'épreuve se déroulant comme habituellement (déconnexion du respirateur idéalement en CPAP, observation de l'absence de ventilation spontanée pendant 10 mn et

réalisation d'un gaz du sang à la fin de ces 10 mn avant remise en route de la ventilation avec le respirateur et le circuit d'ECMO).

Concernant les tests de confirmation paraclinique, une attention particulière doit être portée en cas de réalisation d'un angioscanner cérébral avec discussion avec le radiologue du fait du circuit d'ECMO (volume du circuit, circulation extracorporelle) : site d'injection, volume, bonne opacification des artères temporales superficielles.

Il y a très peu de données sur l'utilisation du doppler trans-crânien dans ce contexte [6].

## **Faut-il considérer les patients sous ECMO évoluant vers un état de mort encéphalique comme des donneurs potentiels étant donné leur gravité ?**

Les patients nécessitant une mise en place d'ECMO sont parmi les plus graves de réanimation et ont très fréquemment des marqueurs de défaillance multiviscérale sévère. Néanmoins, notamment chez les patients stabilisés sous ECMO, même en cas d'insuffisance rénale aiguë anurique, les résultats des greffes sur une série française semblent satisfaisants [7], invitant à considérer ces patients évoluant vers un état de mort encéphalique comme donneurs potentiels.

## **Peut-on utiliser l'ECMO dans la réanimation du donneur ?**

Il existe peu de littérature abordant l'utilisation de l'ECMO dans le cas particulier de donneurs potentiels en état de mort encéphalique déjà diagnostiqués et dont l'état hémodynamique s'aggrave. Sous réserve de considérations éthiques [8] (pas d'opposition, contexte de réanimation non thérapeutique clair avec les proches), quelques cas ont été rapportés montrant l'utilité de l'utilisation de l'ECMO en attendant le prélèvement et qui pourrait permettre de pouvoir préserver la fonction des greffons avant prélèvement d'organes [09, 10].



## Références

1. Lorusso R, Barili F, Mauro MD, et al.: In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med* 2016; 44:e964-972.
2. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion P, et al.: Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2016; 42:897–907.
3. Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, et al.: Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients. *Intensive Care Med* 2016; 42:72–81.
4. Goswami S, Evans A, Das B, et al.: Determination of brain death by apnea test adapted to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:312–314.
5. Jarrah RJ, Ajizian SJ, Agarwal S, et al.: Developing a standard method for apnea testing in the determination of brain death for patients on venous arterial extracorporeal membrane oxygenation: a pediatric case series. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2014; 15:e38-43.
6. Marinoni M, Cianchi G, Trapani S, et al.: Retrospective Analysis of Transcranial Doppler Patterns in Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients: Feasibility of Cerebral Circulatory Arrest Diagnosis. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992 2017.
7. Bronchard R, Durand L, Legeai C, et al.: Brain-Dead Donors on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 2017; 45:1734–1741.
8. Dalle Ave AL, Gardiner D, Shaw DM: The ethics of extracorporeal membrane oxygenation in brain-dead potential organ donors. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant* 2016; 29:612–618.
9. Fan X, Chen Z, Nasralla D, et al.: The organ preservation and enhancement of donation success ratio effect of extracorporeal membrane oxygenation in circulatory unstable brain death donor. *Clin Transplant* 2016; 30:1306–1313.
10. Kang JH, Choi BH, Moon KM, et al.: Beneficial Effect of Extracorporeal Membrane Oxygenation on Organ Perfusion During Management of the Unstable Brain-dead Donor: A Case Series. *Transplant Proc* 2016; 48:2458–2460.

## Chapitre 2

# QUALIFICATION DES ORGANES

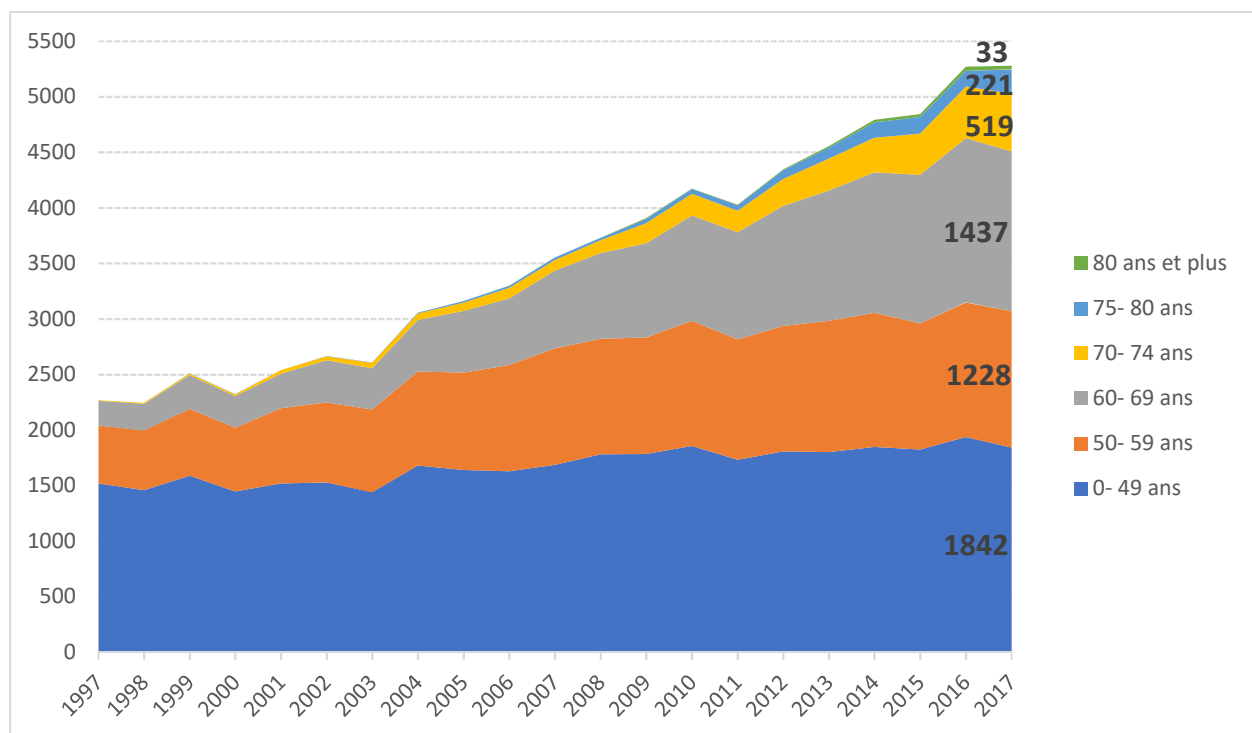
## Critères de sélection des greffons rénaux

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Pr PERALDI Marie Noëlle	HU Saint Louis-PARIS	

## Introduction

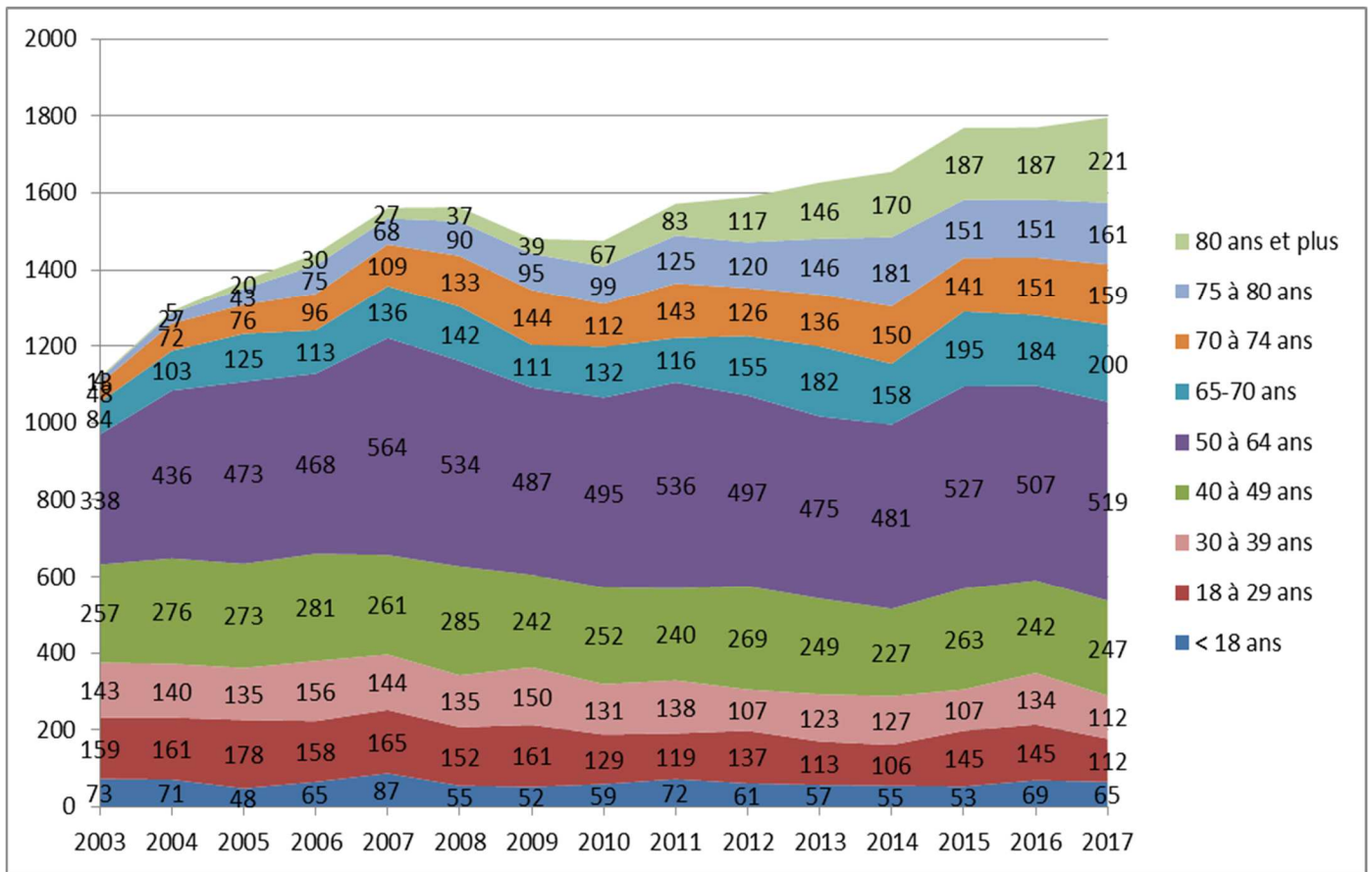
Parmi les patients qui débutent un traitement de l'insuffisance rénale terminale, 48 à 62% ont plus de 65 ans (USRDS 2015- registre REIN 2014). En 15 ans, le nombre de patients de plus de 65 ans inscrits sur la liste nationale d'attente de transplantation rénale a été multiplié par 12. **Figure 1**

**Figure 1. Evolution de l'âge des nouveaux inscrits en attente de greffe rénale en France (Agence de la Biomédecine)**



C'est grâce à l'utilisation de reins provenant de donneurs à critères étendus/élargis que la transplantation rénale a pu se développer chez ces receveurs de plus de 65 ans. Au cours des dix dernières années, le nombre de donneurs de plus de 65 ans a été multiplié par 5 et représentait 21% des donneurs en état de mort encéphalique prélevés (**Figure 2**).

Figure 2. Evolution de l'âge des donneurs décédés en état de mort encéphalique en France

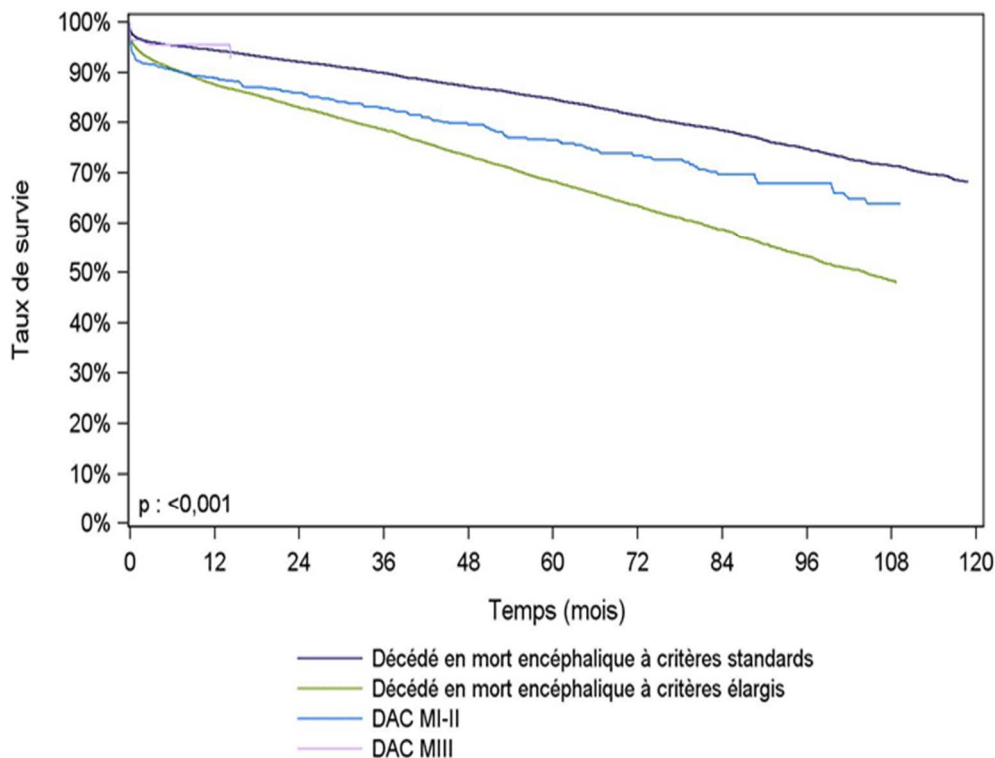


Certains de ces donneurs ont plus de 75 ou 80 ans et cumulent les comorbidités cardiovasculaires et métaboliques. L'utilisation de donneurs à critères élargis (ECD) est devenue pour le clinicien une pratique courante. On appelle donneur ECD :

- tout donneur dont l'âge est supérieur à 60 ans ;
- ou tout donneur âgé de 50 à 59 ans ayant au moins 2 des 3 critères suivants : antécédent d'hypertension artérielle, décès d'accident vasculaire cérébral et/ou créatinémie > 1.5 mg/dl [1].

On sait de longue date que les résultats de la transplantation rénale à partir de ces donneurs ECD sont moins bons à long terme. Dès 2001, l'étude d'Ojo, exploitant les données du registre de l'UNOS, faisait état d'une survie du patient et du greffon à cinq ans de 54 et 74% respectivement, contre 67 et 80% pour les donneurs dits optimaux, ces différences étant très significatives [2]. D'autres études ont depuis confirmé ces données [1, 3, 4]. Des résultats analogues sont fournis par le rapport de l'Agence de Biomédecine (Figure 3).

Figure 3. Survie du greffon rénal selon l'origine du greffon (2007-2016)



De façon physiologique, après l'âge de 45 ans, le débit de filtration glomérulaire et le volume rénal diminuent [5] - [6]. Les lésions histologiques en rapport avec le vieillissement normal (lésions intimes, hyalinose artériolaire, fibrose interstitielle et glomérulosclérose) sont observées plus fréquemment sur les biopsies pré-implantatoires des donneurs ECD comparés aux donneurs optimaux [7]. A ces lésions s'ajoutent fréquemment, chez les donneurs ECD, des lésions induites par l'hypertension artérielle, le diabète ou une néphropathie ischémique.

Afin d'améliorer les résultats des transplantations avec donneur ECD, et d'aider à l'évaluation de la qualité d'un greffon rénal avant de décider du prélèvement et de la transplantation, de nombreux outils cliniques, histologiques ou techniques (machines de perfusion) ont été proposés, et des scores décisionnels ont été élaborés.

## I. L'œil du chirurgien

Ce premier critère, pour lequel il est bien difficile de trouver des publications scientifiques, est pourtant capital. La taille de l'organe, son aspect, sa coloration et l'aspect des artères rénales (aspect diffus ou non des calcifications vasculaires) sont des informations importantes pour décider ou non de réaliser la transplantation. Ces informations doivent être clairement transmises au chirurgien qui va faire la transplantation, en particulier en cas d'artères multiples.

## II. Les stratégies d'attribution des greffons

### 1. La réduction du temps d'ischémie froide

Les reins dits « limites » sont particulièrement « sensibles » à la durée d'ischémie froide, ischémie froide qui entraîne un retard de reprise de fonction et augmente le risque de non-reprise de la fonction rénale. Chaque heure supplémentaire d'ischémie froide augmente le risque d'échec de greffe [8]. A titre d'exemple, un patient qui est transplanté après une ischémie froide de 30 heures à un sur-risque de perte du greffon de 40% par rapport à un patient transplanté après 6 heures d'ischémie froide. De même, une grande étude prospective récente (2763 transplantations dont 33,2% avec donneurs ECD) montre que le temps d'ischémie froide et la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur sont les deux principaux déterminants du succès de la transplantation à partir de donneurs ECD [7]. Le paramètre « durée d'ischémie froide » est donc majeur dans ce contexte. En France, la politique de réduction du temps d'ischémie froide a permis de faire passer la durée moyenne de cette ischémie de 20,6 heures en 2005 à 16,6 heures en 2016. L'objectif du « plan greffe 2021 » est d'atteindre une moyenne de 15 heures en 2021, voire 12 heures pour les reins ECD. Un des obstacles fréquemment rencontré pour limiter la durée de cette ischémie est lié à l'organisation des blocs opératoires, et en particulier à l'absence de locaux et d'équipes dédiés 24 heures sur 24 à l'activité de transplantation.

### 2. L'âge des couples donneurs/receveurs

Certains ont proposé que les reins de donneurs ECD ayant une quantité globale de néphrons et une réserve fonctionnelle réduites soient transplantés à des sujets dont la demande métabolique est plus faible [9] - [10]. Ce concept est appliqué depuis longtemps de façon implicite par de nombreuses équipes de transplantation, et l'adéquation d'un greffon à l'âge du receveur est devenu un critère de choix important. En France, le score d'attribution des greffons rénaux accorde un poids important à l'appariement en âge donneur/receveur, avec une attribution des greffons de donneurs âgés aux receveurs âgés, tandis que les greffons de donneurs jeunes sont préférentiellement attribués à des receveurs jeunes. Le programme « Euro-transplant Senior program » attribue des greffons de donneurs de plus de 65 ans à des receveurs de plus de 65 ans sans tenir compte des compatibilités HLA. Ce programme a permis de réduire de 12% le nombre de greffons non transplantés, de diminuer le délai d'attente sur liste et de réduire la durée d'ischémie froide. La survie à 5 ans des greffons est inférieure à celle observée avec des donneurs plus jeunes, mais surtout, le taux de rejets aigus est significativement plus élevé (29,1%) probablement du fait de l'absence de prise en compte des identités HLA [11]. Ces données et celles publiées par Aubert et al. [7] suggèrent que la prise en compte des identités HLA doit être intégrée dans le score d'attribution de ces greffons

### 3. Les bi-greffes

La première étude concernant la transplantation simultanée de deux reins de donneurs âgés a été publiée en 1996 [12]. Depuis, plusieurs études ont montré que la survie des patients était identique à celle observée après transplantation d'un seul rein, et que la survie des greffons était en règle supérieure [13] - [14] - [15]. Le retard de reprise de fonction n'est pas plus fréquent après bi-greffe [16] - [17]. Les débits de filtration glomérulaire estimés à 5 ans sont satisfaisants, variant de 45 à 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon les études [16] - [15]

- [18]. Les complications chirurgicales, et en particulier la thrombose vasculaire d'un des greffons surviennent plus fréquemment (13,6% des cas) [19]. Les résultats des études récentes sont cependant très encourageants.

### III. Les paramètres fournis par les machines de perfusion

Un nombre croissant d'équipes de transplantation rénale utilise les paramètres fournis par les machines de perfusion pour juger de la qualité du greffon rénal. On rappelle que l'hypothermie contrôlée (4 à 10°C) permet de maintenir une activité métabolique diminuée mais persistante, importante pour la réparation tissulaire. La perfusion permet quant à elle de maintenir ouverte la circulation capillaire, limitant ainsi les phénomènes de thrombose et permettant l'élimination de déchets ou de débris. L'équipe de Moers a démontré en 2009 puis en 2012 que, par comparaison avec la conservation statique, l'utilisation de machines de perfusion permettait de diminuer l'incidence des retards de reprise de fonction et s'accompagnait d'une meilleure survie des greffons lorsque le donneur avait eu un arrêt cardiaque [20] - [21]. Les autres études chez les donneurs après arrêt cardiaque ont donné cependant des résultats parfois contradictoires :

- Diminution de l'incidence de reprise retardée de fonction dans l'étude randomisée conduite par Eurotransplant avec donneur de type Maastricht III [22].
- Aucune différence dans l'étude randomisée britannique [23].

Après méta-analyse, il semble cependant clair que les machines de perfusion permettent une diminution d'incidence de reprise retardée de fonction et une meilleure survie des greffons à 1 et 3 ans [24].

Ces machines permettent en temps réel d'apprécier la qualité des greffons. Dans une étude prospective, Jochmans a démontré que la valeur des résistances vasculaires rénales était un facteur prédictif de reprise retardée de fonction et de survie des greffons à 1 an [25]. Le seuil acceptable semble être de 0,3 mm Hg/ml/min [26] - [27]. D'autres études sont cependant nécessaires pour apprécier au mieux la viabilité des reins sur ce seul paramètre [28]. La quantification de biomarqueurs dans le liquide de perfusion peut donner des informations dynamiques : taux de LDH et d'ASAT [29], quantification de la Glutathion-S-Transférase (GST) plus spécifique du tubule rénal [30]. Ces biomarqueurs sont tous prédictifs du retard de reprise de fonction. D'autres marqueurs, tels que l'interleukine-18, sont le reflet, non plus de la viabilité cellulaire mais de l'inflammation locale médiée par les cellules mononucléées, et sont associés à une non-fonction primaire [29]. Ces biomarqueurs ne sont cependant pas utilisés en routine. La combinaison de certains d'entre eux pourrait dans l'avenir être utilisée pour apprécier la qualité des greffons. Le conditionnement ex-vivo du greffon avant l'implantation est désormais techniquement possible, et si des données expérimentales sont en cours (thérapies ciblant certains gènes, cellules souches...), les données cliniques sont encore non disponibles.

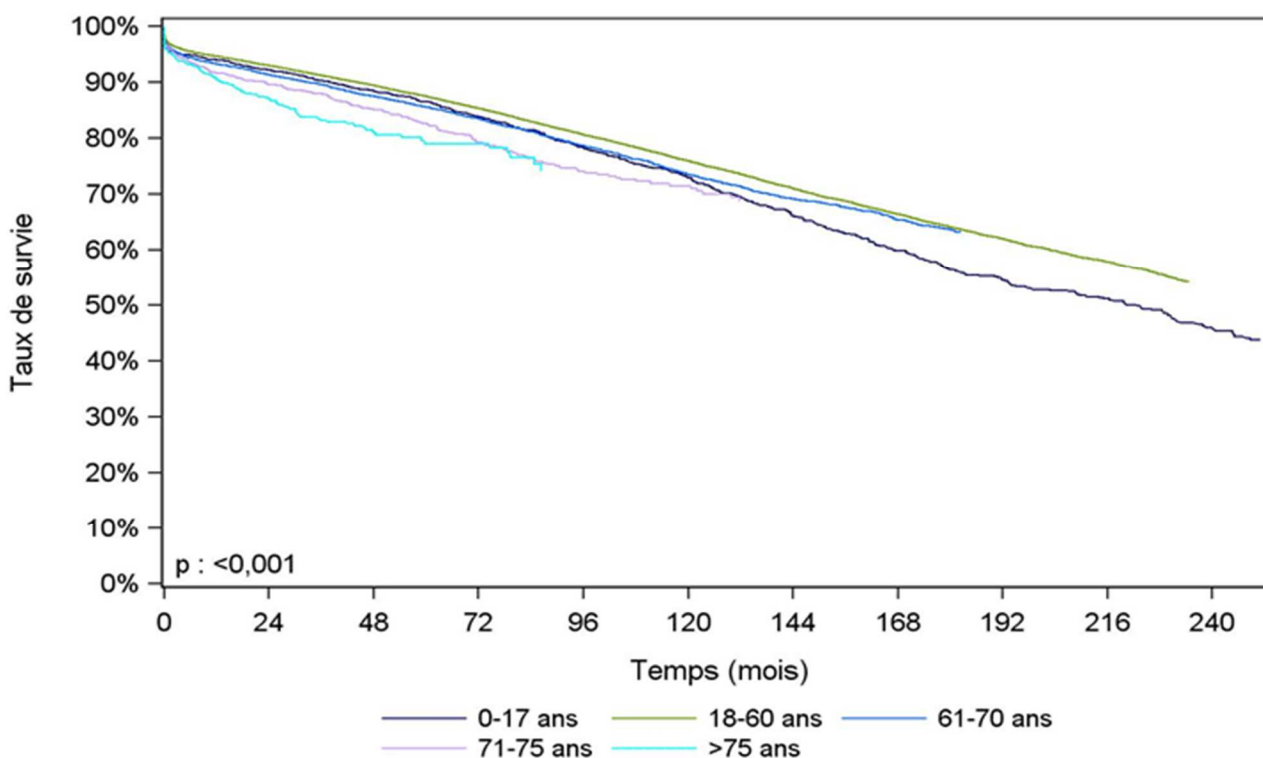
### IV. Les paramètres cliniques

Depuis de nombreuses années, les paramètres cliniques simples concernant le donneur sont pris en compte pour apprécier la qualité du greffon. Les 4 principaux paramètres étudiés sont l'âge du donneur, ses antécédents cardiovasculaires, la cause du décès et la fonction rénale.

## 1. L'âge du donneur

Depuis longtemps et dans de nombreuses études, l'âge du donneur est considéré comme un facteur de risque majeur de diminution de survie d'un greffon [31] - [32]. A titre d'exemple, on peut observer une perte de fonction rénale de 6 ml/min à 6 mois post-transplantation par décennie d'âge du donneur [33]. Des données similaires sont retrouvées en France (Figure 4).

Figure 4. Survie du greffon rénal avec censure des décès selon l'âge du donneur (greffes 1993-2016) (Agence de la Biomédecine)



Il faut cependant noter que dans l'étude française, si l'âge supérieur à 60 ans est associé à une moins bonne survie du greffon en analyse uni-variée, ce paramètre n'est plus significatif en analyse multivariée, indiquant que l'âge est un facteur dépendant d'autres paramètres, tels que les comorbidités cardio-vasculaires ou la cause du décès [34].

En fait, un donneur de plus de 60 ans est d'emblée considéré comme ECD, mais le fait de décéder à 62 ans, sans antécédents majeurs, d'un accident de la voie publique est probablement très différent d'un décès au même âge causé par un accident vasculaire cérébral chez un donneur diabétique. L'âge ne doit donc pas être considéré comme le seul paramètre, ce d'autant qu'une étude récente montre qu'il n'y a pas de corrélation entre la survie des receveurs et la qualité présumée des greffons issus de donneurs de plus de 70 ans [35]. Point important, la valeur de la créatininémie est souvent difficile à interpréter chez le sujet âgé du fait de la



réduction de la masse musculaire et de l'hétérogénéité de la perte « physiologique » de fonction rénale avec l'âge, hétérogénéité connue de longue date [36].

## 2. Les antécédents du donneur

Parmi les antécédents cardiovasculaires du donneur, l'hypertension artérielle a été le facteur le plus étudié. L'hypertension est présente chez 38% des donneurs selon le rapport annuel nord-américain [37] et représente un facteur prédictif de la fonction du greffon :

- Survie du greffon à 3 ans inférieure de 8% quand le donneur a une hypertension artérielle depuis plus de 10 ans [32] ;
- Relation entre durée de l'HTA et fonction du greffon [33] ;
- Risque relatif de perte du greffon de 1.2 si le donneur était hypertendu [34] ;
- Corrélation entre HTA du donneur et débit de filtration glomérulaire estimé à 1 an chez le receveur [38].

Concernant l'existence d'un diabète chez le donneur, les données de la littérature sont plus mitigées :

- Les lésions de glomérulosclérose diabétique sont potentiellement réversibles après transplantation chez un receveur non diabétique [39] ;
- Une étude de registre incluant plus de 9000 receveurs a montré un risque augmenté de décès (HR 1.19) et de perte du greffon (HR 1.21) lorsque le donneur est diabétique [40]. Les mêmes auteurs ont étendu l'étude (augmentation de taille de la cohorte et recul de 9 ans) et confirmé le sur-risque de mortalité lorsque le donneur est diabétique [41] ;
- Dans l'étude de Mohan incluant 1982 transplantations avec donneur diabétique, il n'y a pas de différence de survie des patients entre donneurs diabétiques et non diabétiques (HR 1.06) et le sur-risque en terme de perte du greffon est très modeste (HR 1.11) [42]. Ces résultats rejoignent ceux publiés dix ans auparavant par Becker [43].

En ce qui concerne l'obésité du donneur, les études sont peu nombreuses. Dans l'étude d'Ortiz, l'obésité augmente le risque de reprise retardée de fonction mais est sans effet sur la survie des patients et des greffons [44]. Dans l'étude de registre plus récente de Ashby, l'obésité est au contraire associée à un risque augmenté de perte du greffon [45].

## 3. La cause du décès

Les décès secondaires à des accidents cardiovasculaires représentent environ la moitié des causes d'état de mort encéphalique (registre UNOS 2015 – rapport de l'Agence de la Biomédecine 2015). Il est bien établi que la fonction rénale des receveurs de rein provenant de donneurs décédés d'un accident vasculaire cérébral est significativement moins bonne que lorsque le décès est de cause traumatique [33]. Ce facteur est un des facteurs de risque de perte du greffon rénal [34]. Le paramètre « décès d'accident vasculaire cérébral » est d'ailleurs intégré dans le calcul du score de Nyberg [33] et dans celui du score KDRI [46], scores détaillés ci-dessous.

## 4. La fonction rénale du donneur

De nombreuses études ont montré que le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé chez le donneur était un bon marqueur de la survie des greffons [47] - [32] - [33]. D'autres études ont démontré que le débit de filtration glomérulaire, qu'il soit estimé ou mesuré, n'était pas un bon facteur prédictif de la survie à long terme des greffons [48]. Cependant, une étude récente a étudié l'impact du débit de filtration glomérulaire sur la survie à 10 ans et met en évidence une corrélation nette entre ces 2 paramètres [49].

Ces résultats discordants sont peut-être expliqués par les différentes façons d'apprécier la fonction rénale : clairance de la créatinine dans les études les plus anciennes, formule de Cockcroft ensuite, formule MDRD dans les études plus récentes. Ces différents calculs et formules, tous influencés par l'âge, ne sont pas intégrés dans le calcul des scores tels que le KDRI [46].

L'estimation du DFG reste cependant très utile en France chez les donneurs de plus de 65 ans, avec attribution d'un seul rein si le DFG estimé est supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, attribution de 2 reins au même receveur si le DFG estimé est compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et refus de transplantation en dessous de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [19].

Le choix de la formule d'estimation à utiliser pour cet algorithme décisionnel n'est pas simple. La formule de Cockcroft avait été initialement retenue en l'absence d'alternative et compte tenu de sa simplicité de calcul. Malgré cela, il a été clairement démontré, en population générale, que ses performances sont très inférieures à celles de la formule MDRD. Chez le sujet de plus de 65 ans, elle présente un biais négatif qui augmente avec l'âge [50], entraînant une sous-estimation du DFG réel et un risque d'augmenter indument la part des transplantations double rein d'une part, et des exclusions du don d'autre part. En outre, cette formule nécessite de connaître le poids du sujet à prélever, à la fois pour le calcul de l'estimation et pour la normalisation à la surface corporelle (qui n'est pas incluse dans la formule, à la différence de la formule MDRD). La valeur du poids comme reflet de la masse musculaire, dans une situation de réanimation, avec souvent remplissage massif, est certainement sujette à caution. Les formules développées spécifiquement dans la population âgée (formule BIS-1) n'ont pas montré de bénéfice supplémentaire à celles établies en population générale [51]. La place de la cystatine C dans cette indication n'a pas été évaluée et nécessiterait des travaux spécifiques. L'ensemble de ces éléments conduit à proposer l'utilisation de la formule MDRD ou CKDE-EPI à l'aide des calculateurs en ligne, en remplacement de la formule de Cockcroft, même s'il existe par ailleurs une interrogation sur la valeur du marqueur créatinine en général dans cette situation.

## 5. L'état hémodynamique pendant la période de réanimation et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë avant le prélèvement

L'instabilité hémodynamique et l'arrêt cardiaque sont des facteurs de risque de survenue d'une nécrose tubulaire aiguë, en règle réversible. Dans ce contexte aigu, les formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire ne sont pas adaptées, et seule la valeur de la créatininémie peut être interprétée. L'insuffisance rénale aiguë constitue un critère de refus important [52]. Selon le rapport annuel SRTR nord-américain, 32,5% des donneurs avec créatininémie > 1,5 mg/dl ne sont pas prélevés. Mais l'on ignore si ces valeurs élevées de créatininémie sont secondaires à une néphropathie chronique ou à une insuffisance rénale aiguë. Cette

distinction est pourtant importante du fait de la réversibilité des atteintes aiguës. Plusieurs études se sont intéressées au sujet. Dans une étude prospective, Hall rapporte que 27% des donneurs avaient une atteinte rénale aiguë (stades 1 à 3 de la classification AKI (Acute Kidney Injury)). Le risque relatif de retard de reprise de fonction était de 1.5, mais le débit de filtration glomérulaire à 6 mois était identique que le donneur ait eu ou non une atteinte rénale aiguë [53]. De même, une étude récente, réalisée chez des donneurs dont la créatininémie au prélèvement était supérieure à 2 mg/dl, démontre une incidence significativement augmentée de retard de reprise de fonction, mais l'analyse histologique des biopsies à un an et la survie des greffons à 3 ans étaient identiques, que le donneur ait eu ou non un épisode d'insuffisance rénale aiguë [54]. D'autres études vont dans le même sens [55] – [56].

En conclusion, il semble raisonnable d'accepter les donneurs chez qui le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë est porté. Point important dans ce contexte, aucune étude n'a mis en évidence d'augmentation de risque de non-fonction primaire [57] - [54].

Ces propos doivent cependant être nuancés en cas de donneur après arrêt cardiaque (Cf. DDAC M3) où existe le risque de nécrose corticale et donc de non-fonction primaire du greffon. Le diagnostic de nécrose corticale peut être évoqué par l'imagerie rénale (angioscanner, échographie de contraste), par l'évolution des résistances vasculaires lorsque le rein est mis sur machine de perfusion, ou par examen histologique (quand il est possible en urgence), mais ce diagnostic reste parfois difficile à porter malgré ces différents outils.

Un cas particulier, de plus en plus fréquent, est celui des donneurs sous circulation extracorporelle (ECMO) thérapeutique. Entre 2007 et 2013, 64 de ces donneurs ont été prélevés en France, permettant 109 transplantations rénales. L'analyse des résultats obtenus sont encourageants : pas de différence de survie des greffons rénaux à 1 an et pas de différence de fonction rénale par comparaison avec des donneurs moins graves puisque non traités par ECMO [58]. Cette étude (incluant la plus grande cohorte publiée de donneurs sous ECMO) invite à considérer ces patients (souvent jeunes) comme des donneurs potentiels de reins.

A la marge du sujet, un mot sur l'hyponatrémie fréquente chez le donneur en état de mort encéphalique du fait du diabète insipide central (ischémie des noyaux sous-thalamiques). Il existe quelques études démontrant l'impact négatif de l'hyponatrémie sur les fonctions hépatiques précoces après transplantation hépatique ou sur la mortalité à un an après transplantation cardiaque [59] - [60] - [61]. Une seule étude concerne les transplantations rénales, et les auteurs concluent qu'il existe une corrélation entre la natrémie du donneur et la créatininémie du receveur à 20 mois, mais sans modification du taux de reprise retardée de fonction, suggérant que ces résultats ne sont pas expliqués par des phénomènes d'hypoperfusion rénale [62].

## **6. L'imagerie rénale**

L'échographie rénale et surtout l'examen tomodensitométrique rénal, maintenant généralisé, permettent d'apprécier la taille des reins, l'aspect du parenchyme rénal et surtout, en cas de donneurs ECD, la localisation et l'extension des lésions artérielles calcifiées qui peuvent constituer une contre-indication au prélèvement des reins. Cette imagerie permet en outre de détecter la présence de tumeurs, de kystes (avec examen histologique extemporané si nécessaire), de lithiases, de malformations rénales (syndromes de la jonction pyélo-urétérale, reins en fer à cheval...). On rappelle que la présence de lithiases, d'un syndrome de la

jonction asymptomatique ou de certaines malformations rénales ne doivent pas contre-indiquer le prélèvement. L'avis du chirurgien est ici fondamental.

## V. Les paramètres histologiques

Il y a une dizaine d'années, l'équipe de Remuzzi a publié l'intérêt d'une évaluation histologique chez les donneurs ECD dans l'aide au choix, afin de décider de ne transplanter qu'un seul rein, de transplanter simultanément deux reins ou de récuser la transplantation [63]. L'évaluation histologique aboutit au calcul d'un score qui inclut le pourcentage de glomérules scléreux, l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et les lésions vasculaires. L'étude de Remuzzi montre une meilleure survie à 36 mois chez les patients dont le greffon a été sélectionné à l'aide d'une biopsie. L'intérêt du score de Remuzzi a été validé et affiné par une autre équipe [64].

La place de l'histologie rénale reste aujourd'hui discutée. Certains suggèrent de n'analyser en pré-transplantation les biopsies rénales que dans les cas où le score clinique KDRI (Cf. ci-dessous) est très élevé [65]. Dans cette situation, en cas de donneur « très limite », l'examen histologique peut aider à prendre la décision de transplanter ou de récuser l'organe. D'autres scores, non plus histologiques purs, mais clinico-histologiques ont été proposés [66] - [38]. Ils sont discutés ci-dessous.

Il ressort de ces différentes études que le pourcentage de glomérules scléreux a une forte valeur prédictive sur le devenir des greffons rénaux. Mais ces données histologiques sont peu utilisées en routine en l'absence de consensus international sur le type de score à utiliser, et en l'absence de logistique permettant d'obtenir, dans tous les centres de transplantation rénale, une analyse histologique dans un délai court et 24 heures sur 24.

## VI. Les scores pronostiques

Au cours des quinze dernières années, plusieurs scores ont été proposés pour prédire le devenir du greffon rénal.

### 1. Les scores clinico-histologiques

Le score d'Andres n'utilise que 2 paramètres : l'âge du donneur (3 tranches d'âge) et le pourcentage de glomérules scléreux sur la biopsie (<15%, entre 15 et 50% et > 50%) [66]. Il a été peu utilisé. D. Anglicheau a augmenté la sensibilité de ce score [38]. Etudiant les paramètres associés à un débit de filtration glomérulaire inférieur à 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> un an après la transplantation, il a établi un score clinico-biologique reposant sur deux paramètres cliniques simples recueillis chez le donneur : antécédent d'HTA et créatininémie supérieure à 150 µmol/L, auxquels s'ajoute un seul paramètre histologique : le pourcentage de glomérules scléreux sur la biopsie. Si le donneur a un des deux critères cliniques et plus de 10% de glomérules scléreux

sur la biopsie, le risque d'avoir une fonction rénale médiocre à 1 an augmente de façon très significative (Odd ratio de 27,5).

Ces scores clinico-histologiques ont cependant des limites pour l'aide à la sélection des donneurs :

- l'association glomérulosclérose et survie des greffons n'est pas unanimement retrouvée, peut-être du fait d'un problème d'échantillonnage [67] ;
- et surtout l'accès en urgence à un examen histologique rénal reste difficile pour la plupart des équipes françaises.

## 2. Les scores cliniques

Les deux scores les plus diffusés sont le score de Nyberg [33] et le score KDRI [46].

Le score de Nyberg (Deceased Donor Score) est présenté dans la **Table 1**.

**Table 1. Score de Nyberg**

Paramètres pris en compte	Points attribués
<u>Âge (années)</u>	
< 30	0
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
> 70	25
<u>Antécédents d'hypertension artérielle</u>	
Non	0
Oui	2
< 5 ans	2
6 à 10 ans	3
> 10 ans	4
<u>Clairance de la créatinine (ml/min)</u>	
>100	0
75-99	2
50-74	3
< 50	4

<u>Nombre d'incompatibilités HLA</u>	
0	0
1-2	1
3-4	2
5-7	3
<u>Cause du décès</u>	
AVC	0
Autre	3

En appliquant ce score, on constate que la survie des greffons rénaux à 6 ans est de 82% si le score est < 10, versus 63% si le score est > à 30. Surtout, la fonction rénale du receveur est significativement meilleure lorsque l'on passe d'un score entre 10 et 20 points à un score à peine plus bas, inférieur ou égal à 9 points. Ce score intègre la plupart des paramètres du donneur prédictif de la survie du greffon. Il a l'avantage de prendre en compte les compatibilités HLA dont l'importance chez les donneurs ECD a été clairement démontrée [7]. Il a l'inconvénient d'inclure la clairance de la créatinine, paramètre qui n'est plus utilisé actuellement. Enfin, ce score attribue un poids considérable à l'âge. Ce score a peu été utilisé en routine à large échelle.

Dans le but d'améliorer le caractère prédictif de ces scores et de définir un risque plus progressif, l'équipe de Rao a développé le KDRI (Kidney Donor Risk index) [46]. Ce score est basé sur l'association entre 10 caractéristiques des donneurs d'une part, et la survie des greffons d'autre part. Il représente une estimation du risque de perte du greffon pour un receveur : par exemple, lorsqu'un donneur a un score KDRI de 1,28, le receveur a 1,28 fois plus de risques de perte du greffon qu'un donneur « moyen » défini par un KDRI à 1,00. Les 10 paramètres utiles au calcul du KDRI figurent dans la **Table 2**.

**Table 2. Paramètres nécessaires au calcul du score KDRI**

1. Âge
2. Poids
3. Taille
4. Origine ethnique
- Indien
- Asiatique
- Africain américain
- Hispanique
- Iles du pacifique
- Caucasien
- Origines ethniques multiples

<p>5. hypertension artérielle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non</li> <li>- Oui, avec ancienneté &lt; 5 ans</li> <li>- Oui, avec ancienneté entre 6 et 10 ans</li> <li>- Oui, avec ancienneté &gt; 10 ans</li> <li>- Oui, avec ancienneté inconnue</li> <li>- Non renseigné</li> </ul>
<p>6. Diabète</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Non</li> <li>- Oui, avec ancienneté &lt; 5 ans</li> <li>- Oui, avec ancienneté entre 6 et 10 ans</li> <li>- Oui, avec ancienneté &gt; 10 ans</li> <li>- Oui, avec ancienneté inconnue</li> <li>- Non renseigné</li> </ul>
<p>7. Cause du décès</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anoxie</li> <li>- Accident vasculaire cérébral</li> <li>- Traumatisme</li> <li>- Tumeur du système nerveux central</li> <li>- Autre</li> </ul>
<p>8. Créatininémie (mg/dl)</p>
<p>9. Sérologie de l'hépatite C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Positive</li> <li>- Négative</li> <li>- Inconnue / en attente</li> </ul>
<p>10. Donneur décédé après arrêt cardiaque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oui</li> <li>- Non</li> </ul>

Dans ce score également, l'âge a l'impact le plus fort dans le calcul final (avec 1% de risque supplémentaire de perte du greffon par année après 50 ans). Le sexe du donneur n'apparaît pas dans le calcul du score, et surtout les incompatibilités HLA n'interviennent pas.

A partir de ce score, est établi le KDPI (Kidney Donor Profile Index) pour exprimer la qualité d'un donneur par rapport aux autres donneurs, facilement calculable car accessible sur le site de l'OPTN (<http://optn.transplant.hrsa.gov/>). Ce score est largement utilisé aujourd'hui aux Etats-Unis pour l'attribution des greffons rénaux depuis 2014 et a été utilisé dans de nombreuses études, soulevant en particulier l'intérêt d'associer ou non la biopsie rénale aux critères de sélection des donneurs [68] - [65]. Ce score a l'avantage d'être d'utilisation simple et pourrait peut-être, dans le futur, être utilisé en Europe, permettant ainsi des pratiques homogènes et standardisées concernant l'évaluation des donneurs. Un score britannique, plus simple a été récemment publié [69]. Un score français de type KDRI a également été élaboré et est en cours de validation.

## VII. Cas particulier du donneur décédé après arrêt circulatoire

Ce type de donneur n'est pas traité ici car il fait l'objet d'un chapitre spécifique (Cf. Chapitres DDAC M2 et M3).

### Conclusion

La caractérisation des greffons issus de donneurs décédés est devenue très complexe du fait de l'âge croissant et des comorbidités des donneurs. Cinq objectifs semblent particulièrement importants pour les années à venir:

- raccourcir au maximum la durée d'ischémie froide;
- utiliser le plus possible les machines de perfusion pour les donneurs ECD. En France, 67% de ces reins ECD ont été mis sur machine en 2016, avec un objectif de 90% en 2021.
- affiner la nature des biomarqueurs qui peuvent aider à prendre la décision de transplanter ou non l'organe;
- affiner la définition d'un donneur ECD, la réalité étant beaucoup plus complexe que les simples critères utilisés actuellement;
- mettre au point des scores simples d'aide à la décision afin d'homogénéiser les pratiques, d'éviter de transplanter un organe dont la fonction sera très médiocre, et au contraire, de ne pas éliminer de greffons fonctionnels.

Dans les situations les plus complexes, le dialogue entre réanimateur, chirurgien et néphrologue reste la meilleure solution pour décider de l'opportunité du prélèvement.



## Références

1. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzfer RA, Dykstra DM, Gillespie BW, Young EW, Delmonico FL, Wynn JJ, Merion RM, Wolfe RA, Held PJ. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors. *Transplantation* 2002;74(9):1281-1286.
2. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Kaplan B, Port FK. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(3):589-97.
3. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(Suppl 4):114-125.
4. Merion RM, Ashby VB, Wolfe RA, Distant DA, Hulbert-Shearon TE, Metzger RA, Ojo AO, Port FK. Deceased-donor characteristics and the survival benefit of kidney transplantation. *JAMA.* 2005; 294(21):2726-2733.
5. Mc Lachlan MS. The ageing kidney. *Lancet* 1978; 2(8081):143-145.
6. Stengel B, Metzger M, Froissart M, Rainfray M, Berr C, Tzourio C, Helmer C. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly – the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3286-95.
7. Aubert O, Kamar N, Vernerey D, Viglietti D, Martinez F, Duong-Van-Huyen JP, Eladari D, Empana JP, Rabant M, Verine J, Rostaing L, Congy N, Guilbeau-Frugier C, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Giral M, Kessler M, Ladrière M, Delahousse M, Glotz D, Legendre C, Jouven X, Lefaucheur C, Loupy A. Long-term outcomes of transplantation using kidneys from expanded criteria donors: prospective, population based cohort study. *BMJ.* 2015; 351.
8. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Poignas A, Blidi A, Souillou JP, Giral M, Dantan E. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015; 87(2):343-349.
9. Kumar MS, Panigrahi D, Dezii CM, Abouna GM, Chvala R, Brezin J, Kumar AM, Katz SM, McSorley M, Laskow DA. Long-term function and survival of elderly donor kidney transplanted into young adults. *Transplantation* 1998; 65(2):282-285.
10. Stratta RJ, Rohr MS, Sundberg AK, Armstrong G, Hairston G, Hartmann E, Farney AC, Roskopf J, Iskandar SS, Adams PL. Increased kidney transplantation utilizing expanded criteria deceased organ donors with results comparable to standard criteria donor transplant. *Ann Surg.* 2004; 239(5):688-695; discussion 695-697.
11. Frei U, Noeldeke J, Machold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C. Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients - A 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. *Am J Transplant.* 2008; 8(1):50-57.
12. Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, et al. The use of bilateral adult renal allografts – a method to optimize function from donor kidneys with suboptimal nephron mass. *Transplantation* 1996; 61:1261-1263.
13. Fernandez-Lorente L, Riera L, Bestard O, Carrera M, Goma M, Porta N, Torras J, Melilli E, Gil-Vernet S, Grinyo JM, Cruzado JM. Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant* 2012; 12(10):2781-2788.
14. Tanriover B, Mohan S, Cohen DJ, Radhakrishnan J, Nickolas TL, Stone PW, Tsapepas DS, Crew RJ, Dube GK, Sandoval PR, Samstein B, Dogan E, Gaston RS, Tanriover JN, Ratner LE, Hardy MA. Kidneys at

- higher risk of discard: expanding the role of dual kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2014; 14(2):404-415.
15. Rigotti P, Capovilla G, Di Bella C, Silvestre C, Donato P, Baldan N, Furian L. A single-center experience with 200 dual kidney transplantations. *Clinical Transplantation* 2014; 28(12):1433-1440.
  16. De Serres SA, Caumartin Y, Noël R, Lachance JG, Côté I, Naud A, Fradet Y, Mfarrej BG, Agharazii M, Houde I. Dual-kidney transplants as an alternative for very marginal donors : long-term follow-up in 63 patients. *Transplantation* 2010; 90(10):1125-1130.
  17. Pierobon ES, Sandrini S, De Fazio N, Rossini G, Fontana I, Boschiero L, Gropuzzo M, Gotti E, Donati D, Minetti E, Gandolfo MT, Brunello A, Libetta C, Secchi A, Chiaramonte S, Rigotti P. Optimizing utilization of kidneys from deceased donors over 60 years: five-year outcomes after implementation of a combined clinical and histological allocation algorithm. *Transpl Int*. 2013; 26(8):833-41.
  18. Snanoudj R, Timsit MO, Rabant M, Tinel C, Lazareth H, Lamhaut L, Martinez F, Legendre C. Dual Kidney Transplantation: Is It Worth It? *Transplantation* 2017; 101(3):488-497.
  19. Snanoudj R, Rabant M, Timsit MO, Karras A, Savoye E, Tricot L, Loupy A, Hiesse C, Zuber J, Kreis H, Martinez F, Thervet E, Méjean A, Lebret T, Legendre C, Delahousse M. Donor-estimated GFR as an appropriate criterion for allocation of ECD kidneys into single or dual kidney transplantation. *AM J Transplant* 2009; 9(11):2542-2551.
  20. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009; 360(1):7-19.
  21. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012; 366(8):770-771.
  22. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, Rahmel A, Squifflet JP, van Heurn E, Monbaliu D, Ploeg RJ, Pirenne J. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg*. 2010; 252(5):756-764.
  23. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, Calder FR, Allen JE, Jones MN, Collett D, Bradley JA. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *AM J Transplant*. 2010; 10(9):1991-1999.
  24. Baoping J, Shurong L, Hao L, Donghua C, Ying C, Yongfeng L. Hypothermic machine perfusion reduces delayed graft function and improves one-year graft survival of kidneys from expanded criteria donors: A meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(12): e81826.
  25. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, Rahmel A, Squifflet JP, van Heurn E, Monbaliu D, Ploeg RJ, Pirenne J. The prognostic value of renal resistance during hypothermic machine perfusion of deceased donor kidneys. *Am J Transplant*. 2011; 11(10):2214-2220.
  26. Yushkov YY, Alvarez-Casas J, Dikman S, Ying A, Tajik W, Lerner HA, Lewis JA, Obasare ER, Sheth M, Goldstein MJ. Machine measured renal resistance (MMRR) is the most sensitive tool for prediction of early renal allograft survival.: 1787. *Transplantation* 2010;90:290.
  27. De Vries EE, Hoogland ER, Winkens B, Snoeijs MG, van Heurn LW. Renovascular resistance of machine-perfused DCD kidneys is associated with primary nonfunction. *Am J Transplant* 2011; 11(12):2685-2691.

28. Guarrera JV, Goldstein MJ, Samstein B, Henry S, Reverte C, Arrington B, Brown T, Coleman TK, Mattei G, Mendez N, Kelly J, Ratner LE. 'When good kidneys pump badly': outcomes of deceased donor renal allografts with poor pulsatile perfusion characteristics. *Transpl Int*. 2010; 23(4):444-446.
29. Hoogland ER, de Vries EE, Christiaans MH, Winkens B, Snoeijs MG, Van Heurn LW. The value of machine perfusion biomarker concentration in DCD kidney transplantations. *Transplantation* 2013; 95(4):603-610.
30. Moers C, Varnav OC.; van Heurn E, Jochmans I, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Squifflet JP, Paul A, Pirenne J, van Oeveren W, Rakhorst G, Ploeg RJ. The value of machine perfusion perfusate biomarkers for predicting kidney transplant outcome. *Transplantation* 2010; 90(9):966-973.
31. Moreso F, Serón D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Grinyó JM. Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14(4):930-935.
32. Carter JT, Lee CM, Weinstein RJ, Lu AD, Dafoe DC, Alfrey EJ. Evaluation of the older cadaveric kidney donor: the impact of donor hypertension and creatinine clearance on graft performance and survival. *Transplantation* 2000; 70(5):765-771.
33. Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, Ishitani MB, Sterioff S, Stegall MD. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant*. 2003; 3(6):715-721.
34. Pessione F, Cohen S, Durand D, Hourmant M, Kessler M, Legendre C, Mourad G, Noël C, Peraldi MN, Pouteil-Noble C, Tuppin P, Hiesse C. Multivariate analysis of donor risk factors for graft survival in kidney transplantation. *Transplantation* 2003; 75(3):361-367.
35. Hernandez RA, Malek SK, Milford EL, Finlayson SRG, Tullius SG. The combined risk of donor quality and recipient age: Higher-quality kidneys may not always improve patient and graft survival. *Transplantation* 2014;98(10):1069-1076
36. Epstein M. Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7(8):1106-1022.
37. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015; 15(S2):1-34.
38. Anglicheau D, Loupy A, Lefaucheur C, Pessione F, Létourneau I, Côté I, Gaha K, Noël LH, Patey N, Droz D, Martinez F, Zuber J, Glotz D, Thervet E, Legendre C. A simple clinico-histopathological composite scoring system is highly predictive of graft outcomes in marginal donors. *Am J Transplant* 2008; 8(11):2325-2334.
39. Abouna GM, Adnani MS, Kumar MS, Samhan SA. Fate of transplanted kidneys with diabetic nephroathy. *Lancet* 1986; 1:622-623.
40. Cohen JB, Bloom RD, Reese PP, Porrett PM, Forde KA, Sawinski DL. National outcomes of kidney transplantation from deceased diabetic donors. *Kidney Int*. 2015; 21.
41. Cohen JB, Eddinger KC, Locke JE, Forde KA, Reese PP, Sawinski DL. Survival Benefit of transplantation with a deceased diabetic donor kidney compared with remaining on the waitlist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(6):974-982.
42. Mohan S, Tanriover B, Ali N, Crew RJ, Dube GK, Radhakrishnan J, Hardy MA, Ratner LE, McClellan W, Cohen D. Availability, utilization and outcomes of deceased diabetic donor kidneys; analysis based on the UNOS registry. *Am J Transplant* 2012; 12(8):2098-2105.
43. Becker YT, Levenson GE, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Becker BN. Diabetic kidneys can safely expand the donor pool. *Transplantation* 2002;74(1):141-145.

44. Ortiz J, Gregg A, Wen X, Karipineni F, Kayler LK. Impact of donor obesity and donation after cardiac death on outcomes after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2012; 26(3):E284-92.
45. Ashby VB, Leichtman AB, Rees MA, Song PX, Bray M, Wang W, Kalbfleisch JD. A kidney graft survival calculator that accounts for mismatches in age, sex, HLA, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12(7):1148-1160.
46. Rao PS, Schaubel DE, Guindinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, port FK, Sung RS. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: the kidney donor risk index. *Transplantation* 2009; 88(2):231-236.
47. Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwitz J, Bartlett ST. Utilization of the older donor for renal transplantation. *Am J Surg*. 1996; 172(5):551-555; discussion 556-557.
48. Pokorna E, Schüek O, Vitko S, Ekberg H. Estimated and measured donor creatinine clearance are poor predictors of long-term renal graft function and survival. *Am J Transplant* 2002; 2(4):373-380.
49. Jeong HC, lee Sh, Yang Dy, Kim Sy, Kim H, Lee SU, Kim JW, Lee WK. Influence of donor's renal function on the outcome of living kidney transplantation : 10 year follow-up. *Korean J Urol*. 2012; 53(2):126-130.
50. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, Letavernier E, Clerici C, Boffa JJ, Vrtovsniak F. GRF Estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(5):847-849.
51. Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E, Serrano F, Clerici C, Boffa JJ, Vrtovsniak F, Flamant M. External validation of the BIS (Berlin Initiative Study) – 1 GFR estimating equation in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(5):865-867.
52. Kayler LK, Garzon P, Magliocca J, Fujita S, Kim RD, Hemming AW, Howard R, Schold JD. Outcomes and utilization of kidneys from deceased donors with acute kidney injury. *Am J Transplant* 2009; 9(2):367-373.
53. Hall IE, Schröppel B, Doshi MD, Ficek J, Weng FL, Hasz RD, Thiessen-Philbrook H, Reese PP, Parikh CR. Associations of deceased donor kidney injury with kidney discard and function after transplantation. *Am J Transplant*. 2015; 15(6):1623-1631.
54. Heilman RL, Smith ML, Kurian SM, Huskey J, Batra RK, Chakkera HA, Katariya NN, Khamash H, Moss A, Salomon DR, Reddy KS. Transplanting kidneys from deceased donors with severe acute kidney injury. *Am J Transplant* 2015; 15(8):2143-2151.
55. Morgan C, Martin A, Shapiro R, Randhawa PS, Kayler LK. Outcomes after transplantation of deceased-donor kidneys with rising serum creatinine. *Am J Transplant*. 2007; 7(5):1288-1292.
56. Lee MH, Jeong EG, Chang JY, Kim Y, Kim JI, Moon IS, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, Chung BH. Clinical outcome of kidney transplantation from deceased donors with acute kidney injury by Acute Kidney Injury network criteria. *J Crit Care* 2014; 29(3):432-437.
57. Ugarte R, Kraus E, Montgomery RA, Burdick JF, Ratner L, Haas M, Hawxby AM, Karp SJ. Excellent outcomes after transplantation of deceased donor kidneys with high terminal creatinine and mild pathologic lesions. *Transplantation* 2005; 80(6):794-800.
58. Bronchard R, Durand L, Legeai C, Cohen J, Guerrini P, Bastien O. Brain-Dead Donors on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Critical Care Medicine* 2017; 45(10):1734–1741.
59. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodes J. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20(3):565-573.

60. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, Margarit C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parilla P, Ramon J, Bou R. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1996; 61(3):410-413.
61. Hoefler D, Ruttman-Ulmer E, Smits JM, Devries E, Antretter H, Laufer G. Donor hypo- and hypernatremia are predictors for increased 1-year mortality after cardiac transplantation. *Transpl Int.* 2010 Jun; 23(6):589-93.
62. Kazemeyni SM, Esfahani F. Influence of hypernatremia and polyuria of brain-dead donors before organ procurement on kidney allograft function. *Urol J.* 2008; 5(3):173-7.
63. Remuzzi G, Cravedi P, Perna A, Dimitrov BD, Turturro M, Locatelli G, Rigotti P, Baldan N, Beatini M, Valente U, Scalapogna M, Ruggenti P; Dual Kidney Transplant Group. Long-term outcome of renal transplantation from older donors. *N Engl J Med.* 2006; 354(4):343-52.
64. Fernandez-Lorente L, Riera L, Bestard O, Carrera M, Goma M, Porta N, Torras J, Melilli E, Gil-Vernet S, Grinyo JM, Cruzado JM. Long-term results of biopsy-guided selection and allocation of kidneys from older donors in older recipients. *Am J Transplant* 2012; 12(10):2781-2788.
65. Sanchez-Escudero A, Sagasta A, Revuelta I, Rodas L, Paredes D, Musquera M, Diekmann F, Campistol JM, Sole M, Oppenheimer F. Histopathological evaluation of pretransplant donor biopsies in expanded criteria donors with high kidney donor profile index. *Transplant international* 2017; 30(10):975-986.
66. Andres A, Morales JM, Herrero JC et al. Double versus single renal all aged donors. *Transplantation* 2000; 69:2060-2066.
67. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall J et al. Organ donation and utilization in the United States 1997-2006. *Am J Transplant* 2008; 8(Pt2):922-934.
68. Doshi MD, Reese PP, Hall IE, Schröppel B, Ficek J, Formica RN, Weng FL, Hasz RD, Thiessen-Philbrook H, Parikh CR. Utility of applying quality assessment tools for kidneys with KDPI  $\geq 80$ . *Transplantation* 2017 Jun; 101(6):1125-1133.
69. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, Hamed M, Tsyben A, Butler AJ. 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):1084-1098.

# Evaluation cardiaque du donneur avant prélèvement pour transplantation cardiaque

NOM Prénom	Contribution
DORENT Richard, GANDJBAKHCH Estelle, GOEMINNE Céline, IVANES Fabrice, SEBBAG Laurent, BAUER Fabrice, EPAILLY Eric, BOISSONNAT Pascale, NUBRET Karine, AMOUR Julien, VERMES Emmanuelle, OU Phalla, GUENDOOUZ Soulef, CHEVALIER Philippe, LEBRETON Guillaume, FLECHER Erwan, OBADIA Jean-François, LOGEART Damien, DE GROOTE Pascal	Auteurs du texte initial

## Introduction

Les éléments recueillis lors de l'évaluation cardiaque d'un donneur comprennent les données démographiques, les antécédents médicaux, l'histoire clinique, l'électrocardiogramme, les examens biologiques, l'imagerie cardiaque et l'évaluation hémodynamique du donneur [1]. L'âge et le genre féminin du donneur ainsi que la durée d'ischémie froide sont les caractéristiques prédictives d'un risque majoré d'échec après transplantation les plus fréquemment rapportées dans la littérature [2-5]. Il faut garder à l'esprit que les facteurs de risque d'échec liés au receveur jouent un rôle plus important que ceux liés au donneur dans la prédiction de la survie après transplantation [4-6]. De plus, les scores de risque des donneurs discriminent mal les greffés qui décèdent après la transplantation. Néanmoins, il est établi que l'attribution d'un greffon cardiaque issu d'un donneur à haut risque à un receveur à faible risque donne une survie après greffe satisfaisante alors que son attribution à un receveur à haut risque aboutit à une probabilité élevée d'échec [4-6]. D'un point de vue pratique l'évaluation des donneurs doit être faite en fonction des possibilités de l'établissement de santé où le donneur est pris en charge, de son état médical, de la possibilité éventuelle de son transfert vers un autre centre de prélèvement, et de l'organisation locale des différents services de l'établissement impliqués dans la prise en charge et l'évaluation des donneurs. L'absence d'évaluation exhaustive d'un donneur ne doit pas nécessairement conduire à ne pas envisager un prélèvement cardiaque. Il est important que l'évaluation du donneur soit effectuée par des médecins expérimentés travaillant avec les équipes entraînées à la prise en charge des donneurs.

## I. Anamnèse – Électrocardiogramme

Cette première étape est cruciale. Elle a pour but de préciser les caractéristiques démographiques du donneur et, en interrogeant les proches et le médecin traitant, la cause du décès et ses circonstances ainsi que les antécédents médicaux du donneur et plus particulièrement l'existence d'une maladie cardiovasculaire personnelle ou familiale. Un ECG 12 dérivations sera systématiquement effectué.

Un âge du donneur supérieur à 55 ans est associé à un risque plus élevé de décès après transplantation [7]. L'impact de l'âge peut s'expliquer par l'existence d'une maladie coronaire ou d'une hypertrophie ventriculaire gauche chez le donneur, mais peut aussi s'expliquer par l'allocation des greffons provenant de donneurs âgés à des receveurs à plus haut risque. Quoiqu'il en soit, l'évaluation des donneurs âgés doit être plus exhaustive que celle des donneurs jeunes. Finalement, l'utilisation de greffons cardiaques provenant de donneurs âgés doit résulter d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque pour le receveur, comparant sa mortalité prédite sur la liste d'attente à sa survie attendue après transplantation.

Il est impératif de documenter la cause du décès du donneur. Les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'anoxie et les traumatismes représentent la cause du décès chez 97% des donneurs d'organes en état de

mort encéphalique en France. La mortalité après transplantation est plus élevée quand la cause du décès est un AVC [8-10]. Chez les donneurs décédés de cause traumatique il est important de s'assurer de l'absence de lésion cardiaque. L'évaluation de ces donneurs doit écarter la présence d'une contusion myocardique, d'une fuite valvulaire traumatique, d'une rupture d'une paroi du cœur et d'une lésion des gros vaisseaux. Un trouble de la cinétique segmentaire ou globale du ventricule gauche, un épanchement péricardique et des taux élevés de troponine dans un contexte de traumatisme thoracique important doit faire évoquer une contusion myocardique. L'utilisation de greffons cardiaques provenant de donneurs décédés d'infection est rare. Dans ce cadre spécifique, la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire (ISHLT) recommande d'exclure un prélèvement cardiaque chez les donneurs décédés avec une endocardite, qui sera en particulier recherchée par l'inspection du greffon par le chirurgien, mais aussi les donneurs avec une dysfonction myocardique induite par le sepsis, ainsi que ceux ayant une infection par un germe non communautaire et ceux décédés plus de 96 heures après leur hospitalisation [11]. L'ISHLT recommande aussi de disposer de plusieurs hémocultures négatives avant le prélèvement alors que le donneur a reçu un traitement antibiotique approprié, qui sera également utilisé chez le receveur. Les résultats de la transplantation chez les patients ayant reçu un greffon provenant d'un donneur ayant eu un arrêt cardiaque après l'événement responsable de la mort encéphalique sont similaires à ceux recevant des greffons issus de donneurs n'ayant pas présenté d'arrêt cardiaque [12]. Cependant la durée du no-flow et du low-flow ainsi que le traitement mis en œuvre lors de l'arrêt cardiaque doivent faire partie des informations disponibles lors de la proposition du greffon. A l'opposé chez les donneurs pour lesquels la cause de la mort encéphalique n'a pas été établie, ainsi que chez ceux pour lesquels la relation temporelle entre l'arrêt cardiaque et la mort encéphalique est inconnue, une recherche approfondie de cardiopathie sous-jacente doit être entreprise. Si la maladie coronaire est la plus fréquente des causes de mort subite d'origine cardiaque chez les patients de plus de 40 ans, chez les patients de moins de 40 ans, les cardiomyopathies héréditaires et acquises (cardiomyopathies hypertrophiques et dilatées, dysplasie arythmogène du ventricule droit et myocardites) et les canalopathies héréditaires et les syndromes de mort subite rythmiques représentent respectivement 30-35% et 30-40% des causes de mort subite d'origine cardiaque [13]. De ce point de vue, il faut souligner que le diagnostic de canalopathie (QT long, Brugada ou syndrome de repolarisation précoce) chez les patients en mort encéphalique est difficile en raison des perturbations hydro-électrolytiques et de l'activation du système nerveux autonome, qui modifient la repolarisation sur l'ECG [14]. La réalisation d'une transplantation associée à l'implantation d'un défibrillateur automatique implantable chez des candidats ayant reçu un greffon issu d'un donneur ayant eu une mort subite rythmique avec une fonction cardiaque normale n'a pas été évaluée.

Les antécédents de toxicomanie doivent être spécifiés. Il a été rapporté dans la littérature que les résultats des transplantations réalisées en utilisant des greffons provenant de donneurs avec une consommation passée ou active de cocaïne, et, de donneurs alcooliques chroniques, sont semblables aux résultats habituels, si la fonction cardiaque des donneurs est normale et qu'il n'y pas d'hypertrophie ventriculaire gauche [11, 15-17].

Les résultats de l'électrocardiogramme 12 dérivations doivent être indiqués. Les anomalies ECG les plus fréquemment observées chez les donneurs sont une tachycardie sinusale, des extrasystoles supraventriculaires, un allongement de l'intervalle QT, un décalage du segment ST ou des ondes T négatives et des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche [1]. Ces anomalies peuvent résulter de l'orage catécholergique contemporain de la mort encéphalique. L'hypertrophie ventriculaire gauche doit être infirmée par l'échocardiographie.



## II. Évaluation de la structure et de la fonction cardiaque

### 1. Échographie

L'échographie transthoracique (ETT) est la méthode d'imagerie de référence pour l'évaluation de la structure et de la fonction cardiaque des donneurs [18-20]. Entre 20 et 50% des décisions de non prélèvement cardiaque sont fondées sur l'échographie, tandis que 29% des greffons peuvent être transplantés malgré des anomalies constatées à l'ETT. Outre les considérations techniques notamment liées à la qualité des images recueillies en réanimation ou en Unité de Soins Intensifs, l'interprétation des images constitue la principale préoccupation. Il est en effet préférable d'indiquer qu'une mesure n'a pas pu être faite, plutôt que de saisir un résultat inexact. Le **Tableau 1** résume les principaux paramètres échographiques habituellement colligés [21]. La deuxième particularité de l'évaluation échographique des donneurs en mort encéphalique est le caractère transitoire de certaines anomalies. C'est pour cette raison qu'en cas d'anomalie initiale de la fonction ventriculaire gauche l'évaluation doit être répétée [22,23]. Ainsi, il est crucial que l'échographie soit effectuée et/ou interprétée par un échographiste expérimenté ayant une expertise en cardiologie [24, 25]. La fraction d'éjection ventriculaire gauche est le paramètre de fonction ventriculaire gauche le plus utilisé [26]. Certains patients avec des anomalies sévères de la cinétique segmentaire mais une coronarographie normale, récupèrent complètement après la transplantation [27]. Les autres paramètres échographiques importants sont résumés dans le **Tableau 1**. L'échocardiographie transœsophagienne est indiquée chez les patients anéchogènes, chez les sujets infectés, pour exclure une endocardite, et, pour l'évaluation de certaines valvulopathies. La standardisation du compte-rendu échographique est nécessaire.

### 2. Surveillance hémodynamique invasive

La surveillance hémodynamique invasive des donneurs permet d'adapter leur prise en charge aux conséquences du passage en mort encéphalique, avec initialement une tachycardie, une augmentation des résistances vasculaires systémiques, une hypertension et possiblement une dysfonction myocardique, puis, une vasoplégie et une dysfonction ventriculaire gauche, qui entraînent une altération de la perfusion tissulaire périphérique [28]. La prise en charge hémodynamique du donneur en mort encéphalique est traitée dans un autre chapitre de cet ouvrage.

Cette surveillance hémodynamique repose habituellement sur une mesure invasive de la pression artérielle et la mise en place d'un cathéter veineux central, qui permet de calculer la saturation veineuse en oxygène et le débit cardiaque. Le cathétérisme de l'artère pulmonaire avec une sonde de Swan-Ganz doit être réservé aux patients présentant une instabilité hémodynamique sévère [29]. Si les indices statiques de précharge ne permettent pas de prédire la réponse au remplissage, plusieurs marqueurs dynamiques tels que les variations de la pression pulsée et du volume systolique sont corrélés à la réponse au remplissage [30-36]. Dans tous les cas, les objectifs de la prise en charge sont, un index cardiaque  $\geq 2,2$  L/min/m<sup>2</sup>, une pression artérielle moyenne  $\geq 60$  mmHg, des lactates  $\leq 2$  mmol/L, une saturation veineuse en oxygène centrale ou mixte  $\geq 60\%$  et un débit urinaire  $\geq 1$  ml/kg /h, avec des doses de vasopresseur aussi basses que possible [37-39].

### 3. Imagerie par résonance magnétique cardiaque

Théoriquement, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque pourrait être la méthode de choix pour évaluer la structure et la fonction cardiaque et caractériser les anomalies tissulaires (inflammation, œdème, infarctus). Cependant, à ce jour, l'IRM n'est pas utilisée pour explorer les greffons cardiaques, du fait de son accès limité, de la nécessité de déplacer le donneur en radiologie, de la nécessité de n'avoir que des dispositifs IRM compatibles, et également, de la nécessité d'un arrêt itératif de la ventilation mécanique pendant l'acquisition des images.

## III. Évaluation de la circulation coronaire

En France comme dans les autres pays européens, l'augmentation de l'âge des donneurs d'organes s'accompagne d'une augmentation de la probabilité de maladie coronaire. La prévalence de la maladie coronaire varie de 42% dans une cohorte de donneurs américains âgés de 40 à 65 ans [40] à 58% dans une cohorte française de donneurs âgés de 45 à 70 ans [41]. La prévalence des lésions coronaires significatives, définies comme des sténoses de la lumière  $\geq 50\%$ , varie de 6,5% dans une cohorte européenne de donneurs âgés de 40 à 49 ans [42] à 23% dans la cohorte française [41]. Ainsi, la fréquence de la maladie coronaire obstructive chez les donneurs français est celle prédite par le modèle de Diamond-Forrester chez les patients sans angor [43].

### 1. Coronarographie

Comme dans la population générale [44], les recommandations, canadiennes [45], américaines [46] et européennes [1] concernant les indications de coronarographie chez les donneurs d'organe dépendent de l'âge et du genre du donneur ainsi que de la présence de facteurs de risque cardiovasculaires (**Tableau 2**). Il faut noter que les facteurs de risque cardiovasculaires pris en compte diffèrent d'une recommandation à l'autre.

Une étude a montré que la présence d'une maladie coronaire pluritronculaire chez le donneur augmente le risque d'échec précoce après la greffe [47]. En outre, il a été rapporté une diminution de la survie après transplantation des receveurs ayant reçu des greffons issus de donneurs âgés de  $\geq 40$  ans, lorsqu'une coronarographie n'avait pas été réalisée lors de l'évaluation du donneur [48]. En revanche, les données concernant l'influence de la maladie coronaire du donneur sur le développement de la maladie coronaire du greffon après transplantation sont contradictoires [49,50]. Finalement, l'ISHLT recommande de ne pas utiliser les greffons issus de donneurs présentant une maladie coronaire des principales artères épicaudiques, à moins que ce greffon ne soit alloué à un candidat inscrit en liste d'attente alternative pouvant bénéficier d'un pontage coronaire concomitant (classe IIa) [11].

Les recommandations européennes [1] proposent un dépistage systématique de la maladie coronaire par une coronarographie pour : 1- tous les hommes  $> 55$  ans, 2- les femmes  $\geq 55$  ans avec un ou plusieurs facteurs de risque, et 3- les hommes et les femmes entre 46 et 55 ans avec deux facteurs de risque ou plus.

Il n'y a actuellement aucune recommandation sur la façon dont la coronarographie doit être effectuée. Cependant, l'artère radiale droite est l'accès préféré, sauf en cas d'instabilité hémodynamique sévère. La dose de produit de contraste doit être réduite au minimum avec une préférence pour les derniers agents de contraste non ioniques. Les images doivent être anonymisées et disponibles pour les équipes de transplantation.

Une étude allemande [51] et une étude française [52] ont montré que l'injection de produit de contraste lors de la coronarographie n'affecte pas la fonction rénale des greffés rénaux, dont le donneur a eu une coronarographie. Dans l'étude française, l'incidence de la dysfonction primaire du greffon (DPG), la durée de la DPG et le taux de filtration glomérulaire à 1 an étaient similaires chez les 410 receveurs de greffons rénaux issus d'un donneur ayant eu une coronarographie et les 482 dont le greffon rénal provenait d'un donneur n'ayant pas eu de coronarographie.

## 2. Coroscaner

Depuis le premier rapport de 1995 [53], la qualité de l'imagerie des artères coronaires par le coroscaner s'est considérablement améliorée [54]. La performance diagnostique du coroscaner a été rapportée dans plus de 50 études et méta-analyses [55-57]. Chez des patients sélectionnés, sa sensibilité varie de 73% à 99% et sa spécificité de 93% et 97%, avec les appareils 64 barrettes, pour les artères coronaires avec un diamètre d'au moins 1,5-2,0 mm et un seuil de sténose  $\geq 50\%$  [58, 59]. L'absence de calcification coronaire en tomodensitométrie est associée à un très faible risque d'événements cardiovasculaires [60]. De même, les patients ayant un coroscaner normal présentent un risque d'événement clinique comparable à celui des sujets sains [61, 62]. Néanmoins, l'utilité du coroscaner dans l'évaluation des donneurs d'organe en mort encéphalique n'a pas été établie. La tachycardie presque constante chez les donneurs limite la qualité des images obtenues. De plus, le coroscaner nécessite une injection de produit de contraste supplémentaire, car il ne peut pas se faire en même temps que le scanner d'évaluation des autres organes. Enfin, son interprétation nécessite la présence d'un radiologue formé à la reconstruction des images coronaires.

Ainsi, la coronarographie reste la méthode recommandée pour évaluer la circulation coronaire des donneurs.

# IV. Biomarqueurs

L'évaluation des biomarqueurs pourrait fournir des informations prédictives importantes, permettant une stratification du risque du donneur potentiel de greffon cardiaque [63].

## 1. Troponines

Les troponines sont utilisées comme biomarqueur de lésion myocardique. Les rares études qui ont étudié l'impact pronostique des concentrations de troponine chez le donneur sur les résultats après la greffe, ont rapporté des résultats contradictoires. Les premières études ont suggéré un impact négatif des concentrations élevées de troponine chez les donneurs quant à la fonction du greffon [64-69], mais cela n'a pas été confirmé par les études plus récentes menées dans des populations plus importantes [70-74]. Il faut noter la grande hétérogénéité des méthodes utilisées pour le dosage de troponine, ainsi que des populations

incluses. Jusqu'à présent, les dosages de haute sensibilité n'ont pas été évalués. Quand un résultat est rendu lors de l'évaluation d'un donneur, il est important de connaître la limite de détection, le coefficient de variation et le 99<sup>ème</sup> percentile du kit de dosage utilisé. On considère actuellement que de faibles augmentations des concentrations de troponine ne sont pas cliniquement pertinentes [75]. Une coronarographie est recommandée en cas d'augmentation importante de la concentration de troponine associée à des anomalies de l'ECG et / ou de l'échographie.

## **2. Les peptides natriurétiques**

Les concentrations de peptide natriurétique de type B (BNP) sont corrélées aux mesures hémodynamiques faites chez le donneur et apportent des informations pronostiques [76, 77]. Dans une petite cohorte de 45 greffés cardiaques, la concentration de BNP et l'âge des donneurs étaient les facteurs prédictifs indépendants les plus fiables du débit cardiaque après transplantation [78]; une concentration de BNP chez le donneur > 160 pg/ml prédisait une performance cardiaque médiocre chez le receveur, définie par un index cardiaque < 2,2 l / min / m<sup>2</sup> au 12<sup>ème</sup> jour après la transplantation. Ces données ne justifient pas de prendre en compte le dosage de peptides natriuretiques dans l'évaluation des greffons cardiaques.

## **3. Marqueurs d'inflammation**

Plusieurs publications ont rapporté la libération de cytokines et l'induction de gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires dans le myocarde des donneurs en mort encéphalique [63, 79, 80]. Les concentrations de différents marqueurs de l'inflammation (interleukines 1 et 6, facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ), CRP, procalcitonine (PCT)) augmentent après le passage en mort encéphalique [81]. Les augmentations des taux de PCT et de TNF $\alpha$  semblent être liées à l'hémodynamique des donneurs. Il a également été démontré que des taux élevés de PCT étaient prédictifs d'une défaillance primaire du greffon [81], indépendamment des taux de troponine [82]. En outre, l'activité pro-apoptotique et pro-inflammatoire dans le myocarde, mesurée sur les biopsies après transplantation, joue un rôle dans la survenue d'une défaillance primaire du greffon [83].

## **4. L'avenir des stratégies d'évaluation des biomarqueurs**

Les études précédentes sont insuffisantes pour recommander un dosage de ces biomarqueurs dans l'évaluation des greffons cardiaques. Bien qu'ils décrivent différents modes de stress et de lésion myocytaire, ainsi qu'un environnement pro-inflammatoire, aucun des biomarqueurs testés ne permet une discrimination fiable entre les greffons qui devraient ou ne devraient pas être utilisés pour la transplantation. Des études dans une population plus importante sont nécessaires pour affiner les valeurs limites, analyser la combinaison la plus pertinente de biomarqueurs et déterminer l'intérêt des mesures répétées. Enfin, d'autres biomarqueurs de stress, tels que ST2, MRproADM ou GDF15, n'ont pas été étudiés.

## V. Arythmies et troubles de la conduction

### 1. Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FA) est l'arythmie la plus fréquente dans la population générale (1-1,5% de la population française). Son incidence augmente avec l'âge [84]. La FA est associée à une morbidité accrue, principalement due à des complications thromboemboliques et à une insuffisance cardiaque. La mortalité à un an des patients atteints de FA varie entre 2% et 4% [85-87]. Dans une étude nord-américaine faite à partir de 980 ECG de donneurs, il a été observé que 97% des patients étaient en rythme sinusal et 1% avaient respectivement des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires [88]. Les conséquences d'une FA chez le donneur sont inconnues. Cependant, la fibrillation auriculaire est souvent un marqueur de cardiopathie sous-jacente. A la différence de la FA paroxystique, la FA persistante ou permanente est fréquemment associée à un remodelage auriculaire et ventriculaire et, par conséquent, à une anomalie de structure et de fonction du greffon. Les techniques chirurgicales actuelles de la transplantation excluent la paroi postérieure de l'oreillette gauche et les veines pulmonaires réalisant un isolement complet des veines pulmonaires, ce qui est le traitement de la fibrillation auriculaire et peut expliquer la faible incidence de la FA après transplantation par rapport à d'autres chirurgies cardiaques [89]. La FA observée en post opératoire d'une transplantation cardiaque est ainsi généralement causée par un rejet, une maladie coronaire ou un syndrome inflammatoire [89].

### 2. Troubles de la conduction

La grande étude EKG-study nord-américaine chez les donneurs a montré une fréquence de bloc de branche droit (BBD) de 2% et de bloc fasciculaire de 1,3% [88]. Le bloc de branche gauche (BBG) est rare (0,1%). Le bloc auriculo-ventriculaire du premier degré (BAV) est retrouvé dans 1% des cas, tandis que le BAV du 2ème degré est rare (0,1%). Les troubles de la conduction étaient associés à un taux de prélèvement cardiaque plus faible. En présence de troubles de la conduction, en particulier de BBG, une évaluation attentive des greffons doit être effectuée pour exclure une maladie cardiaque sous-jacente, en particulier une maladie coronaire [90, 91]. La présence d'une pré-excitation chez le donneur ne doit pas exclure un prélèvement cardiaque si une ablation par radiofréquence de la voie accessoire peut être réalisée après la transplantation [92].

## VI. Evaluation per opératoire :

L'évaluation finale est effectuée par le chirurgien qui prélève le cœur. Cette étape est également primordiale et toute la procédure de transplantation est parfois arrêtée en raison d'une constatation chirurgicale lors du prélèvement. En particulier, le chirurgien devra palper les structures anatomiques (aorte, artère pulmonaire, oreillettes), examiner le cœur pour rechercher les anomalies de cinétique segmentaire, des cicatrices et une éventuelle contusion, palper les artères coronaires à la recherche d'athérosclérose (surtout en l'absence de coronarographie). Un appel téléphonique de confirmation est ensuite donné au centre de transplantation pour prévenir l'équipe si le cœur est acceptable.

## Conclusions

Ce chapitre détaille les différents éléments de l'évaluation cardiaque des donneurs potentiels d'organes. De la qualité de cette évaluation dépendent l'utilisation des greffons ainsi que les résultats de la transplantation. Cette évaluation doit détecter les points de préoccupation et conduire à leur prise en charge. La caractérisation des donneurs en donneurs à faible ou à haut risque est prise en compte dans l'attribution actuelle des greffons cardiaques.

**Tableau 1. Variables recueillies à l'échographie**

<b>Variables</b>	<b>Informations requises, incidence</b>
Taille de l'oreillette gauche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diamètre en parasternal grand axe (PSGA)</li> <li>• Surface en apical 4 cavités (A4C)</li> </ul>
Fonction ventriculaire gauche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEVG calculée en Simpson monoplan ou biplan</li> <li>• Analyse régionale de la cinétique segmentaire</li> </ul>
Dimensions du ventricule gauche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diamètre télédiastolique en PSGA</li> <li>• Epaisseur pariétale (septum/paroi postérieure) en PSGA</li> </ul>
Anomalie valvulaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance/sténose, quantification</li> <li>• Morphologie de la valve</li> </ul>
Dimensions du ventricule droit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diamètre télédiastolique (anneau tricuspide) en A4C</li> </ul>
Fonction ventriculaire droite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TAPSE (excursion systolique de l'anneau tricuspide)</li> </ul>
Insuffisance tricuspide	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitesse maximale en doppler continu</li> </ul>
Dimensions de la veine cave inférieure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diamètres en vue sous costale</li> </ul>
Dimensions de l'aorte ascendante	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diamètre en PSGA</li> </ul>
Péricarde	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence d'un épanchement, quantification, description</li> </ul>
Anomalie cardiaque (découverte fortuite)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Description</li> </ul>

**Tableau 2. Indications de coronarographie**

<b>Canada (45)</b>	Homme	40-55 ans	≥2 facteurs de risque
		>55 ans	Tous
	Femme	45-60 ans	≥2 facteurs de risque
		>60 ans	Toutes
	Homme et femme	Quelque soit l'âge	≥3 facteurs de risque Usage de cocaïne
<b>Europe (1)</b>	Homme	45-55 ans	≥2 facteurs de risque
		>55 ans	Tous
	Femme	45-55 ans	≥2 facteurs de risque
		>55 ans	≥1 facteur de risque
<b>Etats-Unis (46)</b>	Homme et femme	>40 ans	Tous
	Homme et femme	Quelque soit l'âge	>1 facteur de risque

**Facteurs de risque:**

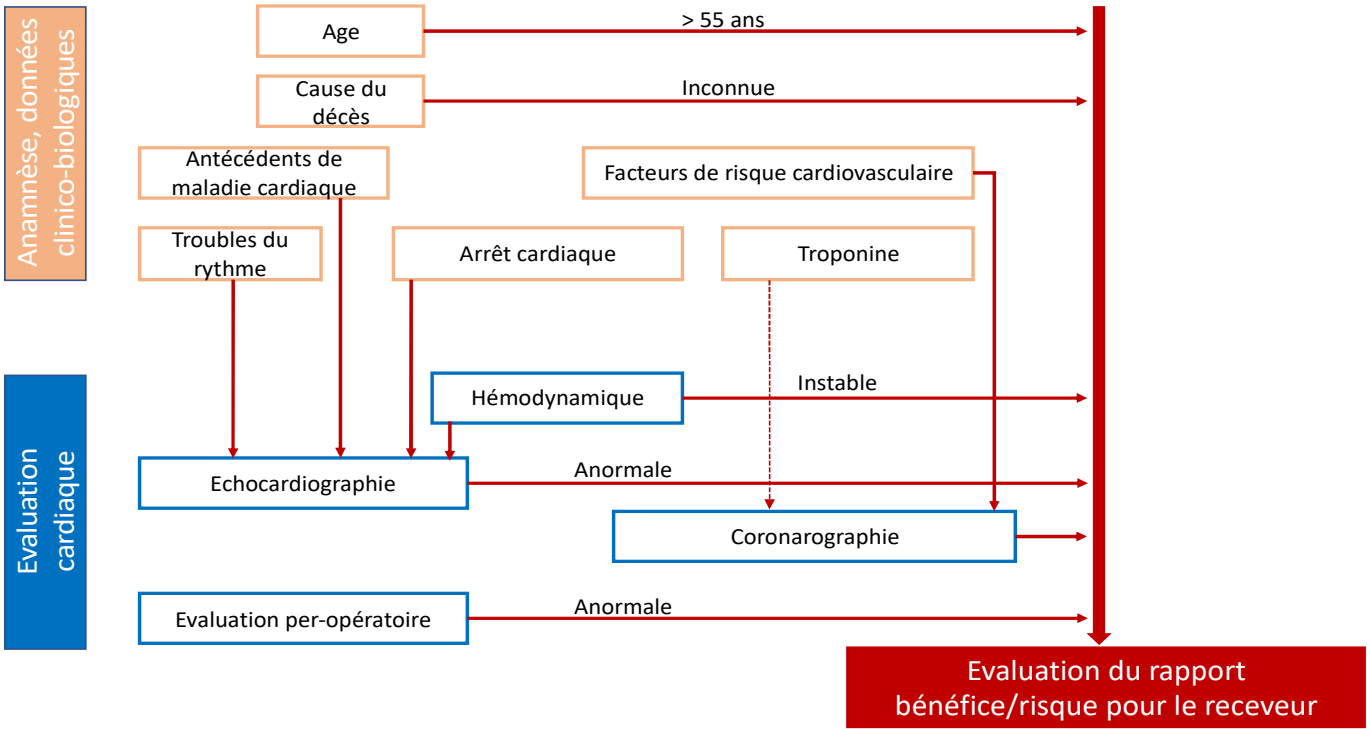
**Canada (45):** tabac, hypertension, diabète, hyperlipidémie, IMC >32, antécédents familiaux de maladie coronaire, antécédent personnel de maladie coronaire, ischémie sur l'ECG, anomalie de la cinétique segmentaire antérolatérale sur l'échographie, fraction d'éjection ventriculaire gauche en échographie ≤40%

**Europe (1):** hypertension, diabète, tabac, l'abus d'alcool, âge, hyperlipidémie, usage de cocaïne

**Etats-Unis (46):** hypertension, diabète, tabac, dyslipidémie, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce, antécédent d'usage de cocaïne



Figure. Etapes de l'évaluation cardiaque



## Références

1. Keitel S. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 6th ed. Strasbourg. . European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe; 2016.
2. [Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: adult heart transplantation report-2016: http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry](http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry).
3. Smits JM, De Pauw M, de Vries E et al. Donor scoring system for heart transplantation and the impact on patient survival. J Heart Lung Transplant 2012;31:387-97.
4. Jasseron C, Legeai C, Cantrelle C et al Donor- and recipient-related predictors of mortality after heart transplantation: results from a contemporary French national cohort. J Heart Lung Transplant 2015;34 supplement:S61.
5. Weiss ES, Allen JG, Kilic A et al. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation. J Heart Lung Transplant 2012;31:266-73.
6. Trivedi JR, Cheng A, Ising M, Lenneman A, Birks E, Slaughter MS. Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring: A UNOS Database Analysis. ASAIO J 2016;62:297-301.
7. Weber DJ, Wang Iw, Gracon ASA et al. The impact of donor age on survival after heart transplantation : an analysis of the United Network for Organ Sharing (UNOS) registry. J Card Surg 2014;29:723-8.
8. Singhal AK, Sheng X, Drakos SG and Stehlik J. Impact of donor cause of death on transplant outcomes: UNOS registry analysis. Transplant Proc 2009;41:3539-44.
9. Tsai FC, Marelli D, Bresson J et al. Use of hearts transplanted from donors with atraumatic intracranial bleeds. J Heart Lung Transplant 2002;21:623-8.
10. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. J Heart Lung Transplant 2016;35:1158-69.
11. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R et al. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of the heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2010;29:914-56.
12. Galeone A, Varnous S, Lebreton G et al. Impact of cardiac arrest resuscitated donors on heart transplant recipients' outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:622-630.
13. Semsarian C, Ingles J, Wilde AA. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. Eur Heart J 2015;36:1290-6.
14. Taggart P. Brain-heart interactions and cardiac ventricular arrhythmias. Neth Heart J 2013;21:78-81.
15. Xu DS, Hartman D, Ludrosky K et al. Impact of donor high-risk social behaviors on recipient survival in cardiac transplantation. Transplantation 2010;89:873-8.
16. Jacob KA, de Heer LM, de Heer F, Kluin J. Chronic alcoholic donors in heart transplantation: a mortality meta-analysis. International J Cardiol 2015;191:7-10.
17. Taghavi S, Jayarajan SN, Komaroff E et al. Use of heavy drinking donors in heart transplantation is not associated with worse mortality. Transplantation 2015;99:1226-30.
18. Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF et al. Consensus conference report: maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations, March 28-29, 2001, Crystal City, Va. Circulation 2002;106:836-41.

19. Nair N, Gongora E. Role of cardiovascular imaging in selection of donor hearts. *World J Transplant* 2015;5:348-53.
20. Gilbert EM, Krueger SK, Murray JL et al. Echocardiographic evaluation of potential cardiac transplant donors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:1003-7.
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
22. Bombardini T, Gherardi S, Arpesella G et al. Favorable short-term outcome of transplanted hearts selected from marginal donors by pharmacological stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:353-62.
23. Zaroff JG, Babcock WD, Shiboski SC, Solinger LL, Rosengard BR. Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:383-8.
24. Venkateswaran RV, Bonser RS, Steeds RP. The echocardiographic assessment of donor heart function prior to cardiac transplantation. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:260-3.
25. Khush KK, Nguyen J, Goldstein BA, McGlothlin DP, Zaroff JG. Reliability of transthoracic echocardiogram interpretation in potential adult heart transplant donors. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:266-9.
26. Zaroff J. Echocardiographic evaluation of the potential cardiac donor. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:S250-2.
27. Seiler C, Laske A, Gallino A, Turina M, Jenni R. Echocardiographic evaluation of left ventricular wall motion before and after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:867-74.
28. Kransdorf EP, Stehlik J. Donor evaluation in heart transplantation: The end of the beginning. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:1105-13.
29. Stoica SC, Satchithananda DK, Charman S et al. Swan-Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:615-22.
30. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 2016;316:1298-309.
31. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
32. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 2016;6:111.
33. Biais M, Ehrmann S, Mari A et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care* 2014;18:587.
34. Cinotti R, Roquilly A, Mahe PJ et al. Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: a multicentric echocardiographic observational study. *J Crit Care* 2014;29:489-94.
35. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med* 2016;44:981-91.
36. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med* 2017;45:415-421.

37. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ et al. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002;2:701-11.
38. MacLean A, Dunning J. The retrieval of thoracic organs: donor assessment and management. *Br Med Bull* 1997;53:829-43.
39. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 2004;351:2730-9.
40. Hauptman PJ, O'Connor KJ, Wolf RE, McNeil BJ. Angiography of potential cardiac donors. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1252-8.
41. Cantrelle C, Lefeuvre C, Genet T et al. Predictors of normal angiography in older donors: result from a prospective national study. *J Heart Lung Transplant* 2015;35:S212.
42. Grauhan O, Patzurek J, Knosalla C et al. Coronary angiography in heart donors: a necessity or a luxury? *Transplant Proc* 2001;33:3805.
43. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011;32:1316-30.
44. Genders TSS, Steyerberg EW, Hunink MGM et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012.344:e3485.
45. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *CMJ* 2006;174: S13-S30.
46. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med* 2015;43:1291-325.
47. Grauhan O, Siniawski H, Dandel M et al. Coronary atherosclerosis of the donor heart--impact on early graft failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:634-8.
48. Davis M, Fine NM, Roussos M, Khan R, Malas T, Hunt SA. Coronary angiography of older donor hearts during evaluation for transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;32:S161.
49. Marelli D, Laks H, Bresson S et al. Results after transplantation using donor hearts with preexisting coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:821-5.
50. Li H, Tanaka K, Anzai H et al. Influence of pre-existing donor atherosclerosis on the development of cardiac allograft vasculopathy and outcomes in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2470-6.
51. Grosse K, Brauer B, Küçük O et al. Does contrast medium administration in organ donors affect early kidney graft function? *Transplant Proc* 2006;38:668-9.
52. Lesouhaitier M, Legeai C, Savoye E et al. Performing coronary angiography in high risk cardiac donors does not affect renal function in kidney recipients. *J Heart Lung Transplant* 2017;36: S43.62.
53. Moshage WE, Achenbach S, Seese B, Bachmann K, Kirchgeorg M. Coronary artery stenoses: three-dimensional imaging with electrocardiographically triggered, contrast agent-enhanced, electron-beam CT. *Radiology* 1995;196:707-14.
54. Abbara S, Blanke P, Maroules CD et al. SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2016;10:435-449.

55. Mowatt G, Cook JA, Hillis GS et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* 2008;94:1386-93.
56. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324-36.
57. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1724-32.
58. Makaryus AN, Henry S, Loewinger L, Makaryus JN, Boxt L. Multi-Detector Coronary CT Imaging for the Identification of Coronary Artery Stenoses in a "Real-World" Population. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:13-22.
59. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
60. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS et al. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2017;11:157-168.
61. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:675-88.
62. Hulten EA, Carbonaro S, Petrillo SP, Mitchell JD, Villines TC. Prognostic value of cardiac computed tomography angiography: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1237-47.
63. Dronavalli VB, Banner NR, Bonser RS. Assessment of the potential heart donor: a role for biomarkers? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:352-61.
64. Grant JW, Canter CE, Spray TL et al. Elevated donor cardiac troponin I. A marker of acute graft failure in infant heart recipients. *Circulation* 1994;90:2618-21.
65. Riou B, Dreux S, Roche S et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation* 1995;92:409-14.
66. Vijay P, Scavo VA, Morelock RJ, Sharp TG, Brown JW. Donor cardiac troponin T: a marker to predict heart transplant rejection. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1934-9.
67. Hokl J, Cerny J, Nemec P, Studenik P, Simkova M. Troponin T serum levels in donors related to troponin T levels in recipients immediately after heart transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:137-8.
68. Potapov EV, Ivanitskaia EA, Loebe M et al. Value of cardiac troponin I and T for selection of heart donors and as predictors of early graft failure. *Transplantation* 2001;71:1394-400.
69. Venkateswaran RV, Ganesh JS, Thekkudan J et al. Donor cardiac troponin-I: a biochemical surrogate of heart function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:286-92; discussion 292.
70. Miller WL, Edwards BS, Kremers WK et al. Elevated donor troponin levels are associated with a lower frequency of allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:2075-8.
71. Khush KK, Menza RL, Babcock WD, Zaroff JG. Donor cardiac troponin I levels do not predict recipient survival after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1048-53.

72. Boccheciampe N, Audibert G, Rangeard O et al. Serum troponin Ic values in organ donors are related to donor myocardial dysfunction but not to graft dysfunction or rejection in the recipients. *Int J Cardiol* 2009;133:80-6.
73. Lin KY, Sullivan P, Salam A et al. Troponin I levels from donors accepted for pediatric heart transplantation do not predict recipient graft survival. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:920-7.
74. Madan S, Saeed O, Shin J et al. Donor Troponin and Survival After Cardiac Transplantation: An Analysis of the United Network of Organ Sharing Registry. *Circ Heart Fail* 2016;9.
75. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Zaroff JG, Goldstein BA. Donor predictors of allograft use and recipient outcomes after heart transplantation. *Circ Heart Fail* 2013;6:300-9.
76. Amir NL, Gerber IL, Edmond JJ, Langlands JM, Richards AM, Ruygrok PN. Plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiac donors. *Clinical transplantation* 2009;23:174-7.
77. Dronavalli VB, Ranasinghe AM, Venkateswaran RJ et al. N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide: a biochemical surrogate of cardiac function in the potential heart donor. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:181-6.
78. Vorlat A, Conraads VM, Jorens PG et al. Donor B-type natriuretic peptide predicts early cardiac performance after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:579-84.
79. Birks EJ, Owen VJ, Burton PB et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation. *Circulation* 2000;102:326-31.
80. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation* 2009;88:582-8.
81. Wagner FD, Jonitz B, Potapov EV et al. Procalcitonin, a donor-specific predictor of early graft failure-related mortality after heart transplantation. *Circulation* 2001;104:1192-6.
82. Potapov EV, Wagner FD, Loebe M et al. Elevated donor cardiac troponin T and procalcitonin indicate two independent mechanisms of early graft failure after heart transplantation. *Int J Cardiol* 2003;92:163-7.
83. Marasco SF, Sheeran FL, Chaudhuri K, Vale M, Bailey M, Pepe S. Molecular markers of programmed cell death in donor hearts before transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:185-93.
84. Charlemagne A, Blacher J, Cohen A et al. Epidemiology of atrial fibrillation in France: extrapolation of international epidemiological data to France and analysis of French hospitalization data. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:115-24.
85. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
86. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
87. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3018-26.
88. Khush KK, Menza R, Nguyen J, Goldstein BA, Zaroff JG, Drew BJ. Electrocardiographic characteristics of potential organ donors and associations with cardiac allograft use. *Circ Heart Fail* 2012;5:475-83.
89. Hamon D, Taleski J, Vaseghi M, Shivkumar K, Boyle NG. Arrhythmias in the Heart Transplant Patient. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2014;3:149-55.
90. Bussink BE, Holst AG, Jespersen L, Deckers JW, Jensen GB, Prescott E. Right bundle branch block: prevalence, risk factors, and outcome in the general population: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2013;34:138-46.

91. Schneider JF, Thomas HE, Jr., Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90:303-10.
92. Conraads V, Vorlat A, Miljoen H, De Paep R, Rodrigus I, Vrints C. Successful ablation of atrioventricular accessory pathway after cardiac transplantation. *Transpl Int* 2005;17:872-6.

## Qualification des greffons pulmonaires

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr DORENT Richard	Agence de la biomédecine	Coordinateur Contexte et histoire clinique
Dr MAL Hervé	HU PARIS NORD Site BICHAT	Biologie Imagerie
Dr CHEISSON Gaëlle	HU PARIS SUD Site KREMLIN BICETRE	Fibroscopie Conditions de l'évaluation
Dr MERCIER Olaf	HOPITAL MARIE LANNELONGUE	Evaluation per opératoire



## I. Introduction

La transplantation pulmonaire est à de nombreux égards une transplantation d'organe à part. En effet, l'activité de prélèvement des greffons pulmonaires est la plus faible activité de prélèvement de tous les organes solides, à l'exception du pancréas. Ainsi en 2016, parmi les 1770 donneurs en mort encéphalique prélevés d'au moins un organe en France, 28% ont eu un prélèvement cardiaque, 74% un prélèvement hépatique, 93% un prélèvement rénal et seulement 21% un prélèvement pulmonaire [1]. Cette faible efficacité du prélèvement pulmonaire s'explique par les effets délétères pour les poumons de la mort encéphalique, de l'ischémie-reperfusion mais également de la ventilation mécanique. Pour autant et paradoxalement, la transplantation pulmonaire est la seule transplantation d'organe solide, pour laquelle le nombre de greffons prélevés annuellement est voisin ou supérieur au nombre de nouveaux candidats inscrits en attente. Ainsi en 2016, en France, pendant que 359 nouveaux patients étaient inscrits en liste d'attente, 371 greffes pulmonaires étaient effectuées (**Figure 1**) [1]. L'augmentation de l'activité de greffe pulmonaire, observée après que l'impact sur les résultats de la greffe des critères traditionnels définissant les donneurs à critères élargis ait été réévalué, est due au recours de plus en plus large aux donneurs à critères élargis. Une autre singularité du prélèvement pulmonaire est que la fonction respiratoire des donneurs potentiels doit être évaluée chez des patients sous ventilation mécanique. Ceci oblige à connaître la prise en charge respiratoire et plus particulièrement les modalités de ventilation des donneurs lors de leur évaluation pulmonaire. Enfin, dans ce contexte particulier, deux innovations majeures ont vu le jour au cours des dernières années, la perfusion pulmonaire *ex vivo*, qui à la fois permet d'améliorer la fonction respiratoire des greffons et en même temps de les évaluer, et, le prélèvement pulmonaire chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht.

Ce chapitre a pour but de faire une synthèse, pour les médecins impliqués dans la prise en charge et l'évaluation des sujets en mort encéphalique, sur la place et les informations attendues concernant l'histoire clinique, la gazométrie, l'imagerie, la fibroscopie, les conditions de prise en charge et l'évaluation lors du prélèvement, des donneurs potentiels de greffons pulmonaires. La perfusion pulmonaire *ex vivo* et le prélèvement pulmonaire chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht sont traités spécifiquement dans d'autres chapitres.

## II. Contexte et histoire clinique : éléments à prendre en compte

En 2003, un consensus établi sous l'égide de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire proposait une analyse critique des critères démographiques et cliniques de sélection des donneurs de poumons décédés en mort encéphalique [2]. L'impact de l'âge, du sexe, de la cause du décès, des antécédents de maladie broncho-pulmonaire comme l'asthme, et, des co-morbidités comme les

antécédents de tabagisme et de cancer des donneurs y était examiné à la lumière des données de la littérature, à côté des données de la gazométrie, de l'imagerie, des prélèvements infectieux et de la durée d'ischémie. Quinze ans après, alors qu'ont été réalisés des progrès décisifs dans la prise en charge opératoire et post-opératoire précoce des greffés, et, que se développe l'utilisation des machines de perfusion permettant la réhabilitation des greffons, la caractérisation démographique et clinique des donneurs reste un point essentiel dans la sélection des greffons.

La sélection des donneurs de poumons s'est assouplie depuis 2003 mais diffère d'un pays à l'autre. Le **Tableau 1** détaille le profil des cohortes de donneurs de greffon pulmonaire aux Etats-Unis [3], dans la zone Eurotransplant [4] et en France [5]. L'analyse des caractéristiques démographiques et cliniques des 552 greffons pulmonaires, issus de donneurs en état de mort encéphalique âgés de 18 à 70 ans, prélevés entre janvier 2016 et août 2017, en France, est précisé dans le **Tableau 1**. Les facteurs prédictifs indépendants de perte du greffon, 1 an après la transplantation, liés au donneur, les plus souvent rapportés dans les registres, sont l'âge, une sérologie CMV positive et l'index de masse corporelle (IMC) avec un effet délétère des IMC bas (**Tableau 2**) [1, 3, 6]. Alors que les caractéristiques des donneurs utilisées pour définir les donneurs à critères élargis, prises isolément, ont peu ou pas d'impact sur la survie précoce après la transplantation, leur combinaison est prédictive de mauvais résultat. De plus, il est bien établi que les facteurs de risque d'échec de la transplantation liés au receveur sont plus nombreux que ceux liés au donneur et ont une valeur prédictive supérieure.

L'âge des donneurs de poumons varie d'un pays à l'autre. Alors qu'en 2015, aux Etats Unis, 19% des donneurs décédés prélevés d'au moins un poumon avaient 50 ans ou plus [7], dans la zone Eurotransplant [8] et en France, respectivement 29% et 37% des donneurs prélevés d'au moins un poumon greffé avaient plus de 55 ans cette année-là. Dans tous les registres [1, 3, 6], l'âge élevé des donneurs est associé à une diminution de la survie du greffon. Le seuil au-delà duquel l'âge a un impact sur la survie varie selon les études de 50 ans [8] à 65 ans [9]. Un élément important est qu'il existe une interaction, quant à l'effet sur le risque de perte du greffon, entre l'âge du donneur et l'état clinique du receveur. Ainsi, il a été montré que chez les receveurs de poumons issus de donneurs de 56 à 64 ans, seuls ceux avec un Lung Allocation Score (LAS) > 47.7 ou avec une ventilation mécanique, avaient un sur-risque de perte du greffon 1 an après la greffe [10]. De la même façon, des auteurs ont montré que c'était les receveurs avec une durée de circulation extracorporelle longue, qui avaient une survie diminuée, parmi les receveurs de poumons issus de donneurs de 55 ans ou plus [11].

L'impact négatif sur le résultat de la greffe d'antécédent de tabagisme chez le donneur est controversé [2, 12, 13]. Cette différence d'effet du tabagisme, selon les études, peut être due à des différences parmi les populations de donneurs fumeurs concernées, du retentissement de l'intoxication tabagique sur le parenchyme pulmonaire. Ce point souligne l'importance particulière dans la sélection des poumons issus de donneurs fumeurs de l'exploration scannographique. Le large recours actuel à des donneurs tabagiques a pu, par ailleurs, être justifié par le fait que les greffons issus de donneurs tabagiques offrent un bénéfice de survie à certains patients inscrits en liste d'attente, quand bien même les résultats après la greffe avec ces poumons sont inférieurs à ceux observés avec des poumons issus de donneurs non-fumeurs [13].

Une caractéristique des donneurs dont il est plus rarement tenu compte, est l'existence d'une intoxication alcoolique. Deux études monocentriques récentes ont montré qu'il existait une augmentation du risque de dysfonction primaire du greffon chez les receveurs de poumons issus de donneurs ayant un alcoolisme actif important [14, 15]. Cet effet a été rapproché de l'augmentation connue de l'incidence des syndromes de détresse respiratoire aigüe chez les individus avec une consommation chronique d'alcool.

L'absence d'antécédent de chirurgie thoracique et de maladie pulmonaire est un des critères de sélection des donneurs. Ce principe n'est pas, dans la réalité, respecté sans nuance, puisque 12% des greffons pulmonaires prélevés, entre début 2016 et août 2017, en France, étaient issus de donneurs ayant des antécédents pulmonaires. Une situation bien identifiée est celle des donneurs avec un antécédent de maladie asthmatique. L'asthme chez les donneurs a longtemps été considéré comme un facteur de risque de dysfonction précoce et tardive du greffon. Des données plus récentes ont montré que la greffe de poumons issus de donneurs asthmatiques, sans ou sous traitement, mais sélectionnés, pouvait donner des résultats identiques à la greffe à partir de donneurs non asthmatiques [16]. Cette étude, en revanche, a rapporté un risque majeur de décès du receveur, lorsqu'un état de mal asthmatique était la cause du décès du donneur. La détection d'embolies pulmonaires chez les donneurs, à l'occasion de la perfusion rétrograde du greffon avant son implantation, est fréquente, concernant jusqu'à 38% des donneurs dans une série [17]. Il s'agit en général d'embolies fibrinocruoriques, et plus rarement d'embolies graisseuses, surtout observées chez les donneurs décédés après un traumatisme. La même équipe australienne a montré que la détection d'une embolie chez le donneur était un facteur de risque indépendant de survenue d'une dysfonction primaire du greffon de grade 3 [18]. Parmi les éléments de l'histoire clinique du donneur, un décès d'origine traumatique avec des fractures doit amener à suspecter la présence d'une embolie pulmonaire [17, 18].

Le risque de transmission d'un cancer par la greffe d'organe est un risque connu et hiérarchisé. Le guide 2018 sur la qualité et la sécurité des organes pour la transplantation du Conseil de l'Europe distingue les tumeurs avec un risque de transmission minime, faible à intermédiaire, haut, et inacceptable [19]. Plusieurs cas de transmission de cancer du poumon d'un donneur à des receveurs ont été rapportés, avec toujours une évolution rapidement défavorable [19]. Ainsi, un cancer du poumon connu non guéri ou diagnostiqué lors de l'évaluation du donneur comporte un risque de transmission au receveur inacceptable et est une contre-indication au prélèvement d'organe, alors qu'un antécédent de cancer du poumon traité constitue un risque élevé de transmission. Le risque de transmission des autres tumeurs est considéré comme semblable chez les greffés pulmonaires et les autres greffés d'organe solide.

L'effet de la cause de décès du donneur sur le devenir du receveur est discuté. Dans certaines études mono-centrique [20] et nationale [21], la cause de décès du donneur n'était pas un facteur de risque de mortalité ni de bronchiolite oblitérante chez le receveur. A l'inverse, d'autres études plus anciennes [2 ; 22] ont suggéré que les poumons issus de donneurs décédés de cause traumatique donnaient de moins bons résultats. En tout état de cause, en cas de traumatisme thoracique, une contusion pulmonaire doit être recherchée. De plus, comme il a été indiqué plus haut, la recherche d'embolies pulmonaires graisseuses est recommandée chez les donneurs décédés de cause traumatique. Ces donneurs, de plus, ont souvent reçu de multiples transfusions, qui peuvent être à l'origine d'un œdème pulmonaire, et, ont des troubles de l'hémostase, qui doivent être corrigés avant le prélèvement [23]. Le suicide par pendaison et la mort par noyade sont des causes rares de décès chez les donneurs. Dans ces deux situations, l'anoxie cérébrale est associée à d'autres facteurs - arrêt cardiorespiratoire, barotraumatisme pulmonaire, œdème pulmonaire, inhalation-, qui sont autant de facteurs de risque d'échec de la greffe. Pour autant, de petites séries voire des cas cliniques, publiés dans la littérature suggèrent que ces causes de décès ne sont pas associées à une augmentation de la mortalité du receveur [24, 25]. La sélection des donneurs s'appuiera, dans ces cas, sur les examens complémentaires, l'évaluation des poumons lors du prélèvement, et éventuellement l'évaluation lors de la perfusion *ex vivo* du greffon.

Plusieurs études ont montré qu'un arrêt cardio respiratoire chez le donneur, qu'il soit la cause de la mort encéphalique ou qu'il en soit la conséquence, n'a pas d'impact sur le devenir des transplantés pulmonaires [26, 27]. La survenue de l'ischémie chaude liée à l'arrêt cardiaque, dont la durée est souvent difficile à préciser, n'a pas d'effet délétère sur le devenir du greffon, sous réserve du respect des critères de sélection habituels des donneurs [26, 27].

### III. Biologie : gazométrie et autres éléments

La gazométrie est un élément essentiel de l'évaluation des greffons pulmonaires puisque du niveau de PaO<sub>2</sub> en FIO<sub>2</sub> 1 chez le donneur pulmonaire potentiel va dépendre, en partie, son classement dans une des 3 catégories de donneurs pulmonaires définies par l'Agence de la Biomédecine (**Figure 2**): donneur idéal, donneur à critères élargis, donneur non proposable.

Cette classification a un sens puisqu'en pratique le poumon sera prélevé dans la grande majorité des poumons de la catégorie « donneur idéal » et sera proposé mais pas toujours prélevé dans la catégorie « critères élargis » qui représente la majorité des propositions. Si on se focalise sur le critère gazométrique, il faut rappeler que le niveau de PaO<sub>2</sub> ne suffit pas à lui seul à classer le patient dans la catégorie « donneur idéal » mais c'est la satisfaction de l'ensemble des critères qui le permet. Un rapport PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> à 410 chez un donneur présentant des images pulmonaires anormales conduira à classer le donneur dans la catégorie « critères élargis ». A l'inverse, la présence d'un seul des « critères élargis », quel qu'il soit, suffit à classer le donneur dans cette catégorie. On sait pourtant que chacun de ces critères n'a pas le même poids clinique pour évaluer la qualité d'un greffon pulmonaire. Bien qu'étant classés dans la même catégorie, un greffon d'un donneur de 40 ans avec une PaO<sub>2</sub> à 210 mm Hg est-il comparable à un celui d'un donneur de 58 ans avec PaO<sub>2</sub> à 410 mm Hg ? Un autre point à ajouter est que le seuil de PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> requis pour parler de donneur idéal est de 400 pour l'Agence de la Biomédecine alors qu'il est le plus souvent de 300 dans d'autres recommandations d'auteur [28, 29] ou de sociétés savantes [2, 30, 31]. Dans un but d'homogénéisation, on pourrait proposer que le seuil séparant le donneur « idéal » du donneur « à critères élargis » soit également abaissé à 300 en France.

Il faut aussi préciser qu'une pression positive expiratoire de 5 cmH<sub>2</sub>O est requise pour ce seuil de ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> à 300 [28, 2, 30, 31]. Il est usuel en France de recueillir la valeur de la PaO<sub>2</sub> mesurée en FIO<sub>2</sub> 40%. On ne dispose pas dans la littérature d'élément probant permettant de valider cette attitude.

Peut-on transgresser facilement le critère de PaO<sub>2</sub> et si oui qu'elle est le niveau le plus bas pouvant être toléré? Parmi les études ayant analysé sur de grandes cohortes les facteurs influençant des marqueurs pronostiques incluant la survie, le ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> a pu parfois être identifié parmi ces facteurs [32] alors que cela n'était pas le cas dans d'autres d'études [33, 34]. Les études ayant comparé le devenir des patients transplantés (suites précoces notamment la fréquence et la sévérité de la défaillance primaire du greffon, survie) avec des poumons issus de donneurs idéaux ou à critères élargis ont en majorité montré une absence de différence, laissant suggérer qu'il est tout à fait légitime de prélever les poumons de la catégorie « critères élargis ».

Néanmoins, 2 études ont montré de moins bons résultats associés à l'utilisation de poumons provenant de donneurs « à critères élargis ». Les limites de ces études sont leur faible puissance, leur caractère

monocentrique, rétrospectif, et surtout le fait que tous les critères définissant la catégorie « critères élargis » sont mélangés de façon indifférenciée, souvent sans information sur le type de critère sur lequel porte la transgression.

A noter qu'un certain nombre d'études stipulent que le critère PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ne peut jamais être violé et qu'on ne dispose pas d'informations sur la profondeur de transgression du critère PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>.

La valeur du ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> paraît être un critère plus objectif que « radio pulmonaire anormale » ou « présence d'une inhalation » mais il importe néanmoins de le manier avec précaution. Il faut souligner qu'il ne s'agit pas d'une valeur stable au cours de la réanimation du donneur et qu'il peut être profondément influencé par des phénomènes qui peuvent être parfaitement réversibles, tels qu'une atélectasie déclive (qui peut être levée par fibroscopie ou manœuvre de recrutement), un œdème pulmonaire lié à un remplissage vasculaire excessif (qui peut être corrigé par une diurèse entraînée), ou une instabilité hémodynamique à l'origine d'une pression partielle veineuse en O<sub>2</sub> basse. Un poumon peut ainsi passer de la catégorie « critères élargis » à la catégorie « idéal » et même sortir de la catégorie « non proposable » simplement en corrigeant une de ces anomalies réversibles [30, 31, 35-37]. Il est ainsi souhaitable d'analyser le ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> fourni lors de la proposition de poumon à la lumière des données d'imagerie (voir ci-dessous), des informations obtenues par contact direct avec le centre où se trouve le donneur potentiel et de se poser la question de l'opportunité de refaire un gaz du sang après fibroscopie bronchique et/ou manœuvre de recrutement, ou après une cure de diurétiques et aussi de l'opportunité d'un déplacement de l'équipe de prélèvement sur le site de prélèvement afin « d'optimiser » le greffon. Les équipes ayant une politique proactive en la matière telles que celles de Melbourne ou de Leuven ont montré qu'elles étaient capables d'augmenter très significativement le pourcentage de poumons prélevés.

La gazométrie doit comme on l'a vu, s'interpréter en fonction des données de l'imagerie. On a évoqué précédemment le problème de l'atélectasie déclive qui est fréquemment rencontrée chez les donneurs potentiels. Celle-ci peut être à l'origine d'une profonde altération du ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> alors que la qualité du poumon est excellente. Il n'en est pas de même si l'anomalie du ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> est rapportée à une anomalie alvéolaire en plein parenchyme évocatrice d'alvéolite infectieuse ou d'une contusion pulmonaire sévère. A cet égard, l'apport de la tomographie est essentiel pour différencier ces cas de figure. A l'inverse, le ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> peut être normal chez le donneur alors qu'il y a des lésions d'emphysème manifestes sur la tomographie thoracique et alors même que la radio pulmonaire est normale. Le poumon pourrait alors (en l'absence de tabagisme) être abusivement classé dans la catégorie « donneur idéal ».

En cas d'anomalie unilatérale sur l'imagerie, la gazométrie peut faire classer le poumon dans la catégorie « critère élargis » ou même « non proposable » alors que le poumon controlatéral est tout à fait utilisable pour une transplantation monopulmonaire. L'évaluation du greffon peut être dans ce cas mieux appréciée avec la gazométrie réalisée en peropératoire sur les veines pulmonaires [38]. Dans un article paru en 2005, Mc Giffin et al. ont ainsi montré que sur 182 poumons provenant de 91 donneurs, le ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> mesuré dans les veines pulmonaires lors du prélèvement était >300 alors qu'il était <300 dans le sang artériel périphérique en réanimation, avant le prélèvement pulmonaire.

Toutes ces données suggèrent que si le ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> >300 est (en général) un bon marqueur de bon fonctionnement pulmonaire (sous réserve, comme on l'a vu, de le confronter aux données de l'anamnèse et de la tomographie), il n'en est pas de même pour les valeurs <300 pour lesquelles on sait que, pour de multiples raisons, elles ne traduisent pas forcément la mauvaise qualité du greffon pulmonaire. Un greffon

potentiel présentant cette caractéristique doit être évalué sans a priori. On doit essayer dans ces cas, en s'aidant de l'imagerie, de comprendre le mécanisme de l'anomalie d'hématose et à partir de là « d'optimiser » le greffon. Suivant les recommandations canadiennes, il n'est pas possible de fixer une limite basse de ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> [30]. L'aspect du poumon en imagerie, le moment où a été faite la gazométrie, l'évolution au cours du temps du ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>, la réponse à l'essai d'optimisation du greffon (manœuvre de recrutement et/ou fibroscopie, diurèse entraînée, ou correction de l'instabilité hémodynamique, selon les cas), la mesure de PO<sub>2</sub> dans les veines pulmonaires en cas d'anomalies unilatérales doivent être pris en compte. Les recommandations de l'ACCP [31] rejoignent les recommandations canadiennes [30], en ne donnant pas de seuil inférieur de ratio PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>.

Il serait probablement souhaitable de faire évoluer les recommandations françaises dans ce sens. Le rapport PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> même bas n'est jamais en soi un critère d'exclusion avant d'avoir tenté d'améliorer l'hématose. On peut penser que la généralisation de la perfusion ex vivo permettant de mieux apprécier les qualités fonctionnelles du poumon sur « banc d'essai » permettra de mieux apprécier la qualité de ces greffons « limites » [39].

## IV. Imagerie : radiographie, scanner

Parmi les critères réunis par le centre de prélèvement pulmonaire pour apprécier la qualité du greffon pulmonaire, l'imagerie thoracique occupe une place prépondérante. Comme cela est le cas pour la gazométrie, les données de l'imagerie vont contribuer à classer le donneur dans une des 3 catégories de l'Agence de Biomédecine (voir **Figure 2**) : donneur idéal, donneur à critères élargis, donneur non proposable. Jusqu'à présent, et c'est le cas dans cette classification, c'est la radiographie pulmonaire, examen simple, réalisé au lit du patient, disponible dans toutes les structures qui est la pierre angulaire de l'évaluation par imagerie thoracique du greffon pulmonaire potentiel [2, 28, 30, 31, 40], même si on sait que les renseignements apportés par la tomodensitométrie thoracique sont bien supérieurs.

Une limite importante de la radiographie thoracique de réanimation est sa fréquente mauvaise qualité technique (pénétration trop forte ou insuffisante, cliché non strictement de face, cliché pris en expiration, en position allongée et non demi-assise...).

Une autre limite de taille de la radiographie thoracique de réanimation est sa médiocre performance diagnostique avec une mauvaise sensibilité pour détecter les anomalies thoraciques autres que grossières. Il faut ajouter que, à l'inverse de la gazométrie artérielle qui est une donnée objective, la radiographie thoracique de réanimation requiert une certaine expertise pour être bien interprétée, sous peine d'erreurs d'interprétation par excès ou par défaut. Une grande variabilité inter-observatrice dans la lecture de la radiographie thoracique de donneurs pulmonaires potentiels en réanimation a été mise en évidence par Bolton et al, conduisant à se poser la question de la pertinence de la radiographie pulmonaire pour la décision d'accepter ou de rejeter un poumon proposé [41].

Pour résumer, ce dont dispose le médecin devant prendre la décision d'accepter ou de refuser le greffon pulmonaire proposé, c'est donc l'interprétation par un autre praticien d'un examen dont on sait qu'il est souvent techniquement imparfait et souvent mal interprété. Cela pose le problème de la transmission directe des images de radiographie pulmonaire à l'équipe de transplantation pulmonaire, tout en respectant les

impératifs de l'anonymat. Ce problème de la transmission des images de radiographie pulmonaire est en voie d'être solutionné en France et c'est aussi les cas pour la tomodensitométrie thoracique (voir plus loin).

Comme cela a été dit également à propos de la gazométrie artérielle, les anomalies repérées à la radiographie pulmonaire ne sont pas forcément stables dans le temps. Des images peuvent apparaître ou disparaître d'un jour à l'autre liées à des problèmes techniques ou à des événements survenant au fil du temps pendant la réanimation du donneur (œdème, atélectasie, infection, densification d'un hématome pulmonaire, pleurésie...). Il importe donc de répéter les radiographies. Une fréquence quotidienne minimale semble souhaitable, c'est aussi ce qui est préconisé dans les recommandations canadiennes [30].

La tomodensitométrie thoracique dans l'évaluation du greffon pulmonaire ne trouve pas de place claire dans les recommandations émanant de centres de transplantation, de textbooks, de sociétés savantes [30, 31]. En France, les pratiques des centres prenant en charge les potentiels donneurs d'organes ont évolué au fil des années et un bilan tomodensitométrique initial est le plus souvent réalisé comprenant une imagerie cérébrale, thoracique et abdominale.

Une tomodensitométrie thoracique est actuellement presque systématiquement disponible lorsqu'un poumon est proposé. Par comparaison avec la radiographie de réanimation, les avantages de la tomodensitométrie thoracique sont évidents : l'examen est moins sujet que la radiographie à la qualité technique de réalisation, la sensibilité de détection d'anomalies ainsi que la capacité de diagnostic de ces anomalies sont bien meilleures.

C'est ainsi qu'il est aisé de détecter sur la tomodensitométrie un syndrome alvéolaire, un épanchement pleural, une anomalie vasculaire pulmonaire telle qu'une embolie pulmonaire. La tomodensitométrie permet également de détecter une pathologie pulmonaire chronique sur le greffon potentiel qui aurait été possiblement non détectée sur la radiographie au lit (emphysème, pathologie bronchique chronique, images de pneumopathie interstitielle diffuse ...). L'examen tomodensitométrique permet aussi de détecter une anomalie pulmonaire ou extra pulmonaire pouvant faire suspecter une pathologie néoplasique chez le donneur.

Ces remarques étant posées, comment gérer en pratique les informations fournies par la tomodensitométrie ? En d'autres termes, comment cet examen nous aide-t-il pour décider d'accepter ou de refuser un greffon ?

On ne dispose pas dans la littérature d'algorithme décisionnel basé sur la tomodensitométrie (pas plus d'ailleurs pour la radiographie). On ne peut à ce stade que proposer des pistes de réflexions sans évidence scientifique pour les étayer :

- 1) la présence d'un épanchement pleural sans anomalie parenchymateuse sous-jacente ne doit pas être un obstacle pour proposer le poumon sous-jacent ;
- 2) concernant les opacités alvéolaires, il faut clairement distinguer ce qui évoque plutôt une atélectasie décline, parfois de tout un lobe, unilatérale ou bilatérale, susceptible de se lever lors de la fibroscopie et/ou des manœuvres de recrutement ou lors du prélèvement (images en règle postérobasales dans la gouttière costo-vertébrale) et les images alvéolaires en plein parenchyme qui peuvent être la manifestation d'une alvéolite infectieuse (**Figure 3**);
- 3) en cas de traumatisme thoracique, des images alvéolaires dans le parenchyme peuvent traduire une contusion pulmonaire et non pas une infection (une apparition décalée des images est possible dans ce cas) ;

4) les anomalies parenchymateuses repérées peuvent expliquer selon les cas des anomalies de l'hématose contrastant avec une radiographie apparemment « normale » (voir la section évaluation gazométrique), avec parfois un shunt gazométrique franc secondaire à une atélectasie déclive ;

5) en cas d'anomalies parenchymateuses unilatérales (contusion pulmonaire massive par exemple), le poumon controlatéral peut potentiellement être utilisé pour une transplantation monopulmonaire et on peut s'aider pour évaluer ce poumon d'une mesure de la PO<sub>2</sub> des veines pulmonaires lors du prélèvement (voir la section évaluation gazométrique) ;

6) l'œdème pulmonaire lié à une surcharge hydrosodée peut mimer une alvéolite infectieuse et il peut être utile de répéter l'examen après une diurèse entraînée.

7) La constatation d'une embolie pulmonaire sur la tomodensitométrie avec injection de produit de contraste ne constitue pas forcément une contre-indication à l'utilisation du poumon (les caillots pouvant être « lavés » du greffon lors de la purge rétrograde par les veines pulmonaires) et doit faire l'objet d'une discussion au cas par cas.

La traduction pratique de ces remarques sus-jacentes qui n'engagent que leur auteur est que pour ce qui concerne l'évaluation du greffon pulmonaire par imagerie thoracique, la seule situation dans laquelle il ne faut probablement pas accepter le greffon est celle d'images alvéolaires bilatérales, intra-parenchymateuses, non réversibles après optimisation (fibroscopie/manœuvre de recrutement/diurèse entraînée). Cette attitude pourra être modulée par le développement de la perfusion ex vivo qui permettra probablement un reconditionnement de certains greffons de qualité suboptimale. A cet égard, il faut mentionner les recommandations sur l'utilisation de la perfusion ex vivo qui ont été émises par la Société Française de Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (SFCTCV) [39], (se référer au Chapitre « Machines de perfusion/Poumon »).

Comme cela a été dit pour la radiographie thoracique, les images ne sont pas stables dans le temps. On peut conseiller de ne pas se fier à la seule tomodensitométrie faite à l'arrivée du donneur potentiel en réanimation mais de suivre l'évolution des images au fil des jours soit quotidiennement par des radiographies pulmonaires au lit, soit si la logistique locale le permet, par un autre examen tomodensitométrique.

Comme cela a été rappelé pour la radiographie pulmonaire, il est préférable pour les équipes de transplantation qui doivent se prononcer sur la qualité du greffon pulmonaire de pouvoir disposer directement des images et non pas de leur interprétation même si celle-ci est plus fiable pour la tomodensitométrie que pour la radiographie pulmonaire. Ceci suppose un système de la transmission directe des images qui est en voie d'être solutionné en France.

En résumé, l'imagerie joue un rôle important dans l'évaluation des greffons pulmonaires potentiels. Elle doit se baser, dans la mesure du possible davantage sur la tomodensitométrie que sur la radiographie pulmonaire. En cas d'anomalies repérées, il importe de s'assurer dans la mesure du possible qu'elles ne sont pas réversibles afin de ne pas rejeter abusivement un greffon de bonne qualité.

## V. Fibroscopie : indications

Il n'y a pas de preuves formelles dans la littérature quant à la nécessité de réaliser une fibroscopie durant la phase de réanimation.



Les auteurs citent le plus souvent la réalisation de cette fibroscopie comme faisant partie de la stratégie globale de ventilation protectrice. Minambres et al [42] ou Gabbay [36] annoncent que la fibroscopie est obligatoire dès que possible pour évaluer l'anatomie et principalement pour réaliser une toilette bronchique, mettre en évidence une possible inhalation, recruter les alvéoles distales et obtenir des échantillons pour réaliser un examen bactériologique. Il n'y a aucune référence bibliographique permettant d'évaluer ces attitudes réalisées néanmoins en pratique clinique par la plupart des équipes.

Ainsi, il est difficile de proposer une recommandation quant à la réalisation systématique d'une fibroscopie. Elle est à laisser à la discrétion des équipes de réanimation en collaboration avec les équipes de greffe pour apprécier la balance bénéfice/risque. La fibroscopie est un geste invasif et ses risques doivent être connus, notamment le pneumothorax qui doit être éliminé après sa réalisation.

Néanmoins, si des fibroscopies pour toilette bronchique sont réalisées, elles ne doivent pas être trop rapprochées pour ne pas entraîner de dérecrutement alvéolaire.

## **VI. Conditions de l'évaluation :**

### **modalités de la ventilation mécanique, surveillance hémodynamique**

#### **A. Lésions pulmonaires induites par la ventilation**

Depuis la découverte de la ventilation, de très nombreux travaux ont montré que la ventilation en pression positive pouvait elle-même entraîner des lésions pulmonaires. On parle alors de lésions pulmonaires induites par la ventilation appelée couramment VILI [43]. Pendant plusieurs années, ces lésions ont été attribuées à des pressions excessives dans les voies respiratoires appelées « barotrauma ». La ventilation mécanique qui utilisait historiquement des hauts volumes (10 à 15 ml/kg) avait pour but de prévenir les hypoxémies et les atelectasies. Plusieurs travaux ont montré que ce type de ventilation entraînait des lésions de surdistension alvéolaire et était responsable de lésions pulmonaires induites par la ventilation à l'origine de dysfonction d'organes extrapulmonaires [44, 45] et de relargage de médiateurs pro-inflammatoires [46]. Plus récemment, cette pathogénèse a été remise en cause notamment à partir d'études expérimentales. En effet, chez des animaux ventilés avec différents volumes courants ( $V_t$ ) et avec une pression similaire dans les voies aériennes, le  $V_t$  élevé (à l'origine d'une surdistension alvéolaire) était le facteur le plus important impliqué dans la détermination des lésions de VILI et non la pression importante des voies aériennes. On parle alors de « volotrauma » [43]. Des travaux menés parallèlement ont mis en avant les avantages de la pression expiratoire positive (PEP) dans la prévention des VILI. Ainsi, apparaît la notion « d'atelectrauma » correspondant aux lésions pulmonaires induites par l'ouverture et la fermeture répétées des alvéoles pulmonaires qui s'effondrent en fin d'expiration si le niveau de PEP est faible ou nul.

Dans certaines populations de patients ventilés, et notamment chez les patients atteints de SDRA, il a été montré que les conditions de ventilation pouvaient avoir des conséquences cliniques majeures et c'est à partir de ce constat qu'apparaît le concept de ventilation protectrice qui tend à prévenir les lésions induites par la ventilation.

## B. Concept de ventilation protective

La mise en place d'une ventilation protective dans une population de patients atteints de SDRA a montré une réduction de la mortalité [47]. Cette stratégie s'est particulièrement intéressée à trois notions :

- Le faible Vt pour limiter la surdistension  
Les travaux de l'ARDS Network ont comparé les stratégies de ventilation avec un Vt de 12 ml/kg de poids corporel idéal à un faible Vt de 6 ml/kg de poids idéal [47, 48]. La réduction du Vt était associée à une réduction absolue de 9 points de pourcentage du taux de mortalité (39,8% contre 31,0%).
- Une PEEP élevée pour prévenir les lésions liées à la ventilation avec des petits volumes courants (atelectrauma) [49]. Une méta-analyse faite à partir d'études randomisées a conclu en 2010 que chez les patients atteints de SDRA, des niveaux de PEEP plus élevés étaient associés à une réduction de mortalité [50].
- Des manœuvres de recrutement [51].

Même s'il n'existe pas de preuve formelle, cette stratégie ventilatoire est actuellement admise dans la prise en charge des patients présentant un SDRA [47, 52].

Lors d'une étude en 2015, Fuller et al font l'hypothèse que l'évolution vers un SDRA pourrait être diminuée par un ensemble de mesures visant à la prévenir ou à en limiter l'aggravation et ce précocement soit dès la mise en place de la ventilation dans le service d'urgences [53]. Ceci paraît d'autant plus intéressant que dans ces mêmes services préhospitaliers ou d'urgences, peu de patients ont eu un ajustement apporté aux réglages de la ventilation initiale [54].

L'équipe de Fuller après avoir mis en place une stratégie de ventilation protective a alors démontré dans une étude avant/après sur les patients ventilés avec un SDRA que ces mesures étaient réalisables dans les services d'urgences et associées à des résultats cliniques améliorés [55].

Par ailleurs, Futier et al ont montré qu'une ventilation protective chez des patients devant bénéficier d'une chirurgie abdominale majeure sous anesthésie générale entraînait une diminution des complications postopératoires [56]. Enfin, plusieurs travaux ont suggéré d'appliquer cette stratégie aux patients ventilés sans SDRA et une méta-analyse en 2012 conclut à l'amélioration du pronostic des patients qui avaient bénéficié d'une ventilation protective par rapport aux autres [57].

Ainsi, aujourd'hui sur un principe de précaution de la prévention des lésions pulmonaires induites par la ventilation, les derniers travaux concourent à penser qu'une ventilation protective pourrait être appliquée à la plupart des patients ventilés en réanimation [58]. En effet, chez les patients ayant une fonction pulmonaire normale, la ventilation avec des Vt bas est associée à une probabilité plus faible de développer des lésions pulmonaires (VILI) [50, 60].

## C. Le patient de réanimation en mort encéphalique

### 1. Les modalités de la ventilation mécanique

L'atteinte pulmonaire chez le patient en mort encéphalique est multifactorielle et peut être liée à plusieurs phénomènes [61 - 63] :

- un œdème pulmonaire neurogénique
- une dysfonction cardiaque liée à une sidération myocardique liée à la décharge catécholergique initiale ou lors du passage en mort encéphalique
- un remplissage vasculaire important

S'appuyant sur cette physiopathologie particulière et sur les travaux menés sur le SDRA, une stratégie de ventilation protectrice a été proposée ainsi qu'un ensemble de mesures visant à limiter le dérecrutement alvéolaire.

La population particulière des patients en état de mort encéphalique a fait l'objet d'une évaluation prospective de cette stratégie de ventilation protectrice [64] avec la comparaison d'un groupe de patients donneurs potentiels de poumons ventilés avec un Vt de 10-12 ml/kg à un groupe de donneurs potentiels de poumons ventilés avec un Vt de 6-8 ml/kg et avec une PEEP élevée et des manœuvres de recrutement. Cette dernière stratégie permettait de diminuer les lésions induites par la ventilation mais aussi d'augmenter le nombre de donneurs potentiels (95% versus 54%) et le nombre de poumons transplantés (54% versus 27%) [64].

Aucune étude par ailleurs n'a montré la supériorité d'un mode de ventilation sur un autre (ventilation en volume contrôlé ou ventilation en pression contrôlée) chez le patient en mort encéphalique donneur potentiel de greffons pulmonaires.

Les niveaux de FiO<sub>2</sub> doivent être réglés de façon à obtenir une SpO<sub>2</sub> comprise entre 92 et 95% pour limiter les atélectasies induites par la réduction de l'azote alvéolaire due aux niveaux élevés de FiO<sub>2</sub> [65, 66].

### 2. Cas particulier de l'épreuve d'apnée [64, 67]

Elle est un élément indispensable au diagnostic clinique de mort encéphalique. Cette épreuve consiste à prouver la destruction du tronc cérébral en testant la boucle réflexe de ventilation spontanée par une apnée prolongée. La méthode la plus couramment utilisée consiste à débrancher le patient du ventilateur pendant 10 à 15 minutes [68]. Cette période d'apnée est délétère et peut entraîner des défaillances pulmonaires chez le donneur potentiel notamment par l'apparition d'atélectasies, la dégradation des échanges gazeux et disqualifier ainsi des greffons pulmonaires potentiels.

Les études sur la ventilation au bloc opératoire, d'abord chez les patients à risque, notamment les patients obèses [69] puis chez l'ensemble des patients [70], montrent qu'il semble intéressant de pouvoir réaliser un recrutement alvéolaire après l'épreuve d'apnée. Pariès et al ont montré qu'une unique manœuvre de recrutement au rebranchement du ventilateur après l'épreuve d'apnée améliorerait les échanges gazeux et notamment le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et permettait donc de proposer de plus nombreux greffons pulmonaires [67].

Certains recommandent d'effectuer ce test sans déconnecter le patient du ventilateur pour limiter le dérecrutement alvéolaire [42, 71, 72] mais tous les ventilateurs ne permettent pas la réalisation d'une épreuve d'apnée dans les conditions requises puisque la ventilation d'apnée ne peut être inhibée sur tous les ventilateurs.

Aussi, il est actuellement décrit la réalisation de l'épreuve d'apnée à l'aide d'une CPAP [64]. L'application d'une PEEP de 7 à 10 cmH<sub>2</sub>O durant toute l'épreuve d'apnée permet de limiter le dérecrutement alvéolaire et de ne pas altérer le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> et donc de ne pas perdre de greffons potentiels après cette épreuve. Ainsi, il paraît nécessaire d'encadrer l'épreuve d'hypercapnie par un ensemble de mesures visant à limiter le phénomène de dérecrutement soit : l'utilisation d'une CPAP pendant l'épreuve d'apnée, une séance de kinésithérapie après l'épreuve afin de lever les atelectasies résiduelles et des manœuvres de recrutement immédiatement après et renouvelées régulièrement [42, 64, 71].

### **3. Les manœuvres de recrutement**

Plusieurs stratégies de recrutement alvéolaire ont été décrites : une manœuvre de recrutement après chaque débranchement du ventilateur [64], une manœuvre unique immédiatement après le test d'apnée [67], un protocole de recrutement mis en place durant la prise en charge du donneur [73]. Enfin, Minambres et al propose une stratégie préventive plutôt que celles appliquées sur une altération des échanges gazeux, l'apparition d'infiltrats pulmonaires ou d'atelectasies [42]. Il n'est pas possible de déterminer l'importance des manœuvres de recrutement par rapport à une autre variable dans les stratégies de ventilation protectrice mais elles semblent en faire partie intégrante.

### **4. Remplissage vasculaire**

C'est une des thérapeutiques fréquemment utilisée dans la prise en charge des patients en mort encéphalique puisqu'environ 80% de ces patients présentent au moins une instabilité hémodynamique persistante dont les étiologies sont multiples et intriquées :

- hypovolémie vraie après une hémorragie initiale, une diurèse osmotique dans le cadre du traitement de l'HTIC initiale, un diabète insipide
- vasoplégie due au SIRS, à l'insuffisance corticotrope, à l'inhibition sympathique
- choc cardiogénique

La prise en charge de cette défaillance hémodynamique repose sur le monitoring de la volémie et du débit cardiaque (Cf. PEC hémodynamique).

Le remplissage doit être adapté et évalué par le monitoring. Des travaux récents ont guidé leur prise en charge hémodynamique sur l'utilisation du Picco [74, 75]. Dans ces études, les objectifs sont les suivants si un prélèvement pulmonaire est envisagé : EVLW < 10 ml/kg, PVC ≤ 8 mmHg pour les donneurs de poumons, administration de diurétiques si nécessaire.

En pratique clinique quotidienne, il est nécessaire de considérer le patient en mort encéphalique comme donneur de plusieurs organes. En effet, les protocoles de stratégie de protection pulmonaire ne donnent pas les résultats de la fonction des autres organes. Aussi, l'utilisation des diurétiques ne doit en aucun cas retentir sur l'hémodynamique globale et la perfusion des autres organes. Elle doit être réservée aux surcharges hydrosodées vraies, très rares chez les patients en EME.

## 5. Corticoïdes [76]

En conclusion, bien qu'il soit difficile de déterminer laquelle des interventions utilisées dans le groupe de stratégie de protection pulmonaire (Vt inférieur, PEP plus élevé, CPAP pour le test d'apnée, ou l'utilisation d'un circuit fermé pour l'aspiration des voies respiratoires, manœuvres de recrutement) est le déterminant le plus important des résultats positifs de ces études, on peut supposer que l'utilisation d'une stratégie de protection des poumons a permis de diminuer les dysfonctions pulmonaires et d'augmenter le nombre de poumons éligibles et qualifiés par rapport à une stratégie conventionnelle et ce sans augmentation de dysfonction primaire du greffon ou de mortalité des receveurs.

Ainsi on peut recommander la stratégie de ventilation protectrice suivante chez les donneurs potentiels de poumons :

- l'utilisation d'un volume courant de 6 à 8 ml/kg de poids idéal théorique
- une PEEP comprise entre 7 et 10 cmH<sub>2</sub>O
- une FiO<sub>2</sub> la plus basse possible pour avoir une SpO<sub>2</sub> comprise entre 92 et 95%
- une épreuve d'apnée réalisée avec une CPAP. Compte tenu des différences de ventilateurs et de l'impossibilité sur certains modèles d'inhiber la ventilation d'apnée, nous recommandons d'utiliser une CPAP (ex : valve de Boussignac) (**Figure 4**). Ce dispositif permet de réaliser l'épreuve dans de très bonnes conditions
- une limitation du dérecrutement alvéolaire avec
  - o des aspirations en système clos
  - o des manœuvres de recrutement après chaque déconnexion du ventilateur (épreuve d'apnée, aspirations, transport...) et systématiquement plutôt que lorsque le patient désature ou présente des atélectasies
- une position en décubitus dorsal avec une surélévation de la tête d'au moins 30° limitant les inhalations
- une kinésithérapie quotidienne et systématiquement après l'épreuve d'apnée
- des fibroscopies pour toilette bronchique peuvent être proposées mais elles ne doivent pas être trop rapprochées pour ne pas entraîner un dérecrutement alvéolaire
- une stratégie de remplissage vasculaire conduite en fonction du monitoring hémodynamique et la prise en charge rapide d'un éventuel diabète insipide pour limiter les apports vasculaires
- l'utilisation de diurétiques doit être réservée à des indications très précises de surcharge hydro-sodée et toujours conduite en fonction du monitoring hémodynamique
- hormonothérapie, corticoïdes : pas de consensus clair, certains pays le recommandent, d'autres comme la France préfèrent favoriser une bonne pratique de la ventilation et de la réhabilitation ex vivo

## VII. Evaluation per opératoire

L'évaluation de la qualité d'un greffon pulmonaire par le chirurgien transplantateur pendant le prélèvement se base sur des critères parfois purement subjectifs, hautement dépendants de son expérience.

Ceci retranscrit la difficulté d'avoir des critères objectifs permettant de définir la transplantabilité d'un greffon. Oto et al ont tenté d'établir un score du donneur prédictif des suites immédiates de la transplantation à partir de leur cohorte de patients [77]. Bien que cette démarche soit louable, ce score n'a pas démontré son pouvoir prédictif dans d'autres centres de transplantation [78]. Ceci démontre que le choix de transplanter un greffon ne dépend pas uniquement de sa qualité mais du couple donneur-receveur et de la probabilité intrinsèque de ce couple à donner le meilleur résultat après la transplantation. Néanmoins, il existe une démarche d'évaluation du greffon pulmonaire à connaître pour faire en sorte de prélever le maximum de greffon pulmonaire à une époque de pénurie persistante.

#### Evaluation du greffon avant ouverture du thorax

L'équipe, arrivée sur le lieu de prélèvement, doit relire l'imagerie récente (radiographie pulmonaire, scanner thoracique) et étudier de nouveau le dossier clinique du donneur pour une ultime vérification des critères évalués en amont du prélèvement (âge, tabagisme, morphologie, quantification de transfusion, ...). Ensuite, vérifier l'arbre bronchique et étudier le mode de ventilation sont les deux éléments à prendre en compte avant de s'habiller stérilement pour ouvrir le thorax.

L'évaluation endo-bronchique du poumon est un élément essentiel dans la prise de décision de prélèvement bien qu'elle soit totalement subjective et qu'elle dépende de l'expérience du praticien (grande variabilité inter-observateur). Le but de la fibroscopie est d'éliminer une infection pulmonaire majeure et détecter une anomalie anatomique non dépistée par le scanner [2, 79]. En 2002, Pierre et al [80] ont rapporté une mortalité significativement plus élevée à 30 et 90 jours chez 63 donneurs présentant un infiltrat radiographique et des sécrétions purulentes récidivantes à la fibroscopie bronchique. Cette étude nous montre que les donneurs avec infiltrats radiographiques et sécrétions purulentes récidivantes sont à haut risques et ne devraient pas être utilisés. Aucune étude à ce jour n'a montré l'impact des lésions dépistées au scanner sans que la radiographie standard ne soit altérée. Lardinois et al ont comparé les transplantations pulmonaires issues de donneurs idéaux à celles issues de donneurs à critères étendus sans mettre en évidence de différence de survie. Cependant, le sous-groupe associant sécrétions purulentes récidivantes et  $PaO_2/FiO_2 < 300$  avait une moindre survie. Néanmoins, il est nécessaire de pouvoir quantifier les sécrétions purulentes et d'analyser les lésions pulmonaires radiographiques et macroscopiques car de simples sécrétions purulentes ou la positivité d'un examen bactériologique proximal ou distal isolés peuvent ne pas être une contre-indication au prélèvement à partir du moment où d'autres critères ne sont pas transgressés. Ainsi, Gabbay et al n'ont pas retrouvé de différence en terme de survie à 30 jours chez les patients avec sécrétions purulentes ou avec bactériologie positive par rapport aux donneurs idéaux si la durée d'ischémie était inférieure à 6h [36]. En conclusion, les preuves d'une pneumopathie infiltrante avec images radiographiques, preuves bactériologiques et sécrétions abondantes non tarissables doivent suspendre le prélèvement pulmonaire. La colonisation bactérienne, des sécrétions peu abondantes et non renouvelables sans infiltrat alvéolaire ne peuvent contre-indiquer le prélèvement s'ils sont pris isolément en fonction des autres paramètres de la greffe (receveur, ischémie, ...).

Le deuxième écueil à contourner est celui du résultat des gaz du sang. La valeur du  $PaO_2/FiO_2$  calculé en  $FiO_2$  100% et PEEP 5 mmHg est un critère important aux yeux de tous les transplantateurs au point qu'Oto et al l'ont même pondéré par 2 dans leur score prédictif. Il faut néanmoins souligner qu'il n'est pas le seul critère à prendre en compte et qu'un rapport inférieur à 300 ne saurait contre-indiquer à lui seul le prélèvement. En effet, même si elle s'avère être protectrice, la ventilation bas-volume, basse pression peut entraîner des atélectasies se manifestant par un rapport  $PaO_2/FiO_2$  bas ou des anomalies radiographiques notamment chez les donneurs obèses. Plus qu'une valeur brute du rapport  $PaO_2/FiO_2$ , sa cinétique dans le

temps est très importante. Une chute brutale de ce rapport est plus en faveur de l'apparition d'une atélectasie alors qu'une dégradation progressive serait plus en accord avec l'installation d'un œdème. En pratique, il faut s'assurer que la ventilation est bien protectrice. En cas de  $PaO_2/FiO_2 < 300$ , il faudra reconstrôler les gaz du sang après recrutement à thorax ouvert.

#### Evaluation intra-thoracique avant la pneumoplégie

Après sternotomie médiane et libération des reliquats thymiques, le péricarde et les plèvres sont ouverts. Le chirurgien préleveur analyse l'état macroscopique des poumons par l'observation et la palpation. Il vérifie ainsi l'absence de symphyse pleurale importante. Le test de déflation pulmonaire permet d'évaluer la compliance et la présence d'œdème. La palpation permet de diagnostiquer des zones de contusion, d'infiltration, ou des micronodules non détectés au scanner. Tout nodule palpé par le chirurgien sera prélevé pour un examen anatomopathologique extemporané (la présence d'une tumeur maligne contre-indiquerait immédiatement la poursuite du prélèvement) [79]. Le chirurgien mobilise les poumons pour libérer les éventuelles adhérences pleurales, et recruter les atélectasies par une ventilation manuelle douce (pressions respiratoires  $< 25$  cmH<sub>2</sub>O maintenues constantes pendant 20s). Une fibroscopie peut être réalisée de manière synchrone pour aider au recrutement pulmonaire en aspirant les sécrétions bronchiques [81, 82]. Une pneumopathie infiltrante est une condensation pulmonaire non recrutée (**Figure 5**) avec, à la fibroscopie, des sécrétions purulentes. Après validation de toutes ces étapes, le chirurgien préleveur prévient l'équipe de greffe pour confirmer le prélèvement.

#### Evaluation pendant et après la pneumoplégie

La préservation du greffon repose sur la perfusion d'une solution de préservation hypothermique de type « intracellulaire » (fortement concentrée en potassium) [83, 84]. Les objectifs de cette perfusion sont de laver le sang du donneur et de diminuer le métabolisme pulmonaire. Juste après le clampage aortique, les poumons sont perfusés par une solution de préservation par voie antérograde, via le tronc de l'artère pulmonaire. La solution de préservation est injectée par gravité, les poches étant situées environ 30 cm au-dessus de la table opératoire [85]. En effet, une perfusion sous pression augmenterait le risque d'œdème post-transplantation. Une injection directe de prostaglandines dans l'artère pulmonaire pourrait avoir un effet vasodilatateur et permettrait ainsi une perfusion plus homogène du lit vasculaire pulmonaire [85]. Cette injection est réalisée juste avant le clampage aortique. Certaines équipes injectent les prostaglandines dans le liquide de préservation. A la fin de la perfusion antérograde, les poumons sont prélevés en prenant garde d'inflater les poumons avant d'agrafer la trachée. En effet, il est important de transporter les poumons sans atélectasie. Une pneumoplégie rétrograde à partir des veines pulmonaires est alors réalisée pour parfaire la préservation (notamment bronchique) et laver les artères pulmonaires d'éventuels embolus [86, 87]. Le transport du greffon se fera dans une glacière en prenant soin de ne pas mettre l'organe en contact direct avec la glace.

## VIII. Conclusion

Une évaluation pulmonaire optimale des donneurs potentiels d'organe en mort encéphalique est nécessaire pour optimiser le prélèvement des greffons pulmonaires et améliorer les résultats de la transplantation. Cette mise au point détaille les éléments de l'évaluation pulmonaire. Les anomalies éventuelles qui sont constatées doivent être prises en compte non pas isolément mais en combinaison avec les autres éléments du bilan et à la lumière de la prise en charge du donneur. Les informations recueillies lors de cette évaluation doivent permettre aux équipes de transplantation d'accepter, de refuser ou d'accepter pour réhabilitation *ex vivo* le greffon pulmonaire proposé. Ces informations peuvent être utilisées pour optimiser l'appariement donneur-receveur et offrir ainsi le meilleur bénéfice de la transplantation.



## Références

1. Agence de la biomédecine : rapport annuel 2016 : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/accueil.htm>.
2. Orens JB, Boehler A, de Perrot M et al. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1183-1200.
3. Grimm JC, Valero III V, Magruder JT et al. A novel risk score that incorporates recipient and donor variables to predict 1-year mortality in the current era of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015;34:1449-1454.
4. Smits JM, van der Bij W, Van Raemdonck D et al. Defining an extended criteria donor lung : an empirical approach based on the Eurotransplant experience. *Transpl Int* 2011;24:393-400.
5. Durand L, Cantrelle C, Legeai C et al. Influence of lung donor management on lung procurement : a nationwide cohort study. *Tranpl Int* 2017.
6. Chambers DC, Yusef RD, Cherikh WS et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth adult lung and heart-lung transplantation report – 2017; Focus theme: allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1047-1059.
7. Valapour M, Skeans MA, Smith JM et al. OPTN/SRTR 2015 annual data report: lung. *Am J Transplant* 2017;17 Suppl1:357-424.
8. [https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR\\_ET\\_20153.pdf](https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=AR_ET_20153.pdf).
9. Bittle GJ, Sanchez PG, Kon ZN et al. The use of lung donors older than 55 years: a review of the United Network of Organ Sharing database. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:760-8.
10. Baldwin MR, Peterson ER, Easthausen I et al. Donor age and early graft failure after lung transplantation: a cohort study. *Am J Transplant* 2013;13:2685-95.
11. Shigemura N, Horai T, Bhama JK et al. Lung transplantation with lungs from older donors: recipient and surgical factors affect outcomes. *Transplantation* 2014;98:903-8.
12. Shigemura N, Toyoda Y, Bhama JK et al. Donor smoking history and age in lung transplantation: a revisit. *Transplantation* 2013;95:513-8.
13. Bonser RS, Taylor R, Collett D et al. Effect of donor smoking on survival after lung transplantation: a cohort study of a prospective registry. *Lancet* 2012;380:747-55.
14. Lowery EM, Kuhlmann EA, Mahoney EL et al. Heavy alcohol use in lung donors increases the risk for primary graft dysfunction. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:2853-61.
15. Pelaez A, Mitchell PO, Shah NS et al. The role of donor chronic alcohol abuse in the development of primary graft dysfunction in lung transplant recipients. *Am J Med Sci* 2015 ;349 :117-23.
16. Oto T, Griffiths A, Levvey B et al. Donor history of asthma is not a contraindication to lung transplantation: 12-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:309-16.
17. Oto T, Rabinov M, Griffiths AP et al. Unexpected donor pulmonary embolism affects early outcomes after lung transplantation: a major mechanism of primary graft failure ? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1446-52.
18. Oto T, Excell L, Griffiths AP et al. The implications of pulmonary embolism in a multiorgan donor for subsequent pulmonary, renal, and cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:78-85.
19. Keitel S. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 6th ed. Strasbourg. . European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe; 2016.
20. Wauters S, Verleden GM, Belmans A et al. Donor cause of brain death and related time intervals : does it affect outcome after lung transplantation ? *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:e68-e76.
21. Ganesh JS, Rogers CA, Banner NR et al. Donor cause of death and mid-term survival in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1544-9.

22. Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF et al. Does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation? J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:429-36.
23. Valdivia M, Chamorro C, Romera MA et al. Effect of posttraumatic donor's disseminated intravascular coagulation in intrathoracic organ donation and transplantation. Transplant Proc 2007;39:2427-8.
24. Mohite PN, Patil NP, Sabashnikov A et al. « Hanging donors »: are we still skeptical about the lungs? Transplant Proc 2015;47:261-6.
25. Pasupneti S, Patel K, Mooney JJ et al. Lung transplantation following death by drowning: a review of the current literature. Clin Transplant 2016;30:1195-7.
26. Pilarczyk K, Osswald BR, Pizanis N et al. Use of donors who have suffered cardiopulmonary arrest and resuscitation in lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39:342-7.
27. Castleberry AW, Worni M, Osho AA et al. Use of lung allografts from brain-dead donors after cardiopulmonary arrest and resuscitation. Am J Resp Crit Care Med 2013;188: 466-73.
28. Snell GI, Westall GP. Selection and management of the lung donor. Clin Chest Med. 2011;32(2):223-32.
29. Sundaresan RS, Semenkovich J, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP, Cooper JD, et al. Successful outcome of lung transplantation is not compromised by use of marginal donor lungs. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109:1075-80.
30. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, Baker AJ, Greig PD, Brand T, et al. Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. Cmaj. 2006;174(6):S13-32.
31. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. Crit Care Med. 2015;43(6):1291-325.
32. Thabut G, Mal H, Cerrina J, Darteville P, Dromer C, Velly JF, et al. Influence of donor characteristics on outcome after lung transplantation: a multicenter study. J Heart Lung Transplant. 2005;24(9):1347-53.
33. Luckraz H, White P, Sharples LD, Hopkins P, Wallwork J. Short- and long-term outcomes of using pulmonary allograft donors with low Po2. J Heart Lung Transplant. 2005;24(4):470-3.
34. Reyes KG, Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, et al. Guidelines for donor lung selection: time for revision? Ann Thorac Surg. 2010;89(6):1756-64; discussion 64-5.
35. Straznicka M, Follette DM, Eisner D, Roberts PF, Menza RL, Babcock WD. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: excellent recipient survival one year after transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;124:250-8.
36. Gabbay E, Williams TJ, Griffiths AP, Macfarlane LM, Kotsimbos TC, Esmore DS, et al. Maximizing the utilization of donor organs offered for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(1):265-71.
37. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, Johnson S, Sako E, Carpenter A, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(6):710-6.
38. McGiffin DC, Zorn GL, Jr., Young KR, Jr., Kirklin JK, Leon KJ, Wille KM, et al. The intensive care unit oxygen challenge should not be used for donor lung function decision-making. J Heart Lung Transplant. 2005;24(11):1902-5.
39. Mercier O, Massard MG, Sage E, Thomas PA. Recommandations SFCTCV sur l'utilisation de la perfusion pulmonaire ex vivo. [https://sfctcv.org/sfcrchthcava/wp-content/uploads/2017/05/SFCTCV\\_PPEV-Recommandations-SFCTCV-9-12-16\\_V0pdf](https://sfctcv.org/sfcrchthcava/wp-content/uploads/2017/05/SFCTCV_PPEV-Recommandations-SFCTCV-9-12-16_V0pdf). 2016.

40. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Verleden GM, Dupont L, Coosemans W, Decaluwe H, et al. Lung donor selection and management. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(1):28-38.
41. Bolton JS, Padia SA, Borja MC, Becker P, Orens JB, Wiener C, et al. The predictive value and inter-observer variability of donor chest radiograph interpretation in lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(4):484-7.
42. Miñambres E, Pérez-Villares JM, Chico-Fernández M, Zabalegui A, Dueñas-Jurado JM, Misis M, Mosteiro F, Rodríguez-Caravaca G, Coll E. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: A multicenter study. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Jun;34(6):773-80.
43. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2126-36.
44. Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med.* 2004 Oct;30(10):1865-72.
45. Lellouche F, Dionne S, Simard S, Bussi eres J, Dagenais F. High tidal volumes in mechanically ventilated patients increase organ dysfunction after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2012 May;116(5):1072-82.
46. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, de Perrot M, Fischer S, Edwards V, Cutz E, Liu M, Keshavjee S, Martin TR, Marshall JC, Ranieri VM, Slutsky AS. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA.* 2003 Apr 23-30;289(16):2104-12.
47. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-1308.
48. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand JA, Villar J, Thorsteinsson A, Damas P, Armaganidis A, Lemaire F; ALIVE Study Group. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):51-61. Epub 2003 Oct 16.
49. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998 Feb 5;338(6):347-54.
50. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2010 Mar 3;303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218.
51. Brower RG. Time to reach a new equilibrium after changes in PEEP in acute respiratory distress syndrome patients. *Intensive Care Med.* 2013 Nov;39(11):2053-5.
52. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, Adhikari NKJ, Amato MBP, Branson R, Brower RG, Ferguson ND, Gajic O, Gattinoni L, Hess D, Mancebo J, Meade MO, McAuley DF, Pesenti A, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Rubin E, Seckel M, Slutsky AS, Talmor D, Thompson BT, Wunsch H, Ulerik E, Brozek J, Brochard LJ. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 May 1;195(9):1253-1263.
53. Fuller BM, Mohr NM, Miller CN, Deitchman AR, Levine BJ, Castagno N, Hassebroek EC, Dhedhi A, Scott-Wittenborn N, Grace E, Lehew C, Kollef MH. Mechanical Ventilation and ARDS in the ED: A Multicenter, Observational, Prospective, Cross-sectional Study. *Chest.* 2015 Aug;148(2):365-374.
54. Wilcox SR, Seigel TA, Strout TD, Schneider JI, Mitchell PM, Marcolini EG, Cocchi MN, Smithline HA, Lutfy-Clayton L, Mullen M, Ilgen JS, Richards JB. Emergency medicine residents' knowledge of mechanical ventilation. *J Emerg Med.* 2015 Apr;48(4):481-91.

55. Fuller BM, Ferguson IT, Mohr NM, Drewry AM, Palmer C, Wessman BT, Ablordeppey E, Keeperman J, Stephens RJ, Briscoe CC, Kolomiets AA, Hotchkiss RS, Kollef MHA Quasi-Experimental, Before-After Trial Examining the Impact of an Emergency Department Mechanical Ventilator Protocol on Clinical Outcomes and Lung-Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2017 Apr;45(4):645-652.
56. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):428-37.
57. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Pasqualucci Mde O, Damasceno MC, Schultz MJ. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* 2012 Oct 24;308(16):1651-9.
58. Lellouche F, Lipes J. Prophylactic protective ventilation: lower tidal volumes for all critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2013 Jan;39(1):6-15.
59. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, Hofstra JJ, de Graaff MJ, Korevaar JC, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1.
60. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005 Jul;31(7):922-6. Epub 2005 Apr 26.
61. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation.* 2003 Jun 27;75(12):1928-33.
62. Botha P, Rostron AJ, Fisher AJ, Dark JH. Current strategies in donor selection and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Summer;20(2):143-51.
63. Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, Dark JH. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am J Transplant.* 2005 Apr;5(4 Pt 1):684-93.
64. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, Munari M, Boifava S, Cornara G, Della Corte F, Vivaldi N, Malacarne P, Del Gaudio P, Livigni S, Zavala E, Filippini C, Martin EL, Donadio PP, Mastromauro I, Ranieri VM. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Dec 15;304(23):2620-7.
65. Kirschbaum CE, Hudson S. Increasing organ yield through a lung management protocol. *Prog Transplant.* 2010 Mar;20(1):28-32.
66. Powner DJ, Kellum JA. Maintaining acid-base balance in organ donors. *Prog Transplant.* 2000 Jun;10(2):98-103; quiz 104-5.
67. Paries M, Boccheciampe N, Raux M, Riou B, Langeron O, Nicolas-Robin A. Benefit of a single recruitment maneuver after an apnea test for the diagnosis of brain death. *Crit Care.* 2012 Jul 3;16(4):R116.
68. Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med.* 2001 Apr 19;344(16):1215-21.
69. Futier E, Constantin JM, Pelosi P, Chanques G, Massone A, Petit A, Kwiatkowski F, Bazin JE, Jaber S. Noninvasive ventilation and alveolar recruitment maneuver improve respiratory function during and after intubation of morbidly obese patients: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2011 Jun;114(6):1354-63.
70. Futier E<sup>1</sup>, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):428-37.

71. Miñambres E, Coll E, Duerto J, Suberviola B, Mons R, Cifrian JM, Ballesteros MA. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Feb;33(2):178-84.
72. Lacroix G, d'Aranda E, Cotte J, Esnault P, Romanat PE, Goutorbe P. Recruitment maneuver after apnea test or continuous positive airway pressure apnea test? *Crit Care*. 2012 Aug 31;16(4):445.
73. Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P, Dupont J, Simard L, Houde I, Lallier M, Langevin S, Cantin B, Ferraro P. Pulmonary recruitment protocol for organ donors : a new strategy to improve the rate of lung utilization. *Transplantation Proceedings*, 41, 3284-3289 (2009).
74. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V, Wilson I, Mascaro J, Thompson R, Coote J, Bonser RS. Measurement of extravascular lung water following human brain death: implications for lung donor assessment and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Jun;43(6):1227-32.
75. Miñambres E<sup>1</sup>, Ballesteros MA, Rodrigo E, García-Miguélez A, Llorca J, Ruiz JC, Arias M. Aggressive lung donor management increases graft procurement without increasing renal graft loss after transplantation. *Clin Transplant*. 2013 Jan-Feb;27(1):52-9.
76. Venkateswaran Rv, Patchell Vb, Wilson IC, et al. Early donor management increases the retrieval rate of lungs for transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:278-86.
77. Oto T, Levvey BJ, Whitford H, Griffiths AP, Kotsimbos T, Williams TS, Snell GI. Feasibility and utility of a lung donor score : correlation with early post-transplant outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jan; 83(1):257-63.
78. Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, Rubacha M, Fischer S, Anraku M, Sato M, Harwood S, Pierre A, Waddell TK, de Perrot M, Liu M, Keshavjee S. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Dec;27(12):1319-25.
79. Yeung JC, Cypel M, Waddell TK, van Raemdonck D, Keshavjee S. Update on donor assessment, resuscitation, and acceptance criteria, including novel techniques—non-heart-beating donor lung retrieval and ex vivo donor lung perfusion. *Thorac Surg Clin*. 2009 May;19(2):261-74.
80. Pierre AF, Sekine Y, Hutcheon MA, Waddell TK, Keshavjee SH. Marginal donor lungs : a reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Mar;123(3):421-7;discussion, 427-8.
81. Le Pimpec barthes. *Anatomie du poumon humain*. EMC.
82. Pasque MK. Standardizing thoracic organ procurement for transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Jan;139(1) :13-7.
83. Müller C, Bittmann I, Hatz R, Kellner B, Schelling G, Fürst H, Reichart B, Schildbert FW. Improvement of lung preservation – from experiment to clinical practice. *Eur Surg Res*. 2002 Jan-Apr;34(1-2):77-82.
84. Rooney SJ, Levine AJ, Parkes K, Revell M, Shimada I, Bonser RS. Differential time scale of fluid and solute permeability following hypothermic lung preservation. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Feb;19(2):179-84.
85. de Perrot M, Fischer S, Liu M, Jin R, Bai XH, Waddell TK, Keshavjee S. Prostaglandin E1 projects lung transplants from ischemia-reperfusion injury : a shift from pro-to anti-inflammatory cytokines. *Transplantation*. 2001 Nov 15;72(9):1505-12.
86. Venuta F, Rendina EA, Bufi M, Della Rocca G, De Giacomo T, Costa MG, Pugliese F, Coccia C, Ciccone AM, Coloni GF. Preimplantation retrograde pneumoplegia in clinical lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jul;118(1) :107-14.
87. Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, Rega FR, Verleden GM, Verbeken E, Lerut TE, Van Raemdonck DE. Retrograde flush following warm ischemia in the non-heart beating donor results in superior graft performance at reperfusion. *J Surg Res*. 2009 Jun 1;154(1):118-25.

**Tableau 1. Profil des donneurs prélevés d'un greffon pulmonaire selon les pays**

	UNOS (3) (2005-2012) (n = 9185)	Eurotransplant (4) (1999-2007) (n = 3380)	Registre français (2016-2017) (n = 552)
Age (années)	33 ± 14	-	49 ± 14
Age (% ≥55 ans)	-	12	-
Sexe féminin (%)	40	-	48
Cause vasculaire du décès (%)	-	-	55,6
Hypertension (%)	26,8	-	24,8
Diabète (%)	6,5	-	6,4
Tabagisme (%)	11,7	32,7	43,3
Radiographie de thorax anormale (%)	-	23,7	35,2
P/F ≤ 300 mmHg (%)	-	21,6	21

**Tableau 2. Facteurs prédictifs de perte du greffon liés aux donneurs de différents registres**

	ISHLT (6) (1 an post Tx)	UNOS (3) (1 an post Tx)	Registre français (1 an post Tx)
Age	+	+ (≥50 ans)	+
Hypertension	+ (effet protecteur)	-	-
Tabagisme	+	-	-
Diabète	+	-	-
Sérologie CMV positive	+	+ (D+/R-)	
IMC	+		+
Durée de ventilation mécanique			+ (≥ 5 jours)
Durée d'ischémie	-		-

Figure 1. Evolution de l'offre et de la demande de greffes pulmonaires et cardio-pulmonaires en France (2011-2016)

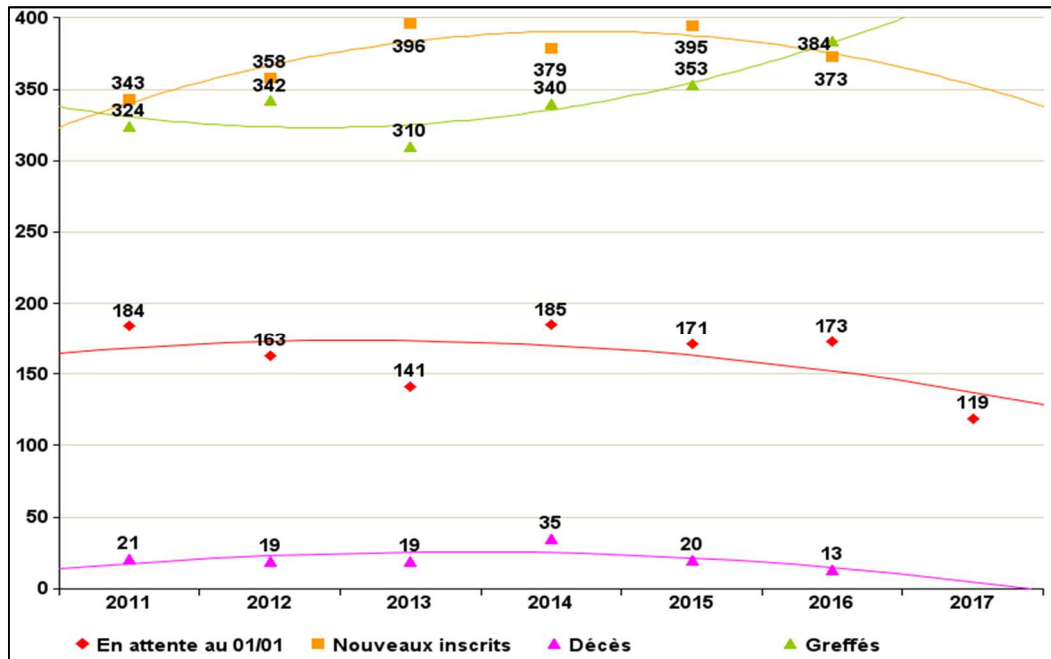


Figure 2. Classification des donneurs pulmonaire selon l'Agence de la Biomédecine

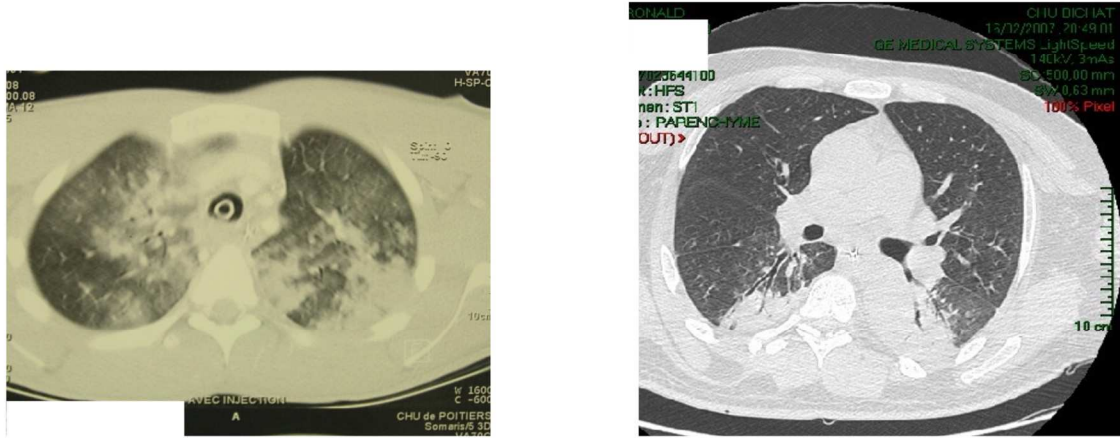
Donneur optimal	Donneur à critère élargi (DCE)	Donneur marginal
<input type="checkbox"/> Age < 56 ans	<input type="checkbox"/> Age : 56 - 69 ans	<input type="checkbox"/> Age >= 70 ans
<input type="checkbox"/> PO2 > 400 mmHg	<input type="checkbox"/> PO2 : 200 - 400 mmHg	<input type="checkbox"/> PO2 < 200 mmHG
<input type="checkbox"/> Non fumeur	<input type="checkbox"/> Radio pulmonaire anormale	
<input type="checkbox"/> Radio pulmonaire normale	<input type="checkbox"/> Inhalation	
<input type="checkbox"/> Aucune inhalation		

: Et

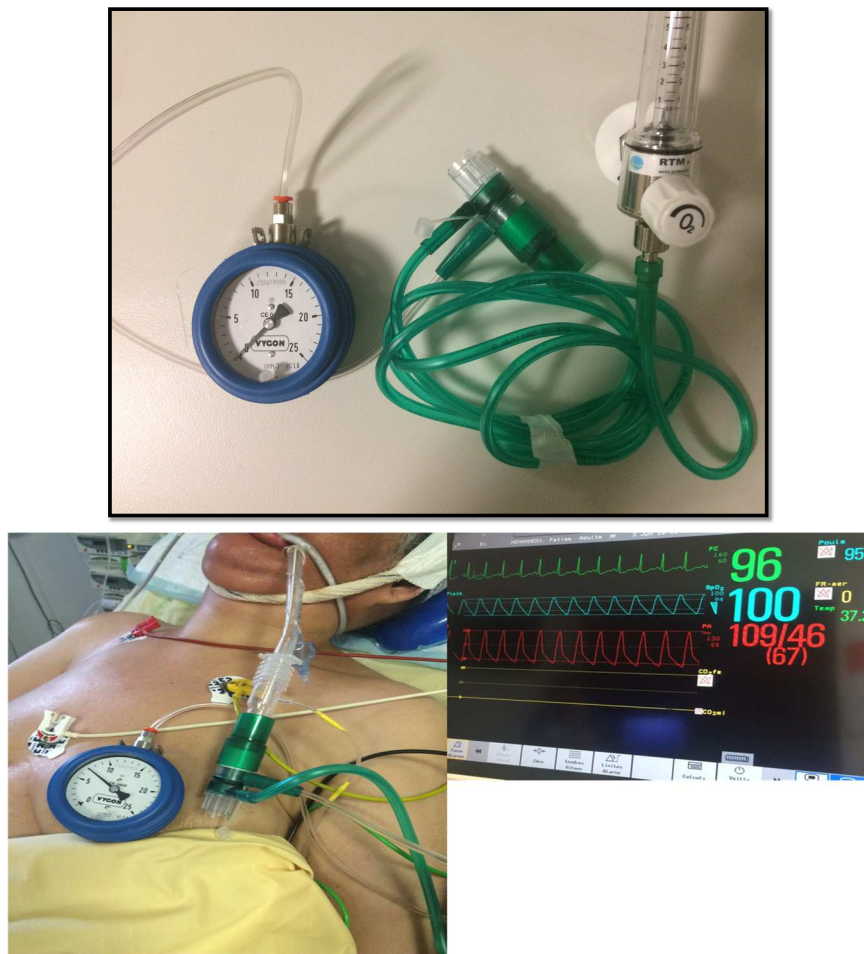
: Ou

**Figure 3. Images typiques**

a) de syndrome alvéolaire compatible avec une alvéolite infectieuse (image de gauche) ;  
b) de syndrome alvéolaire évoquant une atelectasie.

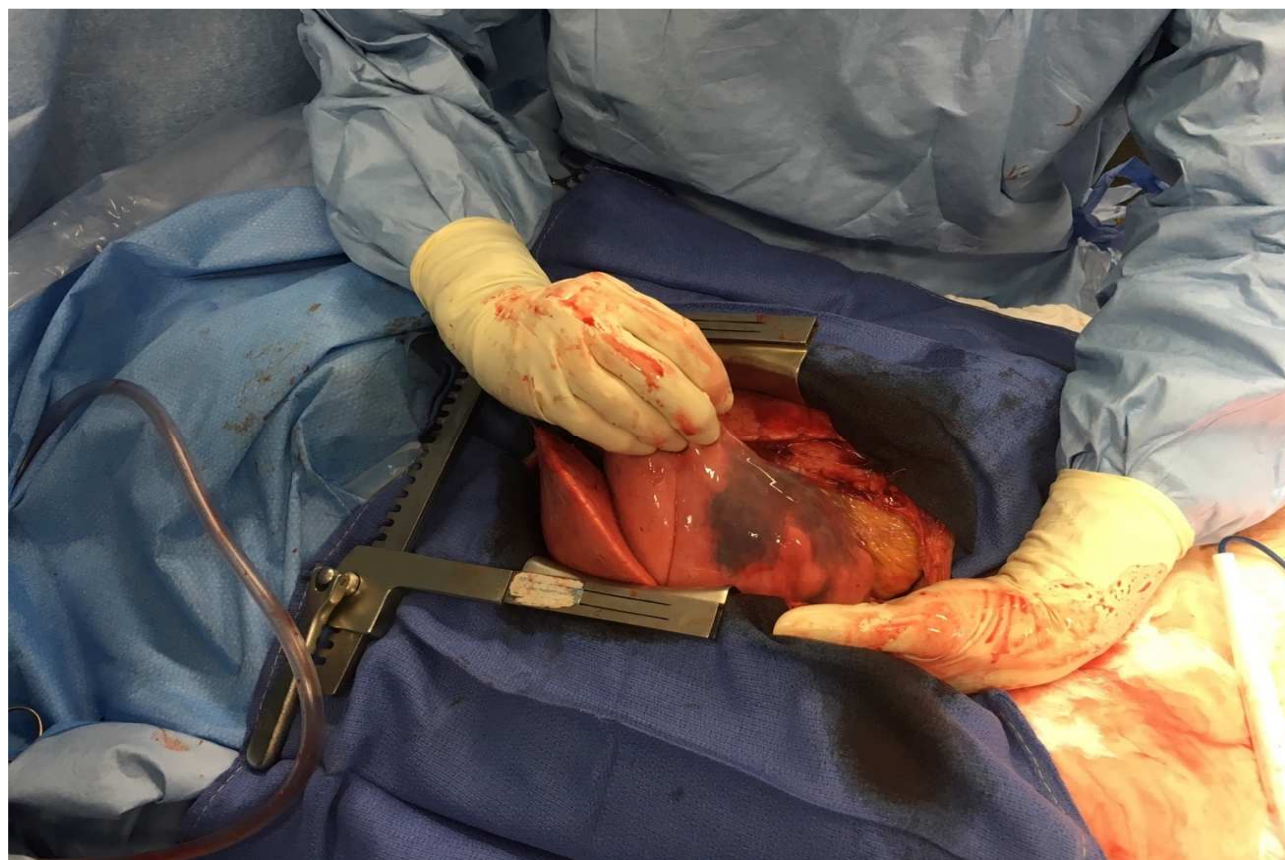


**Figure 4. Montage Boussignac**





**Figure 5. Recrutement manuel lors d'un prélèvement pulmonaire montrant une pneumopathie non recrutables.**



## Critères de prélevabilité d'un foie provenant d'un donneur cadavérique

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr LIM Chetana	Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris	
Dr ANTONINI Teresa Maria	Hôpital Croix Rousse - Lyon	
Pr SCATTON Olivier	Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris	

## I. Greffon hépatique "idéal"

Un greffon hépatique dit "idéal" est un greffon provenant d'un donneur (1) en état de mort encéphalique, (2) âgé de moins de 60 ans, (3) décédé d'une cause traumatique (cause non vasculaire) sans arrêt cardio-respiratoire, (4) hospitalisé en réanimation durant 1 à 3 jours, (5) sans antécédents médicaux, (6) avec une biologie normale, (7) un scanner thoraco-abdominal normal, (8) dont l'état hémodynamique est stable au moment du prélèvement et (9) dont le lieu du prélèvement est situé à proximité de l'hôpital où va se réaliser la transplantation hépatique (**Tableau 1**).

Même s'il n'existe pas de consensus international, un greffon hépatique dit "marginal" peut être défini comme un greffon provenant d'un donneur qui ne présente pas une ou plusieurs des caractéristiques du donneur "idéal". Cependant l'absence d'une ou plusieurs de ces caractéristiques **n'est pas une contre-indication au prélèvement** du foie ; les bénéfices et les risques pour le receveur doivent être discutés par l'équipe avant l'acceptation d'un greffon marginal.

## II. Critères liés aux caractéristiques du donneur

### *Causes et conséquences du décès*

Le donneur décédé après arrêt circulatoire suite à une limitation ou un arrêt des thérapeutiques (Catégorie III de Maastricht) constitue un cas particulier. Il s'agit de patients dont les fonctions cardio-respiratoires se sont arrêtées avant le prélèvement des organes. Il ne sera pas abordé dans ce paragraphe.

Les éléments liés au décès du donneur qui doivent être pris en compte pour l'acceptation d'un greffon hépatique sont les suivants: le mécanisme du décès, la présence et la durée de l'arrêt cardio-respiratoire et la durée de séjour en réanimation.

Les causes de décès des donneurs cadavériques en état de mort encéphalique sont par ordre de fréquence : les causes vasculaires (56,7%) (accident vasculaire cérébral dans la majorité des cas), les causes traumatiques (accident de la voie publique ou non) (21,2%), les anoxies (pendaisons, noyades) (19,1%) et les intoxications (0,3%) [1]. La survenue d'un arrêt cardio-respiratoire est un facteur de risque d'ischémie hépatique sévère.

**Cependant, un arrêt cardio-respiratoire même prolongé (> 10 minutes) n'est pas une contre-indication au prélèvement** du foie, en particulier si le donneur est stable sur le plan hémodynamique au moment du prélèvement et que le taux des enzymes hépatiques est sur une courbe descendante.

Lorsqu'un décès survient après un traumatisme (principalement lors d'un accident de la voie publique) ou lors d'un massage cardiaque suite à un arrêt cardio-respiratoire, le foie peut présenter des lésions parenchymateuses d'origine traumatique. Cette situation n'est pas une contre-indication au prélèvement. **La**

**décision de prélever le foie ou pas doit se baser sur l'analyse du scanner abdominal et l'aspect macroscopique du foie au cours du prélèvement.**

La durée maximale recommandée du séjour en réanimation est de sept jours ; au-delà le taux de dysfonctionnement du greffon augmente. Plus que le nombre de jours de réanimation, ce sont le nombre et la sévérité des épisodes de collapsus ou de choc, la posologie de catécholamines et la fréquence des épisodes infectieux, qui sont corrélés au risque de dysfonction du greffon.

## **Age**

**Il est actuellement admis qu'un âge avancé du donneur n'est plus une contre-indication** au prélèvement hépatique, en particulier si le donneur n'a pas d'antécédents d'hépatopathie, de diabète ou d'athérosclérose, ni de stéatose hépatique sur le scanner abdominal et présente un bilan hépatique normal.

Par ailleurs, un court séjour en réanimation et la présence d'un état hémodynamique stable sont des arguments qui incitent à accepter le foie de ces donneurs. En revanche, certaines mesures doivent être prises, comme limiter au maximum la durée de l'ischémie froide.

Une attention particulière est nécessaire pour les receveurs positifs pour le VHC recevant le foie d'un donneur âgé (>70 ans), car cette association s'associe à un haut taux de récurrence sévère du VHC [2], d'où la nécessité de démarrer rapidement un traitement efficace contre le VHC avec les nouveaux et puissants anti-viraux directs [3].

## **Morphologie**

Les principaux critères morphologiques qui doivent être pris en compte pour l'acceptation d'un foie sont l'indice de masse corporelle et le poids du donneur. Un index de masse corporelle > 25 kg/m<sup>2</sup> doit faire suspecter une stéatose hépatique chez le donneur. La stéatose hépatique est un facteur de risque majeur de dysfonction du greffon. Cette donnée doit être confrontée aux résultats du bilan hépatique et du scanner abdominal avant de décider d'accepter ou non un greffon. Lors de l'acceptation d'un prélèvement d'un greffon chez un donneur obèse dont le bilan biologique et le scanner abdominal sont considérés comme normaux, il est recommandé de réaliser une biopsie hépatique avec examen histologique extemporané (examen diagnostique de référence de la stéatose hépatique, **Tableau 2**). L'aspect macroscopique d'un foie stéatosique au moment du prélèvement peut être comparé avant et après le clampage aortique et la perfusion du greffon par la solution réfrigérée de conservation. Le foie stéatosique apparaît jaune après le clampage aortique et la décision de ne pas prélever le foie est alors confirmée.

Enfin, chez un adulte normal, le poids du foie varie de 2 à 2,7% du poids du corps. Il est ainsi possible d'estimer avant le prélèvement, le poids du greffon. Cette donnée est importante car elle peut influencer la décision d'accepter ou non le foie pour un receveur donné. On peut décrire deux situations : (1) le greffon est gros avec un poids estimé à  $\geq 2$  kg et le receveur est petit avec une cavité abdominale ne pouvant pas permettre l'implantation de ce gros greffon, et (2) le greffon est petit et le receveur a un indice de masse corporelle élevé ; dans cette situation le poids du greffon rapporté au poids du receveur doit être  $\geq 0,8\%$  pour permettre au greffon hépatique de fonctionner.

## **Infections**

Les principales sérologies du donneur qui doivent être pris en compte pour décider de l'acceptation ou non d'un foie sont les suivants : le VIH et les infections par les virus des hépatites B et C. ***Un antécédent d'infection par le VIH ou des tests positifs pour le VIH sont une contre-indication au don d'organe.***

Par décret du 23 décembre 2010 puis arrêté du 23 décembre 2015, il est actuellement autorisé; à titre dérogatoire, d'utiliser des foies provenant de donneurs ayant été en contact avec le virus des hépatites B et C pour des receveurs informés de la nature de ces greffons et ayant signé le consentement éclairé. La recherche d'anomalies biologiques et scanographiques en faveur d'une hépatopathie chronique d'origine virale est importante. Le prélèvement du foie est possible si l'aspect macroscopique du foie au cours du prélèvement est normal. Là aussi, la biopsie hépatique avec examen histologique extemporané est nécessaire pour évaluer la qualité du foie (degré de stéatose macro- et/ou microvacuolaire et/ou **fibrose**).

Concernant l'hépatite C, seuls les greffons présentant un score Métavir strictement inférieur à F2 apprécié histologiquement lors du prélèvement ou par tout autre méthode validée non invasive (obtenus six mois au moins avant le prélèvement) pourront être proposés à la greffe. Le foie issu d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) ainsi qu'un dépistage génomique négatif prégreffe peut être greffé à un receveur ayant une sérologie HCV positive quel que soit le résultat de son dépistage génomique. En revanche le foie issu d'un donneur ayant une sérologie VHC positive (Ac anti-VHC positifs) et un dépistage génomique du VHC positif, ininterprétable ou non disponible en prégreffe ne doit être proposé qu'aux receveurs présentant un dépistage génomique positif [4]. Concernant l'hépatite B, le foie issu d'un donneur présentant un profil dit « d'infection ancienne guérie » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif, anticorps anti-HBs positif et si disponible en prégreffe, charge virale VHB négative) ou un profil dit « contact avec le VHB » (antigène HBs négatif, anticorps anti-HBc positif ; anticorps anti-HBs négatif et si disponible en prégreffe, charge virale VHB négative) peut être proposé à tout receveur immunisé vis-à-vis du VHB [5]. En résumé, les foies issus des donneurs anticorps anti-HBc positifs peuvent être utilisés en toute sécurité, de préférence chez les receveurs antigène HBs positifs (associant une prophylaxie par immunoglobulines et/ou antiviraux) ou receveurs positifs pour les anticorps anti-HBc et anti-HBs. Les receveurs ayants un antigène HBs négatif devraient recevoir une prophylaxie avec des antiviraux (analogues nucléotidiques ou nucléotidiques) [6, 7]. Pour l'Ebstein Barr virus et le cytomegalovirus, le mismatch donneur/receveur ne représente pas chez l'adulte une contre-indication à la greffe mais nécessite un traitement et/ou un suivi particulier dans le post-greffe.

## ***Antécédents de maladie hépatique, consommation d'alcool ou de toxiques, médicaments hépatotoxiques, vasculaires, diabète, et athérosclérose.***

Les antécédents de consommation d'alcool, de prise de médicaments hépatotoxiques et/ou de toxiques, et de maladie hépatique ne sont pas une contre-indication au prélèvement du foie s'il n'existe pas d'anomalie sur le bilan hépatique initial et sur le scanner abdominal. Là encore, la biopsie hépatique avec examen histologique extemporané doit se discuter avant la transplantation.

Les antécédents de maladie inflammatoire de l'intestin imposent une attention particulière, à cause du risque de cholangite sclérosante associée. Une biopsie hépatique peut se discuter avant la transplantation si le scanner abdominal ne montre pas d'anomalies des voies biliaires.

Les antécédents de tabagisme, diabète, d'hypertension artérielle et de cardiopathie ne sont pas des contre-indications au prélèvement du foie. Mais il faut tenir compte du risque important d'athérosclérose diffuse chez ces donneurs en particulier au niveau de l'artère hépatique qui peut poser des problèmes techniques au moment de la reconstruction artérielle du greffon hépatique.

### III. Critères liés à la biologie hépatique

Les éléments du bilan hépatique qui doivent être pris en compte pour l'acceptation d'un foie sont les suivants : le taux de transaminases, de la gamma GT, de bilirubine totale et conjuguée, le taux de prothrombine sur le bilan hépatique initial et l'évolution de la cytolyse hépatique en cas d'arrêt cardio-circulatoire.

Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques de la stéatose hépatique. Une élévation de la gamma GT sur le bilan hépatique initial du donneur doit faire suspecter une stéatose hépatique ou une maladie chronique du foie. En cas d'arrêt cardio-circulatoire chez le donneur, il existe fréquemment une cytolyse hépatique en rapport avec une ischémie hépatique (ischémie chaude). Dans cette situation, la décision de prélever le foie ou non dépend du pic de transaminases et de la cinétique (évolution ascendante ou descendante) des transaminases.

Enfin, une perturbation du bilan hépatique chez un patient hémodynamiquement instable reflète dans la majorité des cas un foie de choc. Là aussi, la décision de prélever le foie ou non, dépend de l'évolution du taux des transaminases au cours du séjour en réanimation.

La natrémie du donneur doit être évaluée et l'hypernatrémie doit être corrigée lorsqu'elle est supérieure à 160 mmol/L car elle est associée à l'échec de la transplantation hépatique [8].

### IV. Critères hémodynamiques

La stabilité hémodynamique au moment de la proposition du foie est un critère majeur qui doit être pris en compte pour l'acceptation d'un greffon. Plusieurs facteurs doivent être analysés au moment de la proposition du foie : les constantes hémodynamiques (principalement l'hypotension artérielle), l'usage, le type et la dose de drogues inotropes et la distance entre le lieu du prélèvement du greffon et la transplantation hépatique. Un donneur est considéré comme un donneur à haut risque en cas d'instabilité hémodynamique avec nécessité d'utiliser des doses croissantes de noradrénaline et adrénaline. Cependant, cette situation ne représente pas une contre-indication absolue au prélèvement du foie et la décision de prélever le foie ou pas, doit être discutée au cas par cas : le receveur nécessite un greffon dans un contexte d'urgence, seuls les reins et le foie sont concernés par le prélèvement (possibilité d'explanter le foie rapidement), et il est possible de transplanter le foie avec une durée d'ischémie froide relativement courte (le lieu du prélèvement n'est trop pas trop éloigné du lieu de la transplantation).

## V. Critères d'imagerie

Un scanner thoracique et abdominal est systématiquement réalisé chez le donneur lorsque celui-ci est transportable. Dans certaines situations où le donneur est instable, seule l'échographie hépatique est réalisée. Les éléments du scanner thoraco-abdominal qui doivent être pris en compte pour l'acceptation d'un greffon hépatique sont les suivants : la présence d'une tumeur parenchymateuse hépatique et/ou extra-hépatique, une stéatose hépatique et la taille du foie (flèche hépatique).

La présence d'une tumeur hépatique ou extra-hépatique est une contre-indication au prélèvement. En 2017, les maladies tumorales (recensées dans les antécédents et/ou de découverte fortuite au cours du prélèvement) ont représenté 44% des causes de non prélèvement des donneurs [1].

Le scanner abdominal n'est pas un bon examen diagnostique de la stéatose hépatique en raison de sa faible sensibilité. Par ailleurs, un scanner abdominal normal n'élimine pas la présence d'une stéatose hépatique. La biopsie hépatique extemporanée reste l'examen diagnostique de référence de la stéatose.

Enfin, l'évaluation de la flèche hépatique (entre 12 et 15 cm pour un donneur normal) doit être systématiquement renseignée sur le compte-rendu du scanner abdominal [9]. Une flèche hépatique > 15 cm doit faire suspecter une stéatose hépatique.

## VI. Greffons hépatiques marginaux

On peut considérer qu'un donneur a potentiellement un greffon marginal lorsqu'il s'agit de (1) donneurs en état de mort encéphalique âgé, obèse ou porteur de virus de l'hépatite B ou C sans infection active, (2) donneurs en état de mort encéphalique attribué "hors tour" (greffons refusés par  $\geq 5$  équipes), (3) donneurs en état de mort encéphalique dont le foie a été partagé entre deux adultes ou entre un adulte et un enfant (*split*) et (4) donneurs à cœur arrêté.

Il n'y a pas de limites d'âge pour un prélèvement de foie.

Seule la biopsie hépatique avec examen histologique du foie permet de quantifier le degré de stéatose. Elle est dite minime lorsque < 30% des hépatocytes sont atteints, modérée lorsque 30 à 60% des hépatocytes sont atteints, et sévère si  $\geq 60\%$  des hépatocytes sont atteints. Il existe deux types de stéatose, macro- et microvacuolaire. L'utilisation de greffon avec une stéatose microvacuolaire quel que soit le degré de stéatose ne semble pas impacter la fonction et la survie du greffon [10]. A l'inverse, l'utilisation d'un greffon avec une stéatose macrovacuolaire  $\geq 60\%$  est une contre-indication à la transplantation pour la majorité des équipes en raison du risque élevé de non fonction primaire du greffon. Cependant, certaines équipes peuvent, dans certaines situations exceptionnelles, accepter de prélever des greffons stéatosiques avec 60% de stéatose macrovacuolaire en fonction des dossiers des receveurs.

La transplantation hépatique à partir des greffons dits "hors tour" a montré des résultats préliminaires intéressants. Dans cette situation, le receveur doit être strictement sélectionné pour diminuer le risque de complications vasculaires artérielles et de non fonction primaire du greffon aboutissant à une retransplantation hépatique [11].

## Références

1. Le rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine 2017 (<https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-annuel-medical-et>).
2. Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, et al. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver transplantation for hepatitis C? *Transpl Int* 2012;25:671–679.
3. Belli LS, Duvoux C, Berenguer M, et al. ELITA consensus statements on the use of DAAs in liver transplant candidates and recipients. *J Hepatol*. 2017 Sep;67(3):585-602.
4. Coilly A, Samuel D. Pros and Cons: Usage of organs from donors infected with hepatitis C virus - Revision in the direct-acting antiviral era. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):226-31.
5. Joya-Vazquez PP, Dodson FS, Dvorchik I, et al. Impact of anti-hepatitis Bc-positive grafts on the outcome of liver transplantation for HBV-related cirrhosis. *Transplantation* 2002;73: 1598–1602.
6. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK et al. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 2010;52:272–279.
7. Yu S, Yu J, Zhang W, Cheng L, et al. Safe use of liver grafts from hepatitis B surface antigen positive donors in liver transplantation. *J Hepatol* 2014;61:809–815).
8. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996;61:410-3.
9. Gosink BB, Leymaster CE. Ultrasonic determination of hepatomegaly. *J Clin Ultraosund*. 1981;9(1):37-44.
10. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, et al. Use of liver with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997;64(2):248-51.
11. Giretti G, Barbier L, Bucur P, et al. Recipient selection for optimal utilization of discarded grafts in liver transplantation. *Transplantation*. 2018;102(5):775-782.



---

**Tableau 1. Check-list des items à vérifier avant un prélèvement de foie**

---

**Logistique**

1. Lieu du prélèvement
  2. Nombre d'organes prélevés
  3. Prélèvement du pancréas
  4. Type de solution de préservation
- 

**Clinique**

5. Age
  6. Sexe
  7. Index de masse corporelle <sup>1</sup>
  8. Poids <sup>2,3</sup>
  9. Causes du décès
  10. Présence d'un arrêt cardiaque.  
    Si oui, durée du low/no flow  
    Cinétique des transaminases
  11. Durée de séjour en réanimation
  12. Antécédents d'hépatopathie chronique
  13. Antécédents de diabète, tabagisme et d'hypertension artérielle
  14. Etat hémodynamique
  15. Utilisation d'amines vasopressives
- 

**Biologie**

16. Gamma GT
  17. Phosphatases alcalines
  18. Transaminases
  19. Bilirubine totale/conjuguée
  20. Sérologie hépatite B/C
- 

**Scanner abdominal**

21. Flèche hépatique <sup>4</sup>
  22. Stéatose hépatique
  23. Variantes anatomiques (artérielles et portales)
- 

1. Valeurs normales:18.5-25 kg/m<sup>2</sup>
2. Le poids du foie varie de 2 à 2.7% du poids du corps d'un adulte normal
3. Le rapport poids du greffon/poids du receveur doit être  $\geq 0.8\%$
4. Valeurs acceptables:12-15 cm

---

**Tableau 2. Indications potentielles d'une biopsie avec examen extemporané au moment du prélèvement hépatique**

---

Antécédents d'éthylisme chronique, de maladie inflammatoire du tube digestif

Anomalies du bilan hépatique

Présence d'une lésion hépatique sur le scanner abdominal

Antécédent d'infection virale par les virus de l'hépatite B ou C (greffe dérogatoire)

Aspect stéatosique et/ou fibreux du foie selon le chirurgien préleveur

Prélèvement d'un donneur à cœur arrêté

---

# Critères d'acceptation d'un greffon pancréatique

Relecteurs : L. Badet – Groupe Trepid

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr BRANCHEREAU Julien	CHU Nantes	

Le pancréas est un organe sensible aux lésions d'ischémie et de reperfusion, de ce fait, la principale complication post opératoire est la thrombose veineuse du greffon. Des critères de sélection drastique permettent de diminuer la survenue de cette thrombose. Le nombre de transplantations pancréatiques annuelle et l'absence de pénurie de transplant autorise cette sélection sévère des donneurs.

Les donneurs potentiels de pancréas en mort encéphalique présentant les caractéristiques suivantes :

- absence de contre-indication au prélèvement du foie
- pesant plus de 10 kg et âgés de moins de 65 ans
- absence d'antécédents de diabète
- absence de pancréatite chronique
- absence de pancréatite aiguë définie comme associée à une lipasémie à plus de trois fois la normale
- absence d'arrêt cardiaque qui s'accompagne d'une cytolyse hépatique avec augmentation des ALAT et ASAT supérieur à 150 UI/L ou trois fois la normale du laboratoire
- séjour en réanimation inférieur à 10 jours ;

Critères de proposition des donneurs de pancréas organes et les donneurs d'îlots de Langerhans :

La répartition entre pancréas vascularisés et îlots est décrite dans le tableau ci-dessous :

AGE / IMC	< 27	de 27 à 29	30 et plus
< 45 ans	Proposition REIN/ PANCREAS ou PANCREAS ISOLE	Proposition à l'équipe locale qui décide si PANCREAS ou ILOTS	ILOTS
de 45 à 50 ans	Proposition à l'équipe locale qui décide si PANCREAS ou ILOTS	Proposition à l'équipe locale qui décide si PANCREAS ou ILOTS	ILOTS
de plus de 50 ans	ILOTS	ILOTS	ILOTS

# **PARTIE 3**

## **MANAGEMENT ET PRISE EN CHARGE**

# Chapitre 1

## PRISE EN CHARGE MÉDICALE DU DONNEUR

### Hémodynamique et autres mesures

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr Julien CHARPENTIER	Groupe Hospitalier Cochin – Paris	
Pr Alain CARIOU		
Dr Gaëlle CHEISSON	HU PARIS SUD Site KREMLIN BICETRE	
Pr Jacques DURANTEAU	HU PARIS SUD Site KREMLIN BICETRE	

Comme cela est rappelé à plusieurs reprises, la mort encéphalique a de multiples conséquences sur le système cardiovasculaire (cf. autres chapitres). Une hypotension artérielle dont les causes peuvent être multiples survient chez 80 à 85% des patients en mort encéphalique [1]. Cette instabilité hémodynamique, souvent révélatrice d'une insuffisance circulatoire aiguë, peut avoir des effets délétères sur la fonction des greffons potentiels. Elle peut même, dans certains cas les plus sévères, gêner voire empêcher la réalisation des prélèvements à cœur battant. Ainsi la qualité de la prise en charge hémodynamique de ce type de situation est à la fois capitale et complexe. Les objectifs thérapeutiques sont détaillés dans le paragraphe II. Objectifs et répercussions respiratoire, cardiaque, rénale et métabolique.

## I. RECONNAISSANCE DE LA DÉFAILLANCE CIRCULATOIRE

La caractéristique hémodynamique commune à la plupart des sujets en mort encéphalique est leur instabilité tensionnelle. Celle-ci peut survenir à tout moment et correspondre à des mécanismes variés en fonction de la progression du processus de mort encéphalique. Il est ainsi habituel de distinguer schématiquement 3 phases successives : une phase d'hypertension intracrânienne comportant des crises neurovégétatives, une phase agonique avec tachycardie et hypertension artérielle, et enfin la phase de mort encéphalique elle-même, caractérisée par une abolition du tonus parasympathique et une sympatholyse. La distinction clinique entre ces trois mécanismes n'est cependant pas toujours aisée.

La reconnaissance d'une défaillance circulatoire chez un patient en mort encéphalique s'appuie sur les critères cliniques et paracliniques usuels. En effet, l'existence d'une hypotension artérielle, d'une oligurie (diurèse < 0,5 ml/kg/h), de marbrures cutanées, éventuellement associées à une hyperlactatémie doit faire évoquer l'existence d'une défaillance circulatoire. Toutefois, certains de ces éléments peuvent être difficiles à interpréter dans ce contexte :

- la tachycardie peut être secondaire à une désafférentation, elle-même en rapport avec une lésion organique ;
- la diurèse est parfois normale ou augmentée malgré une hypoperfusion rénale, l'absence d'oligurie étant généralement secondaire à un diabète insipide ;
- la pression artérielle peut également rester faussement normale lorsqu'il existe une vasoconstriction.

En plus des antécédents du patient (cardiomyopathie, ...) et des circonstances du décès (lésions hémorragiques, contusion myocardique...), les causes de défaillance circulatoire chez un patient en mort encéphalique peuvent être variées :

- Cause cardiogénique : dans certains modèles expérimentaux, les changements hémodynamiques secondaires à la mort encéphalique sont responsables d'ischémie myocardique chez 75% des animaux [2]. De plus, les troubles ioniques secondaires à la mort encéphalique peuvent être responsables d'une hypocalcémie (inotrope négative) ou de troubles du rythme.
- Cause hypovolémique : retard de remplissage, diabète insipide, effets des agents osmotiques employés pour lutter contre l'hypertension intracrânienne, produits de contraste iodés, syndrome hémorragique en rapport avec la cause du décès ...
- Cause vasoplégique, par sympatholyse et "pooling veineux", lors de la correction d'une hypothermie.
- Cause septique, comme complication par exemple d'une pneumopathie d'inhalation ou d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

De plus, certains mécanismes pouvant être intriqués, l'utilisation de moyens diagnostiques est indispensable dès qu'il existe des signes de choc non régressif après remplissage vasculaire. En effet, la détection d'une hypovolémie, d'une dysfonction myocardique ou d'une vasoplégie va permettre d'optimiser le traitement (remplissage vasculaire, médicaments inotropes et/ou vasoconstricteurs).

#### Dépister une hypovolémie :

Une optimisation volémique adaptée constitue un élément essentiel dans la prise en charge hémodynamique des patients en mort encéphalique. Cependant, ceci expose à des risques inhérents à l'importance quantitative du remplissage ainsi qu'à des risques spécifiques des produits utilisés pour ce remplissage. Les risques directement liés au volume de remplissage vasculaire sont d'autant plus grands que les réserves de précharge du patient sont limitées. Ces risques d'excès de remplissage sont essentiellement de deux ordres : augmentation de la pression hydrostatique intra vasculaire et création d'un œdème interstitiel ou cellulaire. En pratique, le poumon est le plus sensible ; un remplissage vasculaire inutile ou excessif peut conduire à la création ou à l'aggravation d'un œdème pulmonaire et à des conséquences graves (altération des échanges gazeux, recours à des modes ventilatoires délétères, impossibilité de prélèvement pulmonaire). Il importe donc de monitorer et d'optimiser le remplissage en utilisant des critères fiables.

La sensibilité des signes cliniques d'hypovolémie est malheureusement médiocre et varie avec le contexte, les antécédents et les traitements associés [3]. En cas de contexte évocateur, les signes associés à une hypovolémie importante (hypotension avérée, tachycardie manifeste, signes d'hypoperfusion tissulaire [marbrures cutanées, allongement du temps de recoloration capillaire, oligurie, polypnée]) justifient un remplissage vasculaire (RV) rapide. En dehors du contexte clinique, ces signes n'ont pas de valeur diagnostique établie. Devant des signes périphériques d'hypoperfusion tissulaire (marbrures, par exemple), une pression artérielle conservée n'exclut pas une efficacité du remplissage vasculaire.

Le RV guidé par la seule clinique n'entraîne une augmentation significative du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche et/ou du débit cardiaque que chez environ un patient sur deux [4]. Les signes biologiques d'anémie, de déshydratation, d'insuffisance rénale fonctionnelle, l'hyperlactatémie, analysés isolément, ne permettent pas de prédire de façon fiable l'efficacité du RV. Ils peuvent cependant contribuer à guider le traitement et à en apprécier l'efficacité a posteriori.



Des indices prédictifs plus fiables de la réponse au RV doivent donc être recommandés dans ce contexte. Il est habituel de considérer qu'un indice est fiable si cet indice permet de prédire une augmentation du volume d'éjection systolique et/ou du débit cardiaque sous l'effet du remplissage, témoignant ainsi de sa capacité à repérer un état de précharge-dépendance. L'utilisation de critères dynamiques permet habituellement de prédire avec plus de pertinence la réponse au remplissage vasculaire. Sans rentrer dans les détails des critères, une revue récente a été publiée [5]. Même si très peu de travaux se sont intéressés spécifiquement aux sujets en état de mort encéphalique, le réanimateur en charge du donneur potentiel doit utiliser les mêmes outils et le même raisonnement que pour les autres patients dont il a la charge. En pratique, on pourra retenir les seuils suivants selon les techniques de monitoring (swan ganz, doppler œsophagien, Picco™ ...) même si d'autres critères sont utilisables (échographiques...) :

- variabilité respiratoire de la pression artérielle pulsée ( $\Delta PP$ ): 12%
- variation du volume d'éjection systolique ( $\Delta VES$ ): 12%
- réponse au lever de jambe: 10% d'augmentation du débit cardiaque

#### Dépister une dysfonction myocardique :

La reconnaissance d'une dysfonction myocardique a deux intérêts : permettre une meilleure prise en charge du donneur potentiel tout en évaluant la qualité du greffon cardiaque potentiel. Dans ce chapitre consacré à la prise en charge du donneur potentiel, nous insisterons sur le premier intérêt, l'évaluation du greffon cardiaque faisant par ailleurs l'objet d'un chapitre spécifique. Face à une défaillance circulatoire survenant dans le contexte de la ME, la reconnaissance d'une cause ou d'une participation cardiogénique est très difficile sur les seuls éléments cliniques. Il est indispensable de procéder à une évaluation complémentaire, le plus souvent à l'aide de l'échocardiographie. Classiquement, la dysfonction myocardique est définie par une diminution de la fraction d'éjection échographique du ventricule gauche ( $FE < 50\%$ ) ou de la fraction de raccourcissement ( $FR < 35\%$ ). Une dilatation ventriculaire gauche (diamètre télédiastolique  $> 5,2$  cm ou surface télédiastolique  $> 15$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>), un faible épaissement des parois et une akinésie ou une dyskinésie pariétale sont les autres éléments habituels du constat échographique de dysfonction myocardique [6]. Chez les patients peu échogènes, le recours à la voie transoesophagienne est recommandé. Une dysfonction myocardique a été retrouvée avec une échocardiographie transoesophagienne chez 14% des donneurs en état de mort encéphalique (âge moyen: 42,4 ans) [7]. La réalisation de l'échographie a permis d'adapter la thérapeutique chez tous les patients ayant une altération de la fonction myocardique : modification des catécholamines, remplissage vasculaire. Un travail plus ancien publié en 1999 montre que l'administration de faibles doses de dobutamine permet de corriger les troubles de cinétique segmentaire de certains greffons (3 sur 7) [8]. Même si un ancien travail rétrospectif montre l'intérêt du – d'un cathétérisme droit dans l'optimisation des greffons cardiaques, la stratégie thérapeutique n'est pas détaillée et le recours à une échographie cardiaque complémentaire n'est pas mentionné dans ce travail [9]. Les informations fournies par l'échographie cardiaque permettent d'éviter l'utilisation d'un cathétérisme droit dans cette indication.

Un système de monitoring basé sur l'analyse du contour de l'onde de pouls du type Picco™ permet une évaluation de la fonction myocardique [10] et fournit différents indicateurs (pré-charge, eau pulmonaire...) mais est aussi utile pour le monitoring continu. Même s'il n'existe pas de données comparant les systèmes de monitoring chez les sujets en ME, l'utilisation du Picco™, apparaît dans des publications qui mettent en avant son intérêt dans le cadre d'une prise en charge « intensive » [11, 12].

L'intérêt des marqueurs biologiques (créatine kinase, troponine, brain natriuretic peptide) pour la reconnaissance d'une dysfonction myocardique est mal connu dans ce contexte. L'utilisation de la créatine kinase est très difficile d'interprétation dans le contexte de la mort encéphalique en raison du contexte parfois traumatique et/ou de la rhabdomyolyse observée dans d'autres situations. Des travaux ont montré que chez des sujets en mort encéphalique, il existait une mise en circulation de troponine T qui semble corrélée à l'existence d'une dysfonction myocardique [13]. Cette mise en circulation plaide pour une origine ischémique à la dysfonction myocardique. Cependant, ce relargage peut également être secondaire au choc catécholaminergique de la mort encéphalique, la dysfonction myocardique étant alors transitoire. Le simple dosage ne peut suffire à évaluer la fonction ventriculaire dans cette situation mais une élévation anormale est un argument supplémentaire qui plaide en faveur d'une évaluation échographique. Le brain natriuretic peptide (BNP) est un peptide sécrété par les cardiomyocytes ventriculaires lorsqu'ils sont soumis à des modifications de contraintes. Son intérêt est évident pour le diagnostic de dysfonction myocardique [14]. Des travaux récents montrent que le dosage du BNP pourrait être intéressant pour l'évaluation cardiaque sans que cela puisse être recommandé [15-19].

#### Dépister une vasoplégie :

La sympatholyse, la vasodilatation veineuse et le "pooling veineux" secondaires à la mort encéphalique sont responsables d'un état vasoplégique. Il est défini par une hypotension persistante malgré la correction de l'hypovolémie et une fonction cardiaque conservée voir un état hyperkinétique constaté lors d'une échographie cardiaque ou d'un cathétérisme droit. Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la mort encéphalique a permis de mieux comprendre cet état et ainsi d'observer une modification dans le temps des thérapeutiques avec un recours plus fréquent aux agents pharmacologiques vasoconstricteurs. Un monitoring avancé (échocardiographie, Picco™, ...) permet de mettre en évidence cette situation.

## **II. OBJECTIFS ET REPERCUSSIONS RESPIRATOIRE, CARDIAQUE, RÉNALE ET MÉTABOLIQUE**

#### Objectifs:

L'optimisation de l'état circulatoire a pour objectif de ne pas altérer et/ou d'améliorer la qualité des greffons en attendant la réalisation du prélèvement d'organes (examens complémentaires, délai nécessaire à l'organisation...). Pour préserver un état circulatoire stable, il faut assurer une normovolémie, choisir et ajuster les catécholamines pour maintenir une post charge normale et un débit cardiaque optimal sans augmenter de manière trop importante la demande en oxygène du myocarde.

Les objectifs recommandés sont:

- Pression artérielle moyenne comprise entre 65 et 75 mmHg
- Diurèse comprise entre 1 et 1,5 ml/kg/h
- Lactate artériel normal
- Normothermie
- PaO<sub>2</sub> > 100 mmHg
- Normalisation ionique (natrémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie)

- Hémoglobine comprise entre 7 et 9 g/dl

Au-delà de ces objectifs standards, quelques commentaires peuvent être apportés :

- Le maintien du donneur en normothermie a été discuté suite à un travail publié par Niemann et al. (Voir Paragraphe V. Optimisation des organes) [11].
- Le taux d'hémoglobine doit probablement être autour de 10 g/dl lorsqu'un prélèvement d'organe avec un temps thoracique est envisagé en raison du risque hémorragique initial.
- En cas d'utilisation d'un système Picco™, une valeur de l'eau pulmonaire extra-vasculaire < 10 ml/kg pourrait être conseillée [12].

Une prise en charge d'un donneur basé sur la réalisation de 9 objectifs (Pression artérielle moyenne, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>...) permet de prélever plus d'organes [21,22].

Pour atteindre ces objectifs, il est indispensable de connaître les répercussions potentielles des interventions thérapeutiques nécessaires sur les différents organes.

### Répercussion respiratoire

La qualité d'un greffon pulmonaire est un élément déterminant sur le pronostic du greffé [23]. Le poumon est un organe fragile qui peut être facilement "endommagé" par le remplissage vasculaire, la ventilation mécanique et/ou l'infection. Un remplissage excessif risque, en l'absence de monitoring adapté, d'induire un œdème pulmonaire. Ce risque est important lorsqu'il préexiste une dysfonction myocardique ou une lésion de la membrane alvéolo-capillaire. Il n'existe pas de critère clinique prédictif de la survenue d'un œdème pulmonaire. Chez un patient à risque d'œdème pulmonaire, un monitoring de la fonction cardiaque ne se limitant pas à une pression artérielle, sans que l'on puisse définir le type de monitoring le plus adapté, mais aussi celui disponible, est indispensable en cas de remplissage important. Le remplissage vasculaire, par l'intermédiaire de l'œdème pulmonaire et de l'œdème interstitiel peut être responsable d'une hypoxémie et de difficultés ventilatoires. Ces difficultés ventilatoires peuvent nécessiter une optimisation de la ventilation mécanique proche de celle d'un SDRA sachant que les besoins métaboliques sont diminués, et il convient donc d'avoir une démarche préventive pour éviter de recourir à ces modalités ventilatoires délétères.

### Répercussion cardiaque

A côté des conséquences physiopathologiques de la mort encéphalique sur le cœur (nécrose multifocale, les complications directement liées à l'administration des catécholamines sur la réanimation du donneur sont mal connues. Une étude allemande a analysé l'effet de l'administration de catécholamines sur la qualité des greffons [24]. L'administration de catécholamines (surtout de noradrénaline) apparaît associée à une dysfonction du greffon cardiaque (augmentation du risque relatif de 1.25 avec un intervalle de confiance à 95% de 0.99-1.61) dès la phase initiale post greffe. Parmi les caractéristiques des greffons présentant une dysfonction post-greffe, les éléments fréquemment retrouvés sont la durée de l'ischémie, l'âge moyen du donneur et les doses de catécholamines utilisées [25]. Il existe cependant plusieurs biais dans ces études. Comme il s'agit d'études de cohorte, il manque souvent des détails sur la prise en charge des patients. De plus, le terme "forte dose de catécholamines" correspond aussi bien à la dobutamine qu'à la noradrénaline qui ont pourtant des effets très différents. Enfin, l'administration de catécholamines peut être bénéfique en permettant d'optimiser la pression de perfusion coronaire mais il s'agit d'un intérêt théorique. Il est classique

d'observer une sidération myocardique transitoire au décours de l'orage catécholergique qui accompagne la mort encéphalique (cf. chapitre Physiopathologie). Il est ainsi nécessaire de répéter les échographies cardiaques avant de récuser l'organe au prélèvement.

#### Répercussion rénale

Le remplissage vasculaire constitue un élément majeur dans la stratégie de préservation de la perfusion rénale. Son adaptation à la situation hémodynamique du donneur est un déterminant essentiel pour la qualité du futur greffon. Le type de produit employé peut cependant avoir une influence sur la qualité du greffon (Voir Paragraphe IV. Modalités thérapeutiques). Outre le remplissage vasculaire, l'emploi de catécholamines est également un élément prédictif de la préservation du greffon. L'étude de 2415 greffons rénaux a montré que l'administration de catécholamines aux donneurs au cours de leur prise en charge améliorerait à 4 ans la qualité des greffons (ratio de risque à 0.85 avec un intervalle de confiance à 95% de 0,74-0,98) [24]. Les auteurs de ce travail suggèrent qu'en plus de la stabilisation hémodynamique, les catécholamines auraient un effet bénéfique propre sur les greffons rénaux en modulant l'adhésion cellulaire et la réponse inflammatoire.

#### Répercussion métabolique

Les traitements administrés chez les donneurs potentiels ont, en plus des effets propres de la mort encéphalique, des conséquences métaboliques. L'administration de catécholamines peut être responsable d'hyperglycémie qui devra être contrôlée par de l'insuline pour éviter la survenue d'une polyurie. De plus, l'hypocalcémie et l'hypophosphorémie sont fréquentes et doivent donc être dépistées et supplémentées activement.

### **III. MISE EN CONDITION ET MONITORAGE RECOMMANDÉS AU COURS DE LA DÉFAILLANCE CIRCULATOIRE DE LA ME**

Le monitoring pour la prise en charge d'un donneur potentiel est le suivant (**figure 1**) :

- Electrocardioscope, oxymétrie de pouls
- Surveillance de la pression artérielle sanglante au mieux par cathétérisme de l'artère radiale gauche. En cas d'échec, on préférera toujours les voies artérielles du membre supérieur à celles du membre inférieur (en raison des clampages qui seront effectués au cours de la préparation du greffon cardio-pulmonaire)
- Mise en place d'une voie veineuse centrale comportant au moins deux lumières idéalement en position jugulaire droite (en raison des clampages)
- Capnographe, son utilisation dans ce contexte n'a pas été évaluée. Il pourrait être utile comme signe d'alerte en cas de variation brutale : déconnexion, chute du débit cardiaque
- Surveillance thermique endocorporelle (vasculaire, vésicale ou œsophagienne)
- Sondage vésical et surveillance de la diurèse horaire

- En cas de défaillance cardiocirculatoire non contrôlée par le remplissage vasculaire et de faibles doses de Noradrénaline, il apparaît recommandé d'employer un système de monitoring hémodynamique permettant de guider les manœuvres thérapeutiques. Le choix du type de monitoring dépend des habitudes du praticien en charge et de la disponibilité :
  - Echocardiographies répétées
  - Cathétérisme artériel pulmonaire
  - Doppler œsophagien
  - Système Picco™...

## IV. MODALITES THERAPEUTIQUES

La qualité des organes dépend de l'optimisation d'un état hémodynamique et d'une oxygénation tissulaire satisfaisante chez le patient en état de mort encéphalique. L'objectif de la réanimation cardio-vasculaire est d'assurer une perfusion et une oxygénation optimales des organes. Ceci passe par le maintien d'une pression artérielle systémique et d'un transport artériel en oxygène. La stratégie thérapeutique à mettre en œuvre pour assurer le maintien de la pression artérielle moyenne consiste en la correction d'une hypovolémie vraie et/ou relative grâce au remplissage vasculaire associé à une réduction de la vasoplégie par l'utilisation de vasopresseurs. Cette stratégie thérapeutique, en association avec une correction précoce d'un éventuel diabète insipide, permet d'éviter un remplissage vasculaire massif délétère pour un éventuel prélèvement pulmonaire. La transfusion sanguine, et éventuellement des traitements substitutifs compléteront cette stratégie thérapeutique.

### Remplissage vasculaire

La première mesure à mettre en œuvre pour assurer le maintien de la pression artérielle moyenne est la correction d'une hypovolémie vraie et/ou relative grâce au remplissage vasculaire. Le remplissage vasculaire peut être réalisé par l'administration de cristalloïdes ou de colloïdes. Le risque d'un remplissage vasculaire dans la prise en charge du donneur s'il dépasse plusieurs litres est d'aggraver les œdèmes des cellules endothéliales et les œdèmes interstitiels tissulaires et pulmonaires avec un risque de limiter la diffusion tissulaire de l'oxygène par diminution du réseau capillaire (diminution des lumières capillaires et compression extrinsèque des capillaires par l'œdème interstitiel) et augmentation des distances intercapillaires [26].

Même si l'utilisation de colloïdes permet une réduction du volume de remplissage administré, les effets secondaires de ces produits ne sont pas négligeables ou peuvent être importants dans le contexte d'un prélèvement rénal. Concernant l'albumine, ce produit n'est pas recommandé comme soluté de remplissage. Même si son utilisation pourrait être intéressante en raison de son pouvoir antioxydant, il n'y a pas de données suffisantes pour recommander son utilisation [27].

L'administration de colloïdes artificiels se résume au choix existant entre l'emploi de gélatines et d'hydroxy-éthyl-amidons (HEA).

Classiquement, on définit les HEA par leur poids moléculaire et leur degré de substitution (HEA PM/DS). Les caractéristiques physico-chimiques des HEA jouent un rôle important dans leur pharmacocinétique. Il existe aujourd'hui plusieurs études qui ont conclu de façon certaine à la présence de vacuoles situées dans le

cytoplasme des tubules rénaux après l'administration d'HEA et en particulier d'Elohes® [28, 29]. Ces lésions ont été baptisées « osmotic nephrosis like lesions » par les premiers auteurs à les avoir identifiées en référence à ce qui avait été observé avec le mannitol et le saccharose (diurétiques dits osmotiques) [29]. Le problème essentiel concernant les HEA est donc celui du retentissement fonctionnel de la présence de ces vacuoles, de topographie proximale et distale au sein des tubules rénaux. En effet, cet aspect a suscité une polémique : certains auteurs considéraient qu'il n'y a pas lieu de contre indiquer les HEA chez les donneurs, d'autres ne partageaient pas cet avis. La plupart de ces études ayant été menées avec des HEA dont le poids moléculaire était moyen mais dont le degré de substitution était élevé (DS = 0,62).

Dans le cas précis des patients en état de mort encéphalique, plusieurs études ont été publiées montrant des lésions et une altération de la fonction rénale et sans forcément avoir un impact à long terme [28, 29]. Même si d'autres travaux utilisant des HEA « différents » ne mettent pas en avant de risque évident [30, 31], une étude observationnelle réalisée aux Etats-Unis sur 986 greffons rénaux montre en utilisant un score de propension, que l'administration d'HEA est associée de manière indépendante à une augmentation du risque de retard de reprise de fonction de 41% [32].

Concernant les gélatines, actuellement, elles sont dérivées des gélatines de bœuf et ont pu générer des alertes quant au risque potentiel de transmission d'agents comme le prion et ses variants, mais à ce jour, aucune étude n'a observé de complications liées à l'administration de ces solutés.

Enfin, un travail rétrospectif s'est intéressé à l'impact de la transfusion. 1884 donneurs ont été étudiés [33]. 52% ont été transfusés et avaient un retard de reprise de fonction rénale dans 26% contre 34% dans le groupe non transfusé. Les groupes ne sont pas comparables mais l'analyse multivariée montre que l'hématocrite final a un effet protecteur.

En conclusion, en 1998, il a été recommandé de préférer les gélatines aux HEA chez les sujets en état de mort encéphalique. En 2012, la société européenne de réanimation (ESCIM) déconseillait l'utilisation des HEA et des gélatines chez les donneurs en dehors d'essais cliniques (Grade 1C) [34]. La société américaine (SCCM) déconseille à son tour en 2015, l'utilisation en routine des HEA dans ce contexte [19].

Concernant, les HEA de nouvelle génération, leur emploi pourrait être discuté après réalisation d'essais cliniques bien conduits sous réserve de l'utilisation d'HEA de bas PM et de faible DS et recommandé dans la limite de 30 ml/kg/j.

## Gestion du diabète insipide

### **a. Définition et diagnostic**

Le diabète insipide, complication fréquente de la ME, résulte d'une diminution de synthèse et de sécrétion de l'hormone antidiurétique par la post-hypophyse. Il est à l'origine d'une diurèse hypotonique, massive et inappropriée. Il peut entraîner, outre l'hypovolémie majorant les troubles hémodynamiques liés à la ME, des désordres métaboliques sévères : hyperosmolarité, hypernatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypophosphorémie, hypocalcémie.

Il répond à des critères précis associant 1) une diurèse supérieure à 2 ml/kg/h, 2) une densité urinaire respectivement inférieure à 1008 ou à 1005 selon qu'il existe ou non une glycosurie. Il doit être différencié

d'une polyurie osmotique secondaire à une hyperglycémie, à l'utilisation de mannitol ou de produits de contraste iodés.

## **b. Traitement**

Le traitement du diabète insipide comporte deux volets : le traitement substitutif par administration de desmopressine et le traitement symptomatique par compensation de la diurèse.

Le traitement symptomatique du diabète insipide repose sur la compensation stricte de la diurèse. En effet, les pertes urinaires sont souvent supérieures à 2ml/kg/h et entraînent des hypovolémies graves si elles ne sont pas compensées. La compensation fait appel à des solutés différents selon l'ionogramme sanguin et notamment l'osmolarité du patient. S'il existe une hypernatrémie, la compensation est faite avec des solutés hypotoniques de type glucosé à 2,5%, 5% (en surveillant régulièrement et corrigeant strictement la glycémie par une insulinothérapie). En cas de natrémie normale (moins fréquent ou à la phase précoce du diabète insipide), la compensation est faite avec des solutés isotoniques. Dans les deux cas, les solutés doivent être enrichis en électrolytes selon les ionogrammes successifs notamment en potassium (KCl 2g/l en moyenne). Le traitement substitutif est primordial puisqu'il va permettre de limiter les pertes liées au diabète insipide et donc la nécessité de remplissage abondant : il repose sur la desmopressine (1-désamino-8-D-arginine vasopressine) ou Minirin®, hormone de synthèse de la vasopressine.

Le Minirin® est utilisé préférentiellement par voie intra veineuse directe (meilleure biodisponibilité) et doit être titré : 0,5 à 1µg IVD. Par la suite, il doit être renouvelé toutes les 6 à 12 heures en fonction de l'équilibre du diabète insipide, à la posologie ayant permis d'obtenir une diurèse comprise entre 1 et 1,5 ml/kg/h. Ce traitement doit être mis en route dès la confirmation du diabète insipide car il permet d'éviter l'installation de déséquilibres hydroélectrolytiques et d'une hypovolémie vraie. Ainsi, une gestion précoce du diabète insipide permet de limiter au strict minimum nécessaire l'utilisation de solutés de remplissage et de traitement vaso-actifs. En effet, Pennefather et al. dans une étude prospective et randomisée ont montré que chez les sujets recevant de la desmopressine, non seulement l'hyperosmolarité était moins prononcée mais que le recours à des agents inotropes positifs était moins souvent nécessaire [35]. De plus, l'innocuité de la desmopressine pour les organes prélevés a été démontré dans une étude prospective menée à partir de 175 reins répartis en deux groupes, avec et sans administration chez le donneur de desmopressine. Les auteurs ont montré qu'il n'existait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concernait le recours à la dialyse et les taux moyens de créatininémie des receveurs dans les 15 jours suivant la transplantation [36].

La surveillance de l'apparition ou de la réapparition d'un diabète insipide est donc indispensable dans la réanimation du sujet en état de mort encéphalique : elle est clinique par l'évaluation régulière du volume et de la densité urinaire et biologique par l'évaluation régulière des ionogrammes et osmolalités sanguins et urinaires.

Une diurèse comprise entre 1 et 1,5 ml/kg/h est recommandée.

## **Cf. Figure 2 : Algorithme de prise en charge du diabète insipide**

### Traitements vasopresseurs et inotropes

La persistance de l'hypotension malgré le remplissage vasculaire et la correction de l'hypovolémie nécessite le recours à des traitements vasopresseurs et/ou inotropes. En effet, ceci traduit, soit un profil hémodynamique hyperkinétique dû à la vasoplégie induite par la symptholyse, soit une dysfonction

myocardique. L'appréciation du débit cardiaque et de la fonction myocardique est alors un élément clef dans le choix du traitement vaso-actif à utiliser. On peut recommander de conclure à l'échec du remplissage vasculaire devant l'absence d'efficacité de deux épreuves successives de remplissage (2 fois 500 ml de colloïdes ou de cristalloïdes), sauf s'il persiste des signes patents d'hypovolémie (Cf. Paragraphe I. Reconnaissance de la défaillance circulatoire). Face à un profil hémodynamique hyperdynamique, il convient d'utiliser un vasopresseur. Actuellement, le vasopresseur de première intention sera une catécholamine possédant un effet vasopresseur, par conséquent un effet  $\alpha$ -adrénergique. Dans cette optique, la noradrénaline apparaît être la catécholamine de premier choix. En effet, c'est un agent  $\alpha$ -agoniste prépondérant qui permet un contrôle rapide de la vasoplégie en évitant une tachycardie trop importante telle que celle observée avec de fortes posologies de dopamine ou d'adrénaline. De plus, la sympatholyse induite par la mort encéphalique limite la mobilisation du volume sanguin veineux contenu dans le territoire splanchnique et réduit la participation de ce territoire à la compensation de l'hypovolémie. L'apport d'un  $\alpha$ -adrénergique permet d'induire une vasoconstriction artérielle et veineuse splanchnique qui induit une mobilisation du pool veineux capacitif splanchnique avec une chasse de sang vers la veine cave et le cœur droit. Une posologie initiale de 0,25 à 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  est proposée en première intention.

La dopamine est traditionnellement utilisée dans certains pays comme vasopresseur de première ligne, en raison de ses effets vasopresseurs, inotropes et anti-inflammatoires. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander son utilisation. Tout d'abord, l'augmentation de la pression artérielle induite par la dopamine est plus le fait d'une augmentation du débit cardiaque que d'une augmentation propre des résistances artérielles [37]. Le débit est augmenté grâce à une augmentation de la fréquence cardiaque, mais surtout grâce à une augmentation du volume d'éjection systolique. De plus, les effets tachycardisants de la dopamine sont fréquents (33 % environ), même à faible dose. Cette tachycardie peut être préjudiciable sur un cœur soumis à des phénomènes d'ischémie/reperfusion éventuellement associés à une réduction de la réserve coronaire. Ensuite, même si l'effet anti-inflammatoire de la dopamine est montré, son impact clinique est insuffisant [38, 39]. Dans un travail récent, Schnuelle et al. ont montré dans une étude prospective ouverte que même si l'administration de dopamine à faible dose (4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) chez un donneur de rein permettait de diminuer la nécessité de dialyse pour le receveur dans la première semaine après la greffe (35,4% vs 24,7%), ce traitement ne modifie pas la survie des receveurs à 1 an ou à 5 ans.

Face à une dysfonction contractile qu'il faut systématiquement rechercher en cas d'instabilité, l'administration de dobutamine voire d'adrénaline est indiquée. Il faudra également vérifier l'absence d'hypocalcémie et d'acidose devant l'inefficacité des catécholamines. Ainsi, raisonnablement employées, c'est à dire sans méconnaître une hypovolémie sous-jacente, en se fixant un but de pression artérielle « raisonnable », les catécholamines apparaissent bénéfiques pour les organes prélevés en terme de maintien de la pression de perfusion et d'oxygénation tissulaire. Il est toujours délicat de définir le niveau de pression artérielle « raisonnable » sur les données de la littérature. Par assimilation aux travaux réalisés dans d'autres chocs vasoplégiques, un but de pression artérielle moyenne compris entre 65 et 75 mmHg paraît recommandable. En effet, LeDoux et al. [40] ont montré qu'une augmentation de la PAM de 65 à 85 mmHg par augmentation de l'administration de noradrénaline n'induisait aucun gain en terme de débit régionaux au niveau de la circulation gastro-intestinale et rénale. Il faudra prendre garde à ne pas vouloir dépasser ces objectifs de pression afin de ne pas réaliser un remplissage vasculaire et/ou une perfusion de vasopresseurs excessifs.



Les propriétés vasopressives de la vasopressine ou arginine vasopressine (AVP) sont mises en avant par de nombreux travaux, tant expérimentaux que cliniques, comme une association aux catécholamines. Dans les états de mort encéphalique, l'efficacité de l'AVP dans le maintien d'une stabilité hémodynamique chez les donneurs a été clairement démontrée par les japonais qui ont maintenu des patients en état de mort encéphalique pendant des périodes prolongées grâce à de faibles doses d'AVP [41, 42]. L'AVP possède des propriétés vasoconstrictrices directes par le biais des récepteurs V1 situés au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires et vasoconstrictrices indirectes par le biais du système nerveux central. La vasoconstriction induite par l'AVP intéresse de nombreux lits vasculaires, en particulier les territoires vasculaires rénaux, musculo-cutanés et splanchniques. L'AVP a des effets vasopresseurs modestes chez les sujets normaux ( $\leq 0,26$  unités/min) [43] mais ces effets apparaissent importants quand le système sympathique est altéré [44]. De faibles doses d'AVP (0,01 à 0,05 unités/min) apparaissent efficaces pour restaurer une pression artérielle chez des patients en choc septique réfractaire à de fortes concentrations de noradrénaline [45, 46]. La conclusion des auteurs était que des posologies  $> 0,04$  UI/min de vasopressine ne leur semblaient pas apporter de bénéfice clinique et pouvaient être associées à des effets délétères. Ainsi, de faibles doses d'AVP pourraient avoir un effet bénéfique sur les dysfonctions d'organes, voire sur la mortalité du choc septique. Actuellement, il existe encore peu de publications sur les effets de l'AVP sur les circulations régionales, telle la circulation rénale, splanchnique et coronarienne. Au niveau de la circulation splanchnique, les études animales et humaines demeurent partagées. Il est connu que des doses élevées de vasopressine entraînent une ischémie digestive, mais il ne semble pas qu'il y ait de diminution du débit sanguin mésentérique pour des doses inférieures à 0,12 UI/min. Dans les cas cliniques rapportés d'utilisation de la vasopressine dans le choc septique, aucune ischémie myocardique ou mésentérique n'a été rapportée. Cependant, deux études [47, 48] observent une élévation du gradient de CO<sub>2</sub> gastrique laissant supposer une hypoperfusion de la muqueuse gastrique. Les débits rénaux apparaissent mieux conservés lors de l'administration de vasopressine [49]. Contrairement aux catécholamines qui induisent une vasoconstriction de l'artériole afférente, la vasopressine semble n'agir que sur l'artériole efférente [50]. Il en résulte un maintien de la pression glomérulaire et de la filtration glomérulaire en dépit d'une hypoperfusion rénale. Cette notion a été récemment confirmée par Levy et coll. [51] dans un modèle de choc endotoxinique où les auteurs constataient une évolution de la fonction rénale plus favorable lors de l'administration de vasopressine que lors de l'administration de noradrénaline. Dans le cadre des patients en mort encéphalique, les conséquences de l'AVP sur les circulations régionales méritent d'être plus précisément étudiées avant de recommander cette hormone pour la pratique clinique. Néanmoins, son utilisation semble intéressante dans la prise en charge des sujets en état de mort encéphalique. Ainsi, Pennefather et al. [35] montre dans un travail prospectif que l'administration d'AVP chez 11 donneurs versus 10 permet une diminution des doses d'inotropes. De plus, un travail rétrospectif comparant 7873 donneurs ayant reçu de l'AVP à 2558 donneurs sans AVP, Plurad et al. ont montré que ce traitement est associé de manière indépendante à une augmentation du nombre d'organes prélevés. D'ailleurs ce traitement fait partie des recommandations nord-américaines [19, 52]. Cependant, ce produit récemment disponible en France est peu utilisé.

## Corrections des anomalies hormonales

### **a. Anomalies des hormones thyroïdiennes**

Il existe un consensus dans la littérature sur l'existence d'anomalies du bilan thyroïdien au cours de la mort encéphalique [53, 54] mais ni les conséquences, ni l'intérêt d'une substitution n'ont clairement été démontrés. Novitzky et al. [53] ont émis l'hypothèse que les hormones thyroïdiennes exerçaient leurs effets

sur la mitochondrie, réorientant le métabolisme anaérobie, vers un métabolisme aérobie permettant d'améliorer la fonction myocardique et l'hémodynamique. D'autres études se sont appuyées sur cette hypothèse pour montrer que la substitution améliorerait la qualité et la quantité des organes prélevés [55, 56]. Mais, ces travaux sont d'un niveau de preuve faible. D'autres travaux randomisés mais avec des effectifs réduits n'ont pas mis en évidence d'effet notamment une étude française et une étude espagnole [57, 58]. Une revue récente publiée par Buchanan et Mehta montre que la majorité des données proviennent d'études de niveau II ou III avec des méthodologies très différentes (doses, timing...) et que les études prospectives sont négatives. Il est possible que chez certains donneurs, en mort encéphalique depuis plusieurs heures, ce traitement puisse avoir un intérêt. Même si ce traitement est recommandé par l'United Network for Organ Sharing (UNOS) aux Etats-Unis, chez les donneurs hémodynamiquement instables ou avec une dysfonction cardiaque, les données apparaissent insuffisantes au groupe d'experts pour recommander l'administration d'hormones thyroïdiennes dans ce contexte.

#### **b. Anomalies du cortisol**

Une baisse du cortisol plasmatique a été décrite dans l'état de mort encéphalique. Une corticothérapie substitutive pourrait donc être proposée [59]. Dans une étude prospective chez 37 patients traumatisés crâniens graves dont 17 ont évolué vers un état de mort encéphalique, les auteurs se sont intéressés aux dosages de cortisol plasmatique et à l'évaluation de l'axe corticotrope par un test à l'ACTH dans les deux groupes. Ils ont mis en évidence des valeurs basales et stimulées de cortisol plasmatique dans le groupe des patients en état de ME inférieures à celles des patients de l'autre groupe [60]. Les auteurs concluaient à l'intérêt potentiel d'une corticothérapie substitutive chez les sujets en état de ME en vue de prélèvement d'organes. L'administration de corticoïdes chez un sujet en mort encéphalique peut avoir 2 objectifs : améliorer l'hémodynamique ou diminuer l'inflammation et donc permettre de greffer plus d'organes de meilleure qualité.

Concernant l'effet hémodynamique, chez l'animal, l'administration de corticoïdes permet une amélioration de la fonction cardiaque [61]. Chez l'homme, différentes études randomisées ne mettent pas en évidence d'impact de ce traitement [62, 63, 11]. D'autres, observationnelles, semblent montrer un effet mais dans le cadre d'une prise en charge globale [59, 64]. Enfin, une étude française de Pinsard et al [65] en cluster a testé l'effet de l'hydrocortisone (50mg IV puis 10mg/h) sur l'état hémodynamique. Les auteurs montrent que les donneurs recevant ce traitement sont plus fréquemment sevrés en Noradrénaline. Ce travail est à mettre en parallèle avec le travail de Dhar et al. [66] qui montre dans une étude avant/après changement des pratiques que la diminution des doses de corticoïdes administrés aux donneurs (15 mg/kg de méthylprednisone versus 300 mg d'hydrocortisone) n'a pas d'impact sur la prise en charge ni sur le nombre d'organes prélevés.

Concernant l'effet anti-inflammatoire, bien montré qu'avec 15mg/kg de méthylprednisone administré à un donneur, cela permet de diminuer l'inflammation [67]. Un travail rétrospectif de 1998 a montré que l'administration de corticoïdes permettait chez 118 donneurs (versus 38) une amélioration de l'oxygénation et du nombre de greffe. Cependant ces données n'ont pas été confirmées [68].

Finalement, l'effet sur l'augmentation du nombre et de la qualité des organes n'est pas démontré par des études de qualité suffisante. Une revue systématique sur ce thème ainsi qu'une évaluation de la qualité des travaux par la méthode GRADE ont été récemment publiées [69, 70].

Au vue de ces données, il apparaît donc difficile de recommander l'emploi systématique des corticoïdes dans ce contexte. L'administration de corticoïdes et en particulier d'hydrocortisone à faibles doses pourrait être intéressante pour améliorer l'hémodynamique. L'administration de corticoïdes à visée anti-inflammatoire

mérite d'être confirmée notamment pour le greffon pulmonaire. Il peut être intégré dans certains protocoles de réhabilitation ex vivo.

### c. Opothérapie substitutive

Certaines équipes ont proposé la supplémentation systématique en hormones thyroïdiennes, en corticoïdes et en AVP pour améliorer la qualité des greffons prélevés [52, 71, 72].

Dans une étude rétrospective américaine comparant 10.292 sujets en mort encéphalique recevant des hormones thyroïdiennes, de la vasopressine et des corticoïdes à 701 donneurs ne recevant pas les trois (mais aucun, 1 ou 2 de ces traitements). Cette « ressuscitation hormonale » permet une augmentation du nombre d'organes prélevés. Cependant, les 2 groupes n'étaient pas comparables et le détail de l'effet de chaque traitement n'est pas montré. Plus récemment, Venkateswaran et al. [11] ont montré dans une étude randomisée que l'adjonction de cette ressuscitation hormonale n'avait pas d'effet sur l'hémodynamique des donneurs.

Encore une fois, l'effet de cette ressuscitation hormonale n'est pas démontré par des études de bonne qualité et il est donc difficile de la recommander.

## V. OPTIMISATION DES ORGANES

Une prise en charge précoce, adaptée en réanimation avec des objectifs thérapeutiques permet une augmentation du nombre et de la qualité des organes prélevés [63, 73, 22]. Un travail analyse l'activité de 384 hôpitaux. Les auteurs montrent que les hôpitaux ayant l'activité de prélèvement la plus forte prélèvent en moyenne plus d'organes par donneur (après ajustement sur les caractéristiques donneurs) [74].

La durée de prise en charge en réanimation jusqu'à la survenue de la mort encéphalique n'est pas forcément délétère, mettant en avant l'impact positif d'une prise en charge active [75, 76]. Il est possible que selon les phases précoces ou tardives, la prise en charge en particulier par bêtabloquant ou hormonothérapie pour prélever les différents organes ne soit pas la même. Il n'est pas pour autant recommandé de retarder une entrée au bloc opératoire mais il faut mettre à profit le temps disponible pour optimiser les organes.

En plus de la prise en charge globale active [77], il y a certains éléments spécifiques qui peuvent être discutés en fonction des organes.

### Les reins

Un travail rétrospectif [36] a confirmé que l'administration de desmopressine n'était pas délétère dans ce contexte. Un travail récent a étudié l'effet d'une hypothermie thérapeutique sur la fonction rénale [20]. Les auteurs ont randomisé 150 donneurs par groupe : un bras hypothermie entre 34°C et 35°C et un bras normotherme (36,5° - 37,5°C). Les donneurs étaient globalement comparables même si le bras contrôle est discrètement plus grave (créatinine plus élevée, ischémie chaude et froide plus longues), la dysfonction primaire du greffon rénal (définie par la nécessité d'une dialyse dans la première semaine après la greffe) diminuait avec l'hypothermie de 39,2% à 28,2% (P = 0,008). En dehors de la différence entre les 2 groupes, des informations sur les modalités de réalisation et la durée d'exposition à l'hypothermie sont manquantes, de même que l'utilisation des machines à perfuser les reins. Enfin, seuls les donneurs uniquement de rein

pouvaient être inclus. Malgré le caractère impressionnant des résultats, les limites de ce travail gênent pour l'instant sa recommandation et nécessitent d'autres études en cours.

### **Le foie**

Un des éléments importants lors de la prise en charge d'un donneur de foie est le contrôle de la natrémie. Une hypernatrémie non corrigée (> 155mmol/L) est plus fréquemment associée à une dysfonction hépatique [78].

### **Le cœur**

Comme indiqué précédemment, il existe une dysfonction cardiaque secondaire à la survenue de l'état de mort encéphalique. Il a été proposé de « protéger » le cœur lors d'épisode végétatif (HTA, tachycardie) avec notamment des bêtabloquants de courte durée d'action [79]. Une telle prise en charge n'est pas sans risque étant donné l'instabilité des donneurs mais elle mérite d'être explorée.

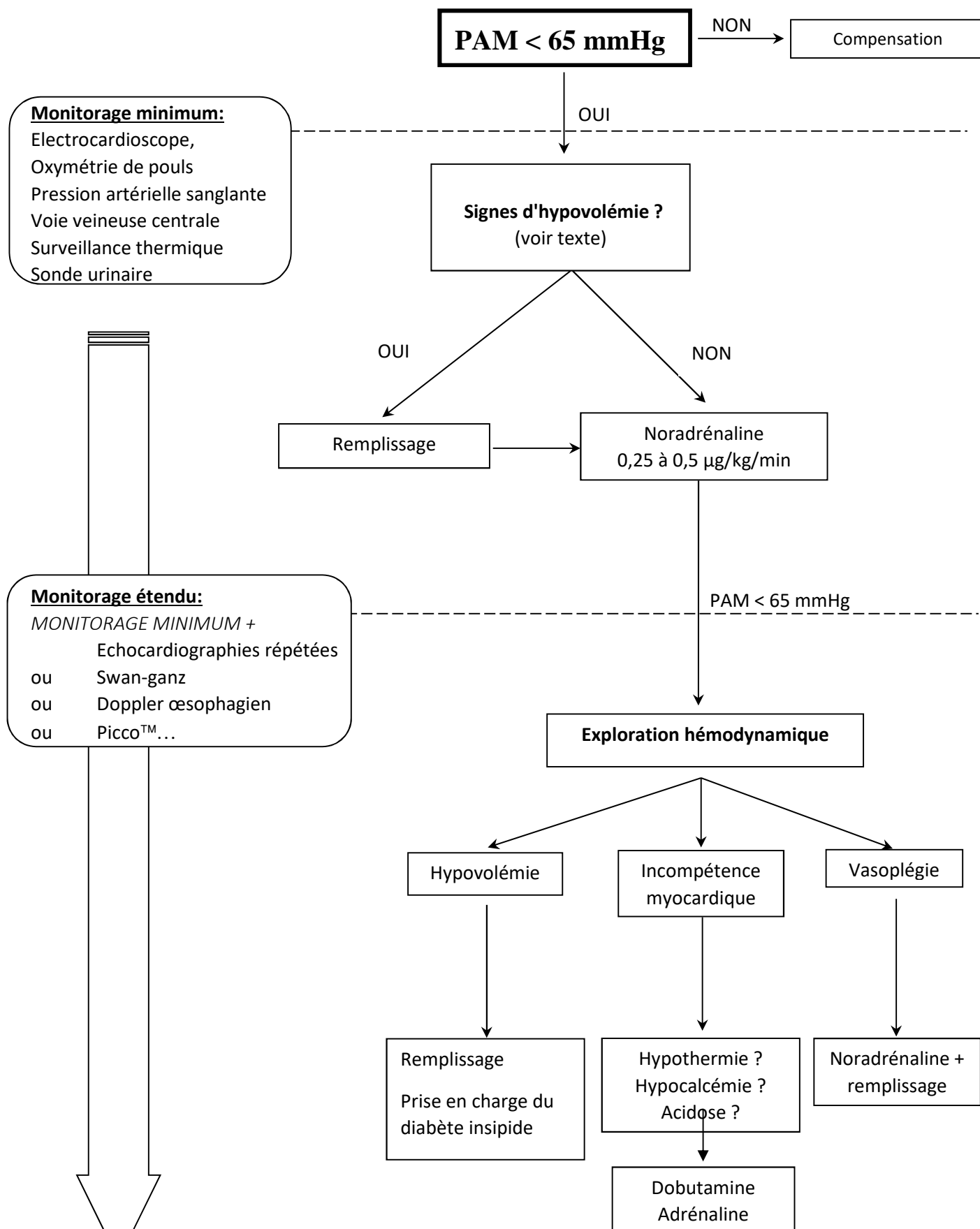
Néanmoins, cette dysfonction est réversible et il ne faut pas hésiter à réévaluer la qualité du greffon cardiaque par échographie. Deux travaux rétrospectifs ont mis en avant l'importance de cette réévaluation [80, 81]. Un travail rétrospectif a montré sur 15 000 receveurs que l'existence initiale d'une dysfonction myocardique (FEVG<40%) mais améliorée par la prise en charge ne modifié pas la survie des greffés [82].

### **Les poumons**

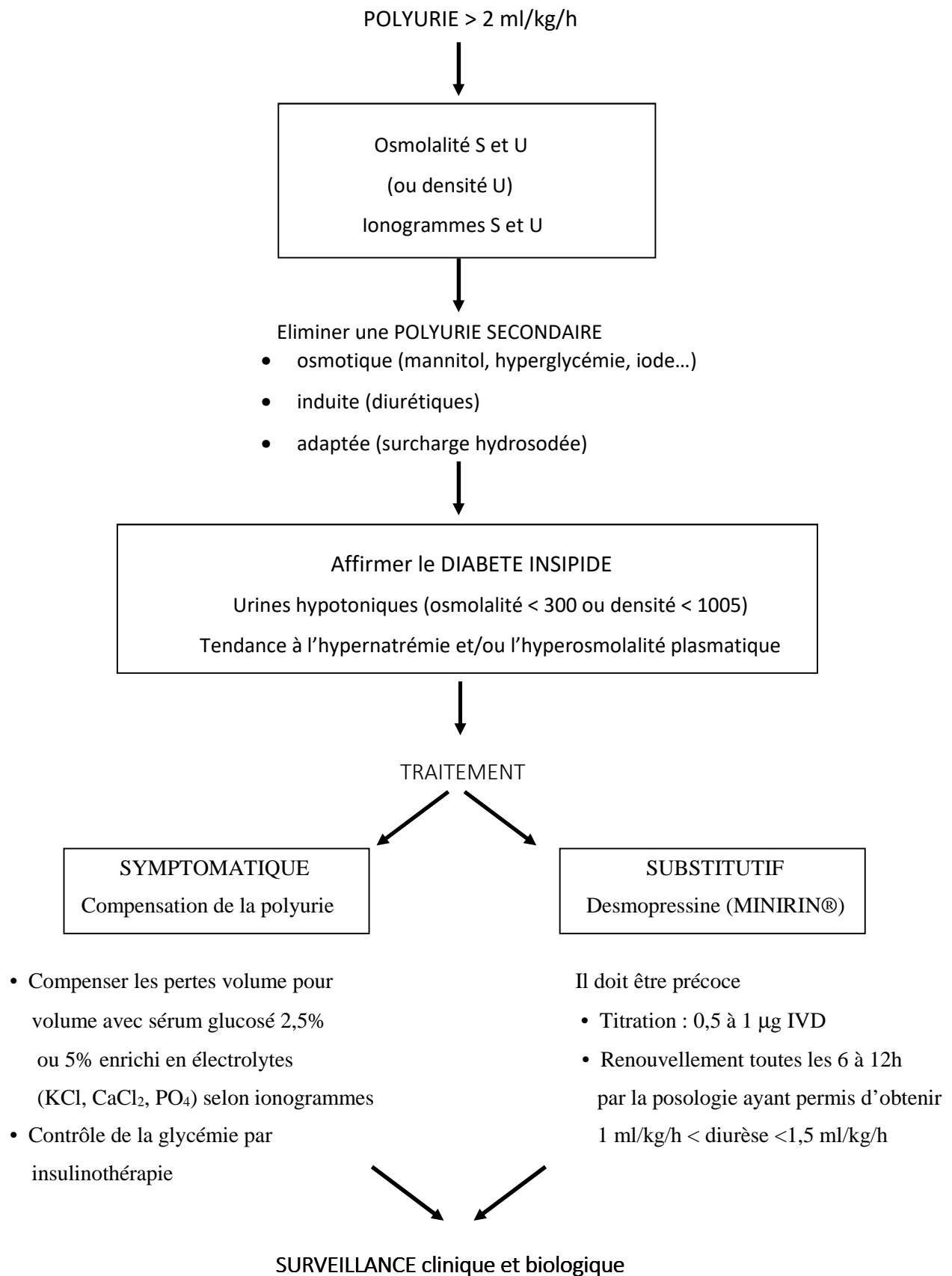
Au vu du nombre de poumons prélevés, il s'agit de l'organe le plus sensible aux agressions liées à la mort encéphalique. La gestion d'un donneur de poumon fait l'objet d'un paragraphe spécifique. Les recommandations de bonnes pratiques de ventilation protectrice ne sont pas encore suffisamment appliquées dans ce contexte dans une étude nationale française.

Pour conclure, un donneur potentiel nécessite une prise en charge précoce, active, guidée par des objectifs thérapeutiques, réévaluée régulièrement et utilisant les ressources habituellement mobilisées pour un patient en état critique. La formation est un élément important pour optimiser le nombre d'organes et leur qualité.

Figure 1. Algorithme de prise en charge



**Figure 1. Algorithme de prise en charge du diabète insipide**



## Références

1. Smith M. Physiologic changes during brain stem death--lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(9 Suppl):S217-222.
2. Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, el Abassi K, Dopff C, Atkinson J, Villemot JP, Burlet C, Boulange M. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation*. 1994 Feb;57(3):371-7.
3. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999;281(11):1022-9.
4. Michard F, Teboul J-L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121(6):2000-8.
5. Monnet X, Teboul J-L. Assessment of fluid responsiveness: recent advances. *Current Opinion in Critical Care* 2018;24(3):190-5.
6. Braunwald E, Feigenbaum H. Echocardiography. In: *Heart disease - A textbook of cardiovascular medicine*. SANDERS.
7. Hüttemann E, Schelenz C, Chatzinikolaou K, Reinhart K. Left ventricular dysfunction in lethal severe brain injury: impact of transesophageal echocardiography on patient management. *Intensive Care Med* 2002;28(8):1084-8.
8. Kono T, Nishina T, Morita H, Hirota Y, Kawamura K, Fujiwara A. Usefulness of low-dose dobutamine stress echocardiography for evaluating reversibility of brain death-induced myocardial dysfunction. *Am J Cardiol* 1999;84(5):578-82.
9. Stoica SC, Satchithananda DK, Charman S, et al. Swan-Ganz catheter assessment of donor hearts: outcome of organs with borderline hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 2002;21(6):615-22.
10. Combes A, Berneau J-B, Luyt C-E, Trouillet J-L. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1377-83.
11. Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *European Heart Journal* 2009;30(14):1771-80.
12. Miñambres E, Ballesteros MA, Rodrigo E, et al. Aggressive lung donor management increases graft procurement without increasing renal graft loss after transplantation. *Clin Transplant* 2013;27(1):52-9.
13. Riou B, Dreux S, Roche S, et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation* 1995;92(3):409-14.
14. Choy AM, Darbar D, Lang CC, et al. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 1994;72(1):16-22.
15. Amir NL, Gerber IL, Edmond JJ, Langlands JM, Richards AM, Ruygrok PN. Plasma B-type natriuretic peptide levels in cardiac donors. *Clinical Transplantation* 2009;23(2):174-7.
16. Lieppman K, Kramer-Clark L, Tobias JD. Plasma B-type natriuretic peptide monitoring to evaluate cardiovascular function prior to organ procurement in patients with brain death. *Pediatric Anesthesia* 2008;18(9):852-6.
17. Nicolas-Robin A, Salvi N, Medimagh S, et al. Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential organ donors. *Intensive Care Medicine* 2007;33(6):986-92.

18. Vorlat A, Conraads VM, Jorens PG, et al. Donor B-type natriuretic peptide predicts early cardiac performance after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2012;31(6):579–84.
19. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Critical Care Medicine* 2015;43(6):1291–325.
20. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *New England Journal of Medicine* 2015;373(5):405–14.
21. Malinoski DJ, Patel MS, Daly MC, Oley-Graybill C, Salim A. The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: Results from the United Network for Organ Sharing Region 5 prospective donor management goals study\*. *Critical Care Medicine* 2012;40(10):2773–80.
22. Malinoski DJ, Patel MS, Ahmed O, et al. The Impact of Meeting Donor Management Goals on the Development of Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: Donor Management Goals and Renal DGF. *American Journal of Transplantation* 2013;13(4):993–1000.
23. Haloun A, Horeau D, Treilhaud M, et al. [Pulmonary and cardiopulmonary transplantation in mucoviscidosis]. *Rev Pneumol Clin* 1995;51(3):207–14.
24. Schnuelle P, Berger S, de Boer J, Persijn G, van der Woude FJ. Effects of catecholamine application to brain-dead donors on graft survival in solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;72(3):455–63.
25. Wahlers T, Cremer J, Fieguth HG, et al. Donor heart-related variables and early mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991;10(1 Pt 1):22–7.
26. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94(5):2077–83.
27. Leber B, Stadlbauer V, Stiegler P, et al. Effect of oxidative stress and endotoxin on human serum albumin in brain-dead organ donors. *Translational Research* 2012;159(6):487–96.
28. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348(9042):1620–2.
29. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noël LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342(8865):248–9.
30. Deman A, Peeters P, Sennesael J. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1517–20.
31. Blasco V, Leone M, Antonini F, Geissler A, Albanèse J, Martin C. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. *British Journal of Anaesthesia* 2008;100(4):504–8.
32. Patel MS, Niemann CU, Sally MB, et al. The Impact of Hydroxyethyl Starch Use in Deceased Organ Donors on the Development of Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Propensity-Adjusted Analysis: Hydroxyethyl Starch in Deceased Organ Donors. *American Journal of Transplantation* 2015;15(8):2152–8.
33. de la Cruz JS, Sally MB, Zatarain JR, et al. The impact of blood transfusions in deceased organ donors on the outcomes of 1,884 renal grafts from United Network for Organ Sharing Region 5: *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2015;79:S164–70.



34. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 2012;38(3):368–83.
35. Pennefather SH, Bullock RE, Mantle D, Dark JH. Use of low dose arginine vasopressin to support brain-dead organ donors. *Transplantation* 1995;59(1):58–62.
36. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, et al. Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 1998;352(9135):1178–81.
37. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103(6):1826–31.
38. Hoeger S, Gottmann U, Liu Z, et al. Dopamine treatment in brain-dead rats mediates anti-inflammatory effects: the role of hemodynamic stabilization and D-receptor stimulation. *Transplant International* 2007;20(9):790–9.
39. Schnuelle P, Schmitt WH, Weiss C, et al. Effects of Dopamine Donor Pretreatment on Graft Survival after Kidney Transplantation: A Randomized Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017;12(3):493–501.
40. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28(8):2729–32.
41. Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T. Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 1989;48(4):613–7.
42. Kinoshita Y, Okamoto K, Yahata K, et al. Clinical and pathological changes of the heart in brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Pathol Res Pract* 1990;186(1):173–9.
43. Braunwald E, Wagner HN. The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1956;35(12):1412–8.
44. Cowley AW, Monos E, Guyton AC. Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 1974;34(4):505–14.
45. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25(8):1279–82.
46. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27(8):1416–21.
47. Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(11):2646–50.
48. van Haren FMP, Rozendaal FW, van der Hoeven JG. The effect of vasopressin on gastric perfusion in catecholamine-dependent patients in septic shock. *Chest* 2003;124(6):2256–60.
49. Voelckel WG, Lurie KG, Lindner KH, et al. Vasopressin Improves Survival After Cardiac Arrest in Hypovolemic Shock. *Anesthesia and Analgesia* 2000;8.
50. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB. Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 1989;256(2 Pt 2):F274-278.
51. Levy B, Vallée C, Lauzier F, et al. Comparative effects of vasopressin, norepinephrine, and L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, in endotoxic shock. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287(1):H209-215.
52. Wood KE, D'Alessandro AM. Care of the Potential Organ Donor. *The New England Journal of Medicine* 2004;10.

53. Novitzky D, Cooper DK, Morrell D, Isaacs S. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988;45(1):32–6.
54. Robertson KM, Hramiak IM, Gelb AW. Endocrine changes and haemodynamic stability after brain death. *Transplant Proc* 1989;21(1 Pt 2):1197–8.
55. Salim A, Vassiliu P, Velmahos GC, et al. The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg* 2001;136(12):1377–80.
56. Roels L, Pirenne J, Deloos H, Lauwers P, Vandermeersch E. Effect of triiodothyronine replacement therapy on maintenance characteristics and organ availability in hemodynamically unstable donors. *Transplant Proc* 2000;32(7):1564–6.
57. Cohen S, Riou B, Jacquens Y, Bret FL, Coriat P. The Effects of Triiodothyronine on Hemodynamic Status and Cardiac Function in Potential Heart Donors. *Anesthesia and Analgesia* 1996;7.
58. Pérez-Blanco A, Caturla-Such J, Cánovas-Robles J, Sanchez-Payá J. Efficiency of triiodothyronine treatment on organ donor hemodynamic management and adenine nucleotide concentration. *Intensive Care Medicine* 2005;31(7):943–8.
59. Novitzky D, Cooper DK, Reichart B. Hemodynamic and metabolic responses to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1987;43(6):852–4.
60. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med* 2003;31(4):1113–7.
61. Lyons JM, Pearl JM, McLean KM, et al. Glucocorticoid administration reduces cardiac dysfunction after brain death in pigs. *J Heart Lung Transplant* 2005;24(12):2249–54.
62. Mariot J, Jacob F, Voltz C, Perrier JF, Strub P. Intérêt de l'hormonothérapie associant triiodothyronine et cortisone chez le patient en état de mort cérébrale. *Annales Francaises D'anesthésie Et De Réanimation* 1991;8.
63. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, et al. Early Donor Management Increases the Retrieval Rate of Lungs for Transplantation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2008;85(1):278–86.
64. Taniguchi S, Kitamura S, Kawachi K, Doi Y, Aoyama N. Effects of hormonal supplements on the maintenance of cardiac function in potential donor patients after cerebral death. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6(2):96–101; discussion 102.
65. Pinsard M, Ragot S, Mertes P, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Critical Care* 2014;18(4):R158.
66. Dhar R, Cotton C, Coleman J, et al. Comparison of high- and low-dose corticosteroid regimens for organ donor management. *Journal of Critical Care* 2013;28(1):111.e1-111.e7.
67. Kotsch K, Ulrich F, Reutzel-Selke A, et al. Methylprednisolone Therapy in Deceased Donors Reduces Inflammation in the Donor Liver and Improves Outcome After Liver Transplantation: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Annals of Surgery* 2008;248(6):1042–50.
68. Amatschek S, Wilflingseder J, Pones M, et al. The effect of steroid pretreatment of deceased organ donors on liver allograft function: A blinded randomized placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology* 2012;56(6):1305–9.
69. Dupuis S, Amiel J-A, Desgroseilliers M, et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2014;113(3):346–59.
70. D'Aragon F, Belley-Cote E, Agarwal A, et al. Effect of corticosteroid administration on neurologically deceased organ donors and transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(6):e014436.

71. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75(8):1336–41.
72. Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the “unacceptable” donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995;14(4):734–42.
73. Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM, et al. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(7):1517–21.
74. Patel MS, Mohebbali J, Sally M, et al. Deceased Organ Donor Management: Does Hospital Volume Matter? *Journal of the American College of Surgeons* 2017;224(3):294–300.
75. Inaba K, Branco BC, Lam L, et al. Organ Donation and Time to Procurement: Late Is Not Too Late: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2010;68(6):1362–6.
76. Nijboer WN, Moers C, Leuvenink HGD, Ploeg RJ. How important is the duration of the brain death period for the outcome in kidney transplantation?: Brain death duration and kidney transplant outcome. *Transplant International* 2011;24(1):14–20.
77. Patel MS, De La Cruz S, Sally MB, Groat T, Malinoski DJ. Active Donor Management During the Hospital Phase of Care Is Associated with More Organs Transplanted per Donor. *Journal of the American College of Surgeons* 2017;225(4):525–31.
78. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: Effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transplantation and Surgery* 1999;5(5):421–8.
79. Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, et al. Improvement of Donor Myocardial Function after Treatment of Autonomic Storm During Brain Death: *Transplantation* 2006;82(8):1031–6.
80. Zaroff JG, Babcock WD, Shiboski SC, Solinger LL, Rosengard BR. Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2003;22(4):383–8.
81. Casartelli M, Bombardini T, Simion D, Gaspari MG, Procaccio F. Wait, treat and see: echocardiographic monitoring of brain-dead potential donors with stunned heart. *Cardiovascular Ultrasound* 2012;10(1).
82. Madan S, Saeed O, Vlismas P, et al. Outcomes After Transplantation of Donor Hearts With Improving Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;70(10):1248–58.

## Troubles de l'hémostase

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Pr BEYDON Laurent	CHU Angers -	Coordinateur- Physiologie de l'hémostase
Dr HUOT olivier	Agence de la biomédecine	
Dr KERFORNE Thomas	INSERM U1082/CHU Poitiers	Conduite à tenir devant des troubles de l'hémostase cliniques et/ou biologiques dans l'EME
GIRAUD Sébastien	INSERM U1082/CHU Poitiers	

## Introduction

L'EME est connu pour mettre en jeu des mécanismes inflammatoires diffus et induire des troubles de l'hémostase à type d'hypercoagulation/fibrinolyse à l'origine d'une ischémie tissulaire [2-4]. L'atteinte de la microcirculation altère la qualité des greffons comme cela a été démontré par des biopsies rénales systématiques sur des reins prélevés en EME ou après arrêt cardiaque [5]. Classiquement, l'attrition cérébrale est un facteur contributif majeur à ces troubles de l'hémostase [6] du fait du relargage de l'activateur du plasminogène (tPA), présent en forte quantité dans le parenchyme cérébral [7].

L'activation de la coagulation que nous venons d'évoquer dans l'EME est assez analogue à ce qui est observé dans le traumatisme sévère [4, 8]. Elle va consommer les facteurs de la coagulation et favoriser fibrinolyse et saignement. En outre, d'éventuelles lésions hémorragiques vont participer à cette consommation et baisse des facteurs de la coagulation, tout comme leur dilution du fait du remplissage. Enfin, des contextes différents du trauma peuvent induire CIVD et EME, comme par exemple l'obstétrique (éclampsie, embolie amniotique...) [9]. La multiplicité des étiologies et la faible spécificité des tests d'hémostase de routine ne permettent pas de différencier finement ce qui revient à une CIVD, à une consommation hémorragique, à une dilution ou une fibrinolyse. D'où la démarche thérapeutique usuelle qui consiste à substituer les facteurs de la coagulation, en dessous d'un certain seuil : le risque hémorragique est ainsi prévenu au détriment de la thrombose microvasculaire. Les adjuvants dont l'effet serait d'agir sur un segment précis de ces cascades inflammation/coagulation/fibrinolyse sont décevants. Nombre d'entre eux, initialement prometteurs, ont été abandonnés faute d'avoir fait leurs preuves.

Enfin, on gardera à l'esprit que les troubles de l'hémostase (notamment, la CIVD) et leur traitement ont été étudiés dans des situations plus fréquentes que l'EME. Le cas de l'EME est envisagé au travers de quelques rares séries anciennes et plus généralement par analogie avec trauma et sepsis, avec les limites que cela comporte.

## I. Physiologie de l'hémostase

Le maintien de la perméabilité vasculaire, et la possibilité de déclencher, immédiatement en cas de lésion de l'intégrité de l'endothélium, un processus de lutte contre le saignement régulé dans le temps et dans l'espace, reposent sur une succession de mécanismes cellulaires et moléculaires complexes, mettant en jeu les cellules endothéliales, les plaquettes et les monocytes d'une part, et d'autre part une cascade enzymatique finement régulée, aboutissant à la génération de thrombine soluble. La thrombine est l'enzyme clef par sa capacité à activer les plaquettes, à transformer le fibrinogène en fibrine et à réguler sa propre génération. Enfin, la perméabilité vasculaire est assurée par une fibrinolyse, elle-même finement régulée [10-19].

Le processus hémostatique repose sur l'accessibilité du facteur tissulaire (FT), initiateur cellulaire de la coagulation. Lors d'une lésion vasculaire, le sous-endothélium est « mis à nu », dévoilant du collagène et du facteur von Willebrand (vWF), avec « rolling » des leucocytes et des plaquettes ; celles-ci adhèrent au collagène et au vWF par l'intermédiaire d'un récepteur. La constitution du clou plaquettaire résulte de différentes boucles d'amplification, utilisant des agonistes intraplaquettaires et la thrombine produite *in situ*.

Le FT est exprimé par les cellules endothéliales au niveau de leur face basale. Son expression est inductible, après stimulation cellulaire (cellules endothéliales, monocytes, neutrophiles), ou traumatismes, telle que l'ischémie. Son activité dépend de la présence de phospholipides membranaires anioniques « procoagulants » : la phosphatidylsérine (PhtdSer). Le FT est le récepteur du facteur VII (FVII) et permet son activation en FVIIa, déclenchant l'initiation de la coagulation à la surface des cellules activées, qui externalisent la PhtdSer. La génération de thrombine se déroule en deux phases, la première d'initiation (**Figure 1.**), aboutissant à une très faible quantité de FIIa (environ 10 nM), et la seconde de propagation, permettant la production d'une grande quantité de FXa. Le FXa se lie au FVa pour former un complexe « prothrombinase », aboutissant à une production importante de FIIa (750 à 1000 nM). Dans une boucle de rétrocontrôle, le FXa inhibe la production du FVIIa en se fixant sur le TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor).

La thrombine ainsi générée a des effets multiples. La formation d'un caillot passe par la protéolyse du fibrinogène en monomères solubles de fibrine, qui s'assemblent entre eux ; ils sont secondairement stabilisés par le FXIII, activé par la thrombine en FXIIIa pour former un réseau de fibrine insoluble. Afin de limiter la génération de thrombine et sa diffusion, deux mécanismes de régulation sont mis en œuvre. L'antithrombine (AT) capte la thrombine circulante ou soluble pour l'inhiber, par la formation de complexes thrombine-antithrombine (TAT), potentialisée par les héparanes sulfates du glycolalix, mais aussi par les héparines. L'autre voie est cellulaire : c'est la voie de la protéine C (PC). A la surface des cellules activées, elle fait appel à la formation d'un complexe où la thrombine soluble acquiert des propriétés anticoagulantes, en se fixant à la thrombomoduline (TM). Elle active alors la PC circulante fixée à un récepteur endothélial spécifique (EPCR) par protéolyse limitée en PCa. Ainsi se forme un nouveau complexe, où la protéine S (PS) joue le rôle de cofacteur, capable de cliver le FVa en FVa<sub>i</sub> inactif et le FVIIIa en FVIIIa<sub>i</sub>.

La fibrinolyse permet la reperméabilisation du vaisseau. Le plasminogène circule, complexé au PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1). Il présente une affinité supérieure pour la fibrine, entraînant la dissociation du complexe plasminogène-PAI-1. Il se fixe alors sur la fibrine, favorisant son activation en plasmine par le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) libéré *in situ* par les cellules endothéliales lésées, ou par l'u-PA (sécrété par les cellules des épithéliums). La plasmine dégrade la fibrine en divers fragments aux propriétés anticoagulantes. La plasmine circulante est immédiatement complexée par une antiprotéase, l' $\alpha_2$ -antiplasmine ( $\alpha_2$ -AP), avec formation de complexes plasmine- $\alpha_2$ -antiplasmine. Par ailleurs, la thrombine liée à la TM est capable d'activer le TAFI (Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor), empêchant la fixation de la plasmine et retardant la fibrinolyse.

Ce schéma est encore rendu plus complexe par la mise en évidence d'une distribution tissulaire spécifique de différents récepteurs endothéliaux (TM, EPCR, FT, etc.) dont l'un des déterminants semble être le flux et le volume de plasma en contact avec l'endothélium.

## Physiopathologie : impact de la pathologie causale

Les perturbations de l'hémostase en rapport avec une atteinte cérébrale sont bien connues [20], et concernent aussi bien les traumatismes crâniens avec attrition cérébrale, que la neurochirurgie ou la pathologie neurovasculaire.

Au niveau du tissu cérébral, les cellules endothéliales des capillaires des plexus choroïdes, mais aussi de la microglie, acquièrent facilement et rapidement un potentiel procoagulant en cas de lésion, avec externalisation de PhtdSer et expression membranaire de FT [21, 22].

On observe alors une activation des récepteurs des protéases de la coagulation (protease-activated receptor ; PAR). De nombreux types cellulaires expriment ces récepteurs PAR (les plaquettes, les monocytes, les mastocytes, les cellules du muscle squelettique, les cellules musculaires lisses vasculaires, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales, les ostéoblastes, les neurones...) [23]. A l'heure actuelle, on dénombre quatre récepteurs PAR chez l'Homme (PAR1, PAR2, PAR3 et PAR4). Ce sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires, couplés aux protéines G (RCPG). L'activation des PAR, par clivage protéolytique, retire la partie pro-peptide N terminale et permet le démasquage d'une nouvelle partie N terminale activatrice (SFLLRN pour PAR1, SLIGKV pour PAR2, TFRGAP pour PAR3 et GYPGQV pour PAR4) [24]. Les PAR sont donc des récepteurs qui portent leur propre ligand et qui se trouvent inactifs, jusqu'au moment de leur clivage par les protéases de la coagulation [25]. PAR1 est activé par : le FIIa, le FXa, le Granzyme A, la plasmine, la catépsine G, le complexe PCa-EPCR, la trypsine IV, la kallikréine tissulaire et le complexe TF-FVIIa-FXa [24]. PAR2 est activé par : la trypsine, la tryptase des mastocytes, le complexe TF/FVIIa et indirectement par le facteur Xa activé par le complexe TF/FVIIa [24]. PAR3 est activé par le FIIa. PAR4 est activé par de nombreuses protéases dont le FIIa et le FXa [24]. Les voies de signalisation intracellulaires activées par les PAR contrôleraient de multiples fonctions cellulaires telles que la mobilité cellulaire, les réponses transcriptionnelles, les réponses métaboliques, l'activation des intégrines, l'activation de cytokines pro-inflammatoires, et des facteurs pro-fibrosants [26- 27].

On observe également alors, une initiation et une amplification importante du processus hémostatique, avec d'une part activation plaquettaire et monocyttaire (ou microgliale), entraînant une sécrétion de TNF $\alpha$ , d'IL-1 et d'IL-6. D'autre part, on observe une thrombinoformation et une fibrinoformation. Ces manifestations surviennent dans les minutes suivant la lésion cérébrale. Des études histologiques ont permis de confirmer l'importance de cette coagulation intravasculaire, corrélée avec la mort neuronale [28, 29]. Cette activation de la coagulation est soumise aux mécanismes de rétrocontrôle, que représentent les voies de l'antithrombine et de la protéine C et l'activation d'une fibrinolyse locale. Elles sont insuffisantes et rapidement une déplétion profonde en AT et en PC, associée à un défaut d'activation de la fibrinolyse, apparaissent [30]. L'activation de la coagulation se traduit par une diminution du taux de fibrinogène et d'antithrombine dès la troisième minute, et une réduction du nombre des plaquettes dans les deux heures. Parallèlement, on observe une augmentation des complexes TAT, PAP, des D-dimères et des fragments 1 + 2 de la prothrombine. Ces données, compatibles avec un diagnostic de CIVD sont trouvées lors d'un prélèvement par ponction veineuse périphérique. Un prélèvement au niveau d'une veine jugulaire interne par cathétérisme rétrograde, pour mesurer la S<sub>j</sub>O<sub>2</sub>, permet le dosage de ces paramètres de manière plus précise. L'échelle des variations est plus importante et mieux corrélée avec le pronostic [17, 18]. Par ailleurs

le tissu cérébral est très riche en t-PA. L'activation rapide, après la phase de fibrinoformation, d'une fibrinolyse locale intense aboutissant à la libération de produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène circulants, contribue également à la phase de fibrinolyse généralisée observée.

En l'absence de traumatisme crânien, on peut également observer une activation de la coagulation aboutissant à une CIVD, du fait des lésions tissulaires (en particulier hépatiques). Plus fréquemment, les troubles de l'hémostase sont la conséquence du syndrome hémorragique avec perte de facteurs de la coagulation, de plaquettes mais aussi d'hématies. La baisse de l'hématocrite « améliore » la rhéologie et diminue les interactions cellulaires avec l'endothélium, limitant la formation du caillot. De même, le RV par l'hémodilution qu'il entraîne, a des effets propres sur l'hémostase, dépendants du type de produit utilisé et de la quantité administrée.

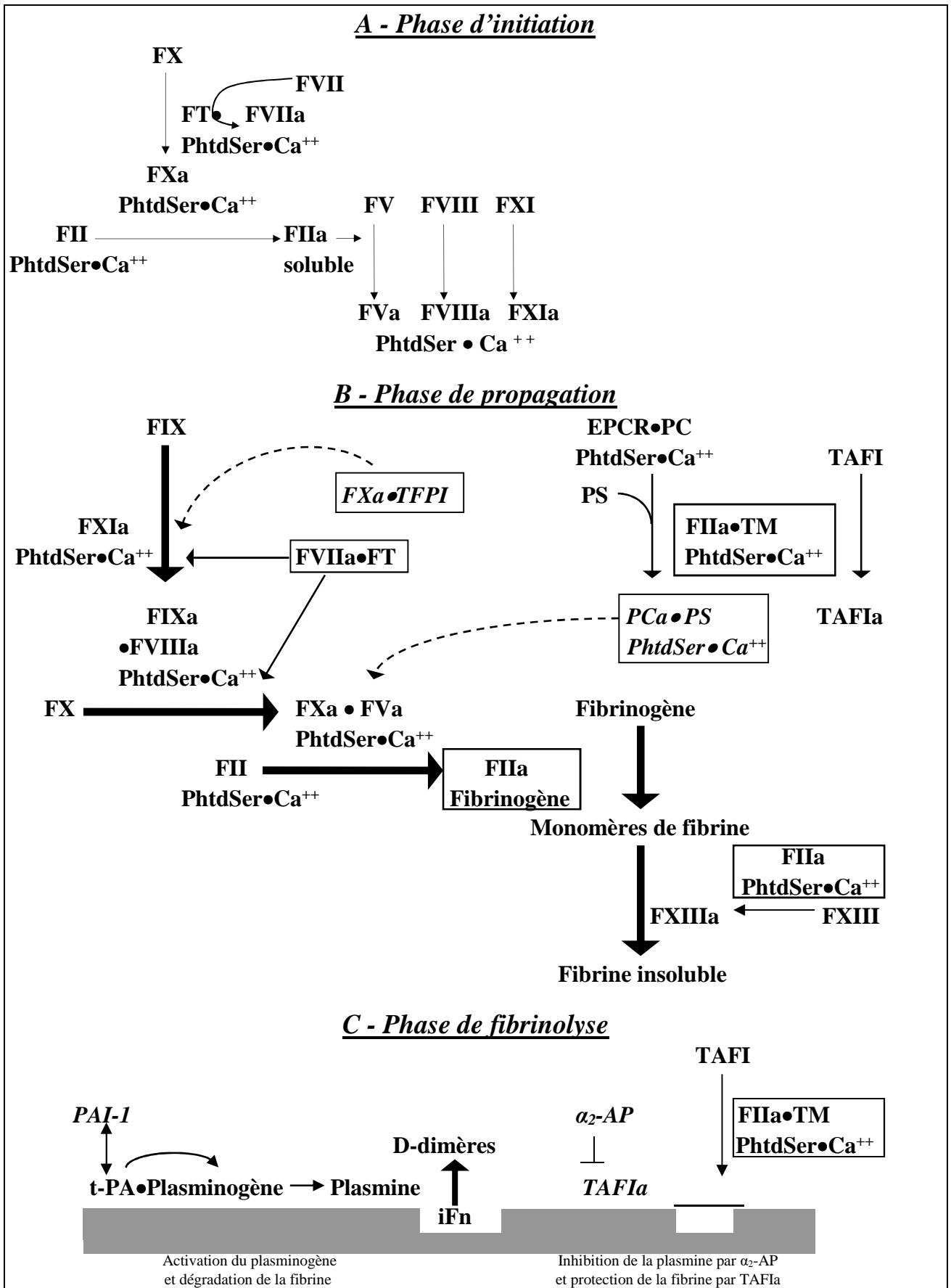
Le traitement de cette CIVD est complexe, et ne peut reposer sur l'éviction de l'agent causal, les lésions tissulaires étant constituées. Dans la littérature, il est recommandé de maintenir un hématocrite supérieur à 25 % (ou une concentration d'hémoglobine supérieure à 7,5 g.dL<sup>-1</sup>), une numération plaquettaire entre 50 et 75 G.L<sup>-1</sup>, et de transfuser du plasma frais congelé, si le TCA-ratio est supérieur à 1,5 et/ou le TP inférieur à 40 %. Enfin, en deçà d'une concentration de 1 g.L<sup>-1</sup>, une perfusion de fibrinogène est proposée [31]. S'il est indispensable de maintenir l'hématocrite (hémostase, transport en oxygène), la transfusion de plaquettes et de plasma frais congelé reste plus difficile d'application, en raison du risque d'entretien de la CIVD. En fait, restaurer les mécanismes naturels de rétrocontrôle (AT, PC) reste indispensable. L'intérêt de l'utilisation d'antithrombine dans cette indication a été rapporté dans une étude clinique [32]. Des données expérimentales rapportent un effet neuroprotecteur de la protéine C activée, partiellement indépendant de l'effet sur l'hémostase, à l'instar de ce qui est observé au cours du sepsis [33-36]. Le diagnostic de CIVD ne contre-indique pas le prélèvement rénal ; pour les autres organes, la décision revient à l'équipe de prélèvement et est prise par le chirurgien en phase peropératoire.

Par ailleurs, on observe un syndrome inflammatoire dont l'intensité est variable. Il se traduit par une hyperthermie, une hyperleucocytose et une augmentation des taux de CRP, de FVIII et de vWF, pouvant s'accompagner d'un état prothrombotique. En particulier, le taux de vWF semble important dans la survenue de thromboses de la veine pancréatique, avec perte du greffon [37].

Le dernier élément est la température corporelle. Au cours des lésions cérébrales, on peut observer une hyperthermie centrale par défaut de régulation thalamique, pouvant entraîner *per se* une activation de la coagulation et une CIVD. A l'inverse, l'hypothermie s'accompagne d'un risque hémorragique, par diminution des fonctions plaquettaires, de l'activité des facteurs de la coagulation et par activation de la fibrinolyse. Elle est fréquente, et peut résulter d'un remplissage massif par des solutés non ou insuffisamment réchauffés, de la chirurgie, et finalement de la ME. Il convient donc de lutter efficacement tant contre l'hyperthermie, que l'hypothermie extrême, en maintenant la température corporelle entre 35,5 et 38,0°C [38, 39].



Figure 1. Représentation schématique de la coagulation plasmatique



## II. Conduite à tenir devant des troubles de l'hémostase cliniques et/ou biologiques dans l'EME

La première étape est clinique : évaluer les lésions en cause (clinique et imagerie) et déterminer si l'on est en présence de phénomènes hémorragiques et/ou thrombotiques. La seconde étape consiste à essayer de faire la part des facteurs causaux ou induits (saignement/consommation vs. dilution). Enfin, la biologie va apporter des éléments qualitatifs et quantitatifs qui vont étayer la clinique, ou faire envisager le diagnostic en absence de signes cliniques. La sévérité des troubles est très variable, tout comme la cinétique clinique et biologique. D'où l'importance du suivi de l'évolution en regard des traitements mis en œuvre.

### Examens de laboratoire

Coagulation, fibrinolyse sont intriqués entre eux, et modulés par l'importance de mécanismes associés comme la consommation liée au saignement et ou l'effet des traitements (dilution, apports de la transfusion). Il est donc assez théorique de faire la part stricte entre ces mécanismes, même si on retient pour la coagulation un effondrement des facteurs de la coagulation, du fibrinogène et des plaquettes, et pour la fibrinolyse, une augmentation des D-dimères voire la présence de complexes solubles, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine et un raccourcissement du temps de lyse des euglobulines [40]. Toute augmentation pathologique de la coagulation intravasculaire induira à un niveau variable une fibrinolyse associée.

Le panel des examens de laboratoire nécessaires et réalisables en clinique de routine est classique :

- Taux de plaquettes : la thrombopénie est présente dans 98% des cas. Elle descend en dessous de 50 giga/l dans 50% des cas. Cette consommation est induite par la génération de thrombine liée aux lésions tissulaires et à l'inflammation. C'est avant tout l'évolution à la baisse des plaquettes qui est suggestive de CIVD.
- TP et TCA : bas pour le premier et allongé pour le second. Ces anomalies sont dues à la consommation des facteurs de la coagulation. Ils peuvent demeurer normaux tant que le stock de facteurs de la coagulation n'est pas entamé.
- Fibrinogène : sa baisse témoigne de sa consommation mais les réserves sont importantes et son taux diminue tardivement.
- Produits de dégradation de la fibrine et D-dimères : ces marqueurs traduisent la fibrinolyse mais ne sont pas spécifiques. Ils s'élèveront aussi en cas de trauma, de chirurgie, de thrombose veineuse profonde. Leur taux est influencé par les anomalies des fonctions hépatique et rénale.
- Les monomères solubles de fibrine : ils sont formés en intravasculaire uniquement, lorsque la coagulation y est activée, sous l'effet de la thrombine. La variabilité du dosage en rend l'interprétation délicate.
- Enfin, le thrombo-élastogramme peut participer à ce bilan en réalisant une analyse globale de la coagulation/fibrinolyse.

Au final, c'est la combinaison de ces marqueurs et surtout leur évolution temporelle qui, associées au contexte clinique, vont assoir le diagnostic de CIVD/fibrinolyse [41].

Avant d'envisager la conduite à tenir, citons le score biologique (selon l'ISTH) [1] qui est le plus utilisé et validé [42] pour étayer le diagnostic de CIVD. Ce score n'est valide que si une étiologie compatible est présente. Un score japonais concurrent qui inclut la sévérité du SIRS et le dosage de l'antithrombine a été proposé et validé [43].

#### Score ISTH (en présence d'un contexte clinique compatible avec une CIVD) [1]:

Marqueur	Seuil	Score
Plaquettes	>100 giga/l	0
	< 100 giga/l	1
	< 50 giga/l	2
D-dimères, PDF...	Normaux	0
	Modérément augmentés	2
	Très augmentés	3
TP	< 3 sec	0
	> 3 sec et < 6 sec	1
	> 6 sec	2
Fibrinogène	> 1 g/l	0
	< 1 g/l	1
Score positif si $\geq 5$		

## Conduite à tenir : traiter ou pas ?

### *Substituer les facteurs de la coagulation*

Le premier traitement est étiologique, chaque fois que possible. Lui seul enrayera à la racine la CIVD. Néanmoins, un traitement symptomatique est nécessaire en parallèle pour tenter de limiter le risque de saignement. Dans le cas de l'EME, la préservation de la micro-circulation (rein, foie, poumons...) et la chirurgie de prélèvement à venir justifient la compensation des facteurs consommés pour les maintenir au-dessus de seuils « classiques » empiriques (accord professionnel) et qui n'ont guère évolué [44] :

- Plaquettes > 50 G/l
- Fibrinogène > 1 g/l
- TP > 40 % et TCA ratio < 1,5

Cependant, en hématologie et dans les thrombopénies post-chimiothérapie, le seuil pour la transfusion de plaquettes en absence de saignement est < 10-20 G/l. Cela confirme la relative plasticité de ces critères utilisés ; la chirurgie exposant à plus de prudence que les causes médicales. Avant tout, c'est la présence d'un saignement ou d'une chirurgie qui justifiera un traitement des troubles de la coagulation.

Les apports plasmatiques requis pour corriger la carence en facteurs, notamment le facteur V qui n'est pas présent dans le PPSB, est classiquement de 15 voire 30 ml/kg de plasma frais congelé. L'apport en fibrinogène permettant de relever le taux circulant de 1g/l est de 3g. On se souviendra du fait que les apports transfusionnels constituent une charge volémique non-négligeable qui peut poser problème en cas d'insuffisance cardiaque. Comme toujours en pareil cas, ce sera le monitoring hémodynamique, la gestion des amines et des diurétiques qui permettra de gérer au mieux la situation, de façon non-spécifique.

La correction de la coagulation sera appréciée sur le saignement et les dosages biologiques répétés. Il semblerait que les troubles de l'hémostase qui sont présents au moment du passage en EME, s'amendent après traitement [45].

### **Traitements adjuvants**

Leur évaluation a été conduite dans le trauma et plus encore dans le sepsis. Les critères de jugement étaient les besoins transfusionnels et la mortalité. Les séries sont de petite taille, les traitements et les méthodologies hétérogènes. Dans le sepsis, de nombreuses molécules ont été testées, sans qu'aucune ne passe la barrière clinique de routine [46]. Seul l'Acide Tranexamique semble avoir subsisté au cours du temps [3].

Les héparines curatives sont classiquement envisagées à dose thérapeutique, en cas de manifestations thrombotiques patentes liées à la CIVD (thromboses périphériques, nécroses cutanées...) et en absence de manifestations hémorragiques. Dans l'EME, rares sont ces situations si tant qu'elles existent. A contrario, elles n'ont pas d'indication en dehors de ces situations spécifiques et donc pas en cas de CIVD infra-clinique. Se pose également la question des HBPM en prophylaxie en cas de coma susceptible de conduire à l'EME ou en situation d'EME avérée. Certains comas ne poseront pas de problème (ex. coma post-arrêt cardiaque anoxique) alors que les lésions cérébrales hémorragiques les contre-indiquent. Le prélèvement d'organes, comme toute intervention chirurgicale nécessitera leur interruption.

Le facteur VII n'a pas fait la preuve de son efficacité en dehors de l'hémophilie [47], malgré des débuts prometteurs dans le traumatisme sévère [48].

L'anti-thrombine III en réanimation générale induit des complications hémorragiques sans bénéfice clinique, quelle que soit la pathologie [49]. Dans le sepsis, elle réduit le score de CIVD sans modifier la mortalité [50].

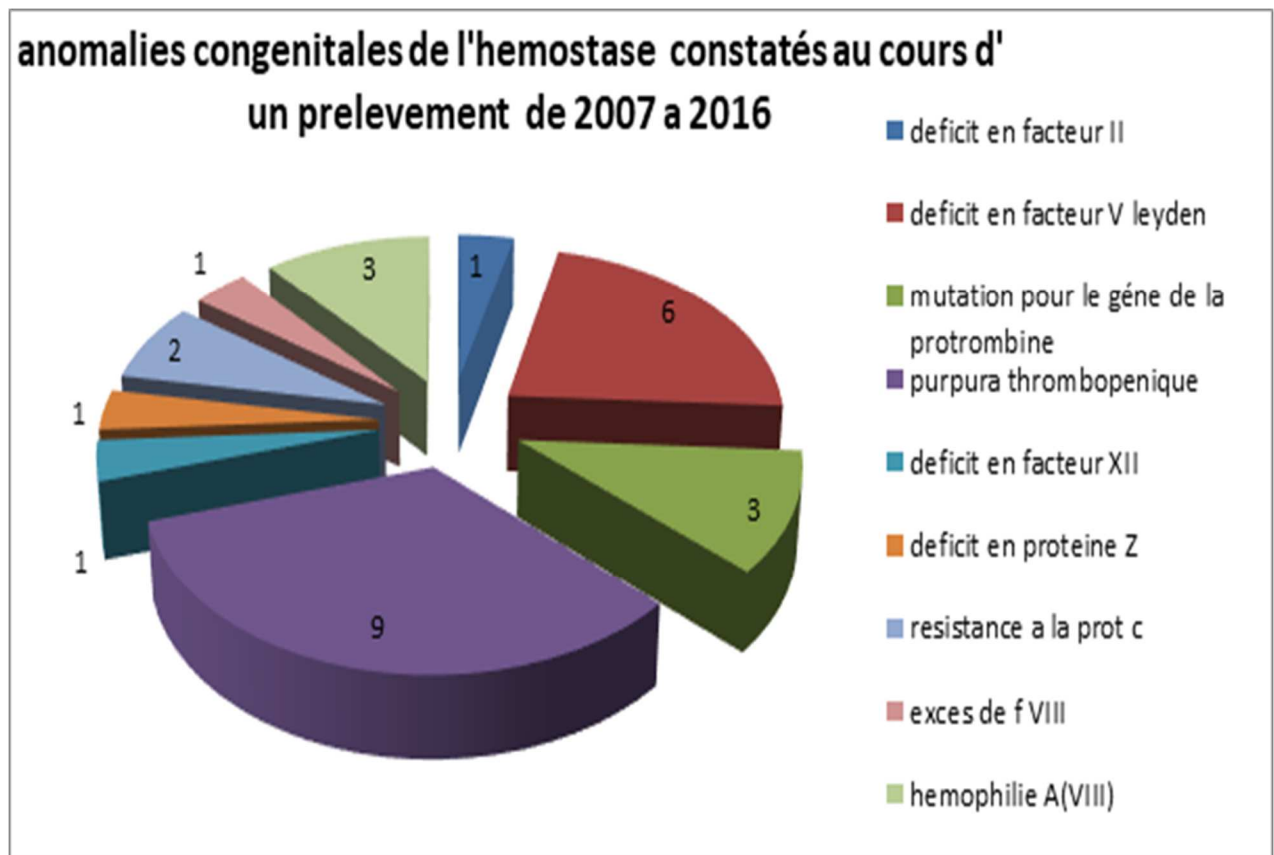
La protéine C induit un risque de saignement ; elle a été étudiée dans la CIVD du sepsis grave. Sa pertinence dans la CIVD de l'EME n'est pas avérée et on ne peut la retenir.

L'acide tranexamique peut être envisagé en cas de saignement associé à des signes biologiques de fibrinolyse marquée (D-dimères, PDF, temps de lyse des euglobulines) à la dose de 1g/8h. En effet, et au-delà de la CIVD, il a été montré comme le seul adjuvant permettant de diminuer la mortalité par saignement et globale, chez les polytraumatisés [3], les traumatisés crâniens [51] et en chirurgie [52].

### **Les troubles de la coagulation constatés lors des prélèvements d'organes**

La base de données CRISTAL de l'Agence de la biomédecine recèle le recensement des anomalies congénitales constatées au cours des prélèvements d'organes. Ces données sont les seules à notre

connaissance à apporter ce type d'information et au-delà, les conséquences de ces anomalies sur la viabilité des greffons.



Ainsi, l'analyse des données de la base CRISTAL depuis 2007, nous montre que :

Au cours des 10 dernières années 26 prélèvements dont les donneurs avaient des troubles congénitaux de l'hémostase (connus ou non) ont été réalisés, 84 organes ont été prélevés, le taux de prélèvement (TP/d) est de 3,2 par donneur. Les organes prélevés sont les reins, le foie, le cœur, les poumons et le pancréas. Parmi les 84 receveurs, 9 décès (20%) sont à signaler tout organe confondu dans la 1<sup>ère</sup> année. Pour les poumons et les foies, ce taux approche les 40% (2/5 et 3/8). Décès en rapport dans les 3 cas avec des troubles de l'hémostase (2 purpuras thrombopéniques, et 1 résistance à la protéine c).

Le suivi maximal des receveurs est à 6 ans (foie, cœur, reins), 4 ans pour les poumons.

Les plus fréquents sont :

**Le déficit en facteur V Leiden** (9 cas) bien que considéré comme une contre-indication à la transplantation rénale et hépatique [8, 9], 9 donneurs porteurs de l'anomalie ont été recensés : les causes de décès des donneurs sont vasculaires (thromboses). Parmi les greffons acceptés pour la greffe, peu de complications à 1 an ont été observées (1 pour ARF sur problèmes vasculaires), les receveurs de greffes de foie réalisées n'ont pas présenté de complications thromboemboliques après 3 ans de suivi, le recul maximum de ces greffes est de 6 ans.

Dans un cas d'**association Leiden + résistance à la protéine c**, le receveur a thrombosé son artère rénale dès la fin de la transplantation.

**Les purpuras thrombopéniques** : (6 cas) sont plutôt jeunes, d'âge moyen 43 ans. Les causes de décès des donneurs sont surtout traumatiques (50%), et vasculaires (33%). 27 organes ont été prélevés, avec 4 décès précoces des receveurs à moins de 6 mois (1 rein, 2 foies et 1 poumon) sans qu'ils n'aient été signalés comme liés à des troubles de l'hémostase. La transmission de la maladie par la greffe hépatique est possible [1, 2, 10] ce qui n'exclut pas les possibilités de transplantation. On dispose d'un recul à 5 ans (reins, cœur, foie).

**Hémophilie A (déficit en F VIII)** : (3 cas) l'âge moyen est de 67 ans. Peu d'organes ont été prélevés, avec peu de complications post transplantation, mais en cas de formes sévères et présence de sérologie sérologies VHC, VHB positives [1], il y a eu très peu de prélèvement. Cependant, si l'étude de cette cohorte ne montre pas de complications de l'hémostase en per et post opératoire sur les foies transplantés, Hisatake et coll [5] ont décrit une transmission de la maladie chez le receveur, et la nécessité de retransplantation.

**Déficit en facteur VII** : 1 cas est retrouvé dans la base CRISTAL sans complication à 10 mois, mais la transmission de la pathologie au receveur a été décrite [3]

**Excès de facteur VIII** : 1 seul cas a été retrouvé, 5 organes prélevés, avec 3 décès chez les receveurs (cœur = défaillance primaire, poumons = infection à CMV ++, et rein gauche = rejet chronique, rein droit = arrêt fonctionnel, seul le foie a évolué favorablement à 4 ans).

**Les purpuras thrombopéniques immunologiques (PTI) :**

Dans la base de données de l'Agence de la biomédecine, de 2007 à 2013, 5 P.T.I, âgés de 18 à 67 ans ont été retrouvés et ont été prélevés. Cela a abouti au prélèvement de 9 reins, 4 cœurs, 2 poumons, 4 foies et 2 pancréas. Le taux de complications immédiates de ces greffes n'était pas différent de ce qui est observé pour la transplantation de l'organe concerné. Aucun décès n'est survenu en post opératoire immédiat.

Dans la littérature est décrite la transplantation de foies porteurs d'un déficit en facteur VII, de déficits combinés en protéine c et facteurs XI.

Un certain nombre de ces déficits congénitaux font l'objet de fiches « orphane » écrites en collaboration avec l'ABM, consultables sur : [www.orphane.net](http://www.orphane.net)

La conduite à tenir vis-à-vis du prélèvement et de la transplantation, *la conduite à tenir pour le prélèvement est envisagée dans quelques-unes de ces fiches.*

## Références

1. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1327–30.
2. Lisman T, Leuvenink HGD, Porte RJ, Ploeg RJ. Activation of hemostasis in brain dead organ donors: an observational study. *J Thromb Haemost JTH* 2011;9(10):1959–65.
3. Curry N, Hopewell S, Dorée C, Hyde C, Brohi K, Stanworth S. The acute management of trauma hemorrhage: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care Lond Engl* 2011;15(2):R92.
4. Lippi G, Cervellin G. Disseminated intravascular coagulation in trauma injuries. *Semin Thromb Hemost* 2010;36(4):378–87.
5. Damman J, Bloks VW, Daha MR, et al. Hypoxia and Complement-and-Coagulation Pathways in the Deceased Organ Donor as the Major Target for Intervention to Improve Renal Allograft Outcome. *Transplantation* 2015;99(6):1293–300.
6. Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T. Defibrination after brain-tissue destruction: A serious complication of head injury. *N Engl J Med* 1974;290(19):1043–7.
7. Geeraerts T, Haïk W, Tremey B, Duranteau J, Vigué B. Troubles de la coagulation lors du traumatisme crânio-encéphalique : physiopathologie et conséquences thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2010;29(9):e177–81.
8. Kushimoto S, Kudo D, Kawazoe Y. Acute traumatic coagulopathy and trauma-induced coagulopathy: an overview. *J Intensive Care [Internet]* 2017 [cited 2017 Jul 20];5(1). Available from: <http://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-016-0196-6>.
9. Masson F, Thicoïpe M, Maurette M, Pinaquy C, Léger A, Erny P. [Hemodynamic, coagulation and glycoregulation changes induced by brain death]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;9(2):115–22.
10. Mann KG. Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost* 1999;82(2):165–74.
11. Jackson SP, Nesbitt WS, Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation. *J Thromb Haemost JTH* 2003;1(7):1602–12.
12. The dynamics of thrombin formation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2018 Nov 29]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12524220>.
13. Butenas S, Dee JD, Mann KG. The function of factor XI in tissue factor-initiated thrombin generation. *J Thromb Haemost JTH* 2003;1(10):2103–11.
14. Ruf W, Dorfleutner A, Riewald M. Specificity of coagulation factor signaling. *J Thromb Haemost JTH* 2003;1(7):1495–503.
15. Wiman B. The fibrinolytic enzyme system. Basic principles and links to venous and arterial thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(2):325–38, vii.
16. Rosenberg RD. Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states: clinical utility of activation peptide assays in predicting thrombotic events in different clinical populations. *Thromb Haemost* 2001;86(1):41–50.
17. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* 2001;29(7 Suppl):S28-34; discussion S34-35.
18. Minami T, Sugiyama A, Wu S-Q, Abid R, Kodama T, Aird WC. Thrombin and phenotypic modulation of the endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(1):41–53.

19. Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes. *J Thromb Haemost JTH* 2004;2(2):214–7.
20. Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T. Defibrination after brain-tissue destruction: A serious complication of head injury. *N Engl J Med* 1974;290(19):1043–7.
21. Hulka F, Mullins RJ, Frank EH. Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg Chic Ill* 1960 1996;131(9):923–7; discussion 927-928.
22. Grau GE, de Moerloose P, Bulla O, et al. Haemostatic properties of human pulmonary and cerebral microvascular endothelial cells. *Thromb Haemost* 1997;77(3):585–90.
23. Hirano K, Kanaide H. Role of protease-activated receptors in the vascular system. *J Atheroscler Thromb* 2003;10(4):211–25.
24. Adams MN, Ramachandran R, Yau M-K, et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacol Ther* 2011;130(3):248–82.
25. Coughlin SR, Camerer E. PARTICipation in inflammation. *J Clin Invest* 2003;111(1):25–7.
26. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost JTH* 2005;3(8):1800–14.
27. Dugina TN, Kiseleva EV, Chistov IV, Umarova BA, Strukova SM. Receptors of the PAR family as a link between blood coagulation and inflammation. *Biochem Biokhimiia* 2002;67(1):65–74.
28. Murshid WR, Gader AGMA. The coagulopathy in acute head injury: comparison of cerebral versus peripheral measurements of haemostatic activation markers. *Br J Neurosurg* 2002;16(4):362–9.
29. Stein SC, Chen X-H, Sinson GP, Smith DH. Intravascular coagulation: a major secondary insult in nonfatal traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2002;97(6):1373–7.
30. Stein SC, Graham DI, Chen X-H, Smith DH. Association between intravascular microthrombosis and cerebral ischemia in traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2004;54(3):687–91; discussion 691.
31. DeLoughery TG. Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition, and therapy. *Crit Care Clin* 2004;20(1):13–24.
32. Grenander A, Bredbacka S, Rydvall A, et al. Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13(1):49–56.
33. Shibata M, Kumar SR, Amar A, et al. Anti-inflammatory, antithrombotic, and neuroprotective effects of activated protein C in a murine model of focal ischemic stroke. *Circulation* 2001;103(13):1799–805.
34. Cheng T, Liu D, Griffin JH, et al. Activated protein C blocks p53-mediated apoptosis in ischemic human brain endothelium and is neuroprotective. *Nat Med* 2003;9(3):338–42.
35. Guo H, Liu D, Gelbard H, et al. Activated protein C prevents neuronal apoptosis via protease activated receptors 1 and 3. *Neuron* 2004;41(4):563–72.
36. Dömötör E, Benzakour O, Griffin JH, Yule D, Fukudome K, Zlokovic BV. Activated protein C alters cytosolic calcium flux in human brain endothelium via binding to endothelial protein C receptor and activation of protease activated receptor-1. *Blood* 2003;101(12):4797–801.
37. Kessler L, Wiesel ML, Boudjema K, et al. Possible involvement of Von Willebrand factor in pancreatic graft thrombosis after kidney-pancreas transplantation: a retrospective study. *Clin Transplant* 1998;12(1):35–42.
38. Eddy VA, Morris JA, Cullinane DC. Hypothermia, coagulopathy, and acidosis. *Surg Clin North Am* 2000;80(3):845–54.



39. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44(5):846–54.
40. Bonnemaïson J, Thicoïpé M, Dixmérias F, Guérin V. -Coagulopathy suggestive of a primary fibrinolysis after head injuries with brain death-. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17(3):275–7.
41. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009;145(1):24–33.
42. Bakhtiari K, Meijers JCM, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004;32(12):2416–21.
43. Iba T, Di Nisio M, Thachil J, et al. Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care Lond Engl* 2016;20:287.
44. Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenaillon A. [Management of subjects in a state of brain death and the preservation of organs]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24(7):836–43.
45. Grigoras I, Blaj M, Chelarescu O, Craus C, Florin G. Functional improvement between brain death declaration and organ harvesting. *Transplant Proc* 2010;42(1):147–9.
46. Tsao C-M, Ho S-T, Wu C-C. Coagulation abnormalities in sepsis. *Acta Anaesthesiol Taiwanica Off J Taiwan Soc Anesthesiol* 2015;53(1):16–22.
47. Simpson E, Lin Y, Stanworth S, Birchall J, Doree C, Hyde C. Recombinant factor VIIa for the prevention and treatment of bleeding in patients without haemophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):CD005011.
48. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59(1):8–15; discussion 15-18.
49. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2016;42(4):505–20.
50. Gando S, Saitoh D, Ishikura H, et al. A randomized, controlled, multicenter trial of the effects of antithrombin on disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl* 2013;17(6):R297.
51. Zehtabchi S, Abdel Baki SG, Falzon L, Nishijima DK. Tranexamic acid for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2014;32(12):1503–9.
52. Ker K, Roberts I. Exploring redundant research into the effect of tranexamic acid on surgical bleeding: further analysis of a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2015;5(8):e009460.

## Chapitre 2

### ORGANISATION D'UN PMOT –

### ROLE DE LA COORDINATION HOSPITALIÈRE

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
JOSEPH Liliane	HU PARIS SUD Site KREMLIN BICETRE	
GENTY Carole	Centre Hospitalier de Valenciennes	

## ORGANISATION DU PRÉLÈVEMENT D'ORGANES

La prise en charge médicale du prélèvement d'organes et de tissus doit faire l'objet d'une organisation rigoureuse s'appuyant sur l'unité de coordination hospitalière (CHPOT). Cette unité de coordination doit être structurée et visible, en individualisant les actions respectives de chacun. Au-delà des exigences éthiques, la complexité d'organisation d'un prélèvement multi organes et de tissus est la conséquence de multiples contraintes de temps et de sécurité. Le processus d'organisation doit être formalisé par des procédures écrites respectant les recommandations de bonnes pratiques de l'Agence de la biomédecine et les textes en vigueur [1]. Pour une utilisation optimale des greffons, les professionnels concernés sont confrontés à des obligations techniques nouvelles. Cela nécessite la mise en œuvre de savoir-faire selon les recommandations techniques chirurgicales éditées par l'ABM.

Sur le plan opérationnel, la coordination hospitalière (CHPTOT) est présente durant chacune des étapes du processus de prélèvement d'organes et de tissus (PMOT), depuis l'accueil des proches jusqu'à la restitution du corps. Elle accompagne les proches dans les procédures liées au décès et au prélèvement d'organes et de tissus, elle est le garant de la qualité de la restitution du corps. La CHPOT informe les proches de l'évaluation des greffons qui se poursuit jusqu'au bloc opératoire, et de la possibilité de recevoir de manière anonyme des nouvelles des greffons. Enfin, elle reste disponible et facilement joignable pour un suivi ultérieur des proches qui le souhaitent.

Des prélèvements sanguins pour les tests des sérologies réglementaires doivent être effectués le plus tôt possible et les examens réalisés sont rendus en urgence. Il n'est pas nécessaire d'attendre la confirmation de la mort encéphalique et/ou l'accord des proches. L'appel au service régional de l'Agence se fait en temps réel, dès qu'il y a intention de prélever.

La création d'un dossier du donneur dans CRISTAL n'est effective qu'après avis du service régional de l'Agence. Les examens paracliniques nécessaires à l'évaluation de la qualité des greffons sont réalisés et renseignés dans le dossier CRISTAL Donneur. La coordination hospitalière participe à la recherche documentée des antécédents du donneur et de ses habitudes de vie. Les données concernant le donneur sont renseignées et mises à jour en temps réel dans CRISTAL. La coordination hospitalière s'assure de la réactualisation des examens biologiques en fonction de la durée de prise en charge et d'éventuelles complications.

L'équipe médicale de prise en charge du donneur met en œuvre toutes les mesures nécessaires chez le donneur pour maintenir l'homéostasie des organes qui pourraient être prélevés, en collaboration constante avec la CHPOT. La coordination hospitalière prévient précocement le chirurgien débutant l'intervention. En l'absence de disponibilité au sein de l'établissement, une organisation est mise en place permettant de disposer d'un chirurgien préleveur H24 ; et fait l'objet de procédures.

Au niveau national, l'Agence de la biomédecine valide les critères de sélection et se porte garante de la sécurité sanitaire des greffons. Au niveau inter-régional, par l'intermédiaire du Service régional, elle valide la

procédure de prélèvement, participe à la qualification des greffons, repartit et attribue ceux-ci selon la réglementation en vigueur.

Sur le plan strictement organisationnel, le PMO est une urgence thérapeutique. Lorsque plusieurs urgences surviennent simultanément et qu'il faut prioriser l'ordre de leur passage au bloc opératoire, le PMO doit passer après les urgences hémorragiques, mais avant bon nombre d'autres urgences abdominales ou orthopédiques. Si la proposition est contestée, c'est au médecin chef d'anesthésie et aux chirurgiens de s'entendre entre eux pour décider de l'ordre de priorités.

L'heure d'entrée au bloc est établie avec l'équipe du bloc opératoire, elle tient compte de l'état hémodynamique du donneur et du délai d'arrivée des équipes. L'ordre d'arrivée de chaque équipe est donné en fonction de celle qui débute le PMO. La fermeture du corps est assurée par l'équipe qui commence. La CHPOT organise les transports des équipes chirurgicales entre l'aéroport et le bloc opératoire.

### **Phase de pré-alerte**

Après décision du PMO et tissus (validée par le Service régional de l'Agence de la biomédecine et actée par les proches), la CHPOT s'assure de la disponibilité du bloc opératoire, de la présence d'effectifs suffisants, de l'appel des astreintes et prévient précocement le chirurgien débutant l'intervention. Elle informe, le cas échéant, l'aéroport de l'activité envisagée et s'assure de sa disponibilité. La décision d'une heure prévisionnelle d'entrée au bloc est faite de manière collégiale (médecin anesthésiste, chirurgiens, coordinateur PMO et coordinateur du bloc). Elle peut être réévaluée en fonction de l'arrivée des équipes du prélèvement et de l'état hémodynamique du patient.

### **Organisation de l'arrivée des équipes**

L'heure définitive du bloc est fixée une fois tous les organes acceptés et selon la chronologie du PMO ; en concertation avec le PNRG et les différents acteurs. Le coordinateur du bloc est l'interlocuteur privilégié pour faciliter la mise à disposition des locaux et du personnel dans des délais comparables à ceux d'une urgence vitale.

L'heure du début du PMO est importante : une attention particulière à la sensibilisation des différents acteurs, du bloc opératoire et de réanimation est essentielle ; sur la nécessité de respecter les règles définies pour le démarrage de l'intervention (démarrages décalés des équipes pour une même intervention, donneur pouvant être instable). En effet, en fonction des différents temps de l'intervention plusieurs équipes venant de divers hôpitaux sont amenés à se succéder pour un même PMO.

Il faut prendre en compte la contrainte du facteur temps nécessaire à la synchronisation des équipes de prélèvement et de transplantation. Il est également important d'identifier les causes de retard, qui sont souvent multifactorielles, soit pour apporter des ajustements, soit pour définir les mesures à prendre en cas de non-respect des règles.

Avant l'entrée du corps au bloc, la CHPOT s'assure de l'identité du donneur et de la présence du bracelet d'identification. La préparation cutanée du donneur avant son transfert est réalisée selon les procédures préopératoires. Les informations contenues dans le dossier sont complétées et font l'objet d'une

transmission inter équipe. La CHPOT s'assure de la présence de l'équipe d'anesthésie et du premier chirurgien au bloc opératoire avant l'arrivée du donneur.

### **Transfert du donneur au bloc**

Le transfert du donneur au bloc opératoire est médicalisé, il est assuré dans les conditions garantissant sa sécurité et les informations contenues dans le dossier son complètes et font l'objet d'une transmission inter-équipe.

Elle doit être effectuée par un médecin qualifié en anesthésie-réanimation. Elle doit respecter la continuité de la prise en charge initialement instituée en réanimation. Le transport du donneur entre l'unité de réanimation et le bloc opératoire est une période à risque maximum, le donneur en EME doit être monitoré, accompagné par une équipe médicalisée assurant sa sécurité et la transmission des informations.

Le donneur doit être accueilli au bloc par l'équipe d'anesthésie et le premier chirurgien du prélèvement.

### **Installation du donneur au bloc**

Faire la check-list HAS avec l'équipe du bloc opératoire  
A l'accueil du donneur  
Le dossier du donneur est présenté par le coordinateur

Informe l'équipe chirurgicale qui débute le PMO des éventuels prélèvements de tissus (vaisseaux) afin d'adapter le clampage.

Sur le plan pratique, il faut veiller à ce que l'installation du malade convienne à toutes les équipes chirurgicales.

### **Actions relevant de la CHPOT**

La coordination hospitalière assure l'accueil des équipes de prélèvement au bloc opératoire.

Trace leur nom et leur qualification.

- S'assure de la check-list.
- Transmet aux équipes de greffe uniquement des informations anonymisées ayant trait au donneur et aux greffons.
- S'assure de la présence de tout le matériel spécifique et des produits entrant en contact (dispositifs médicaux, médicaments). La coordination hospitalière s'assure du contrôle des dates de péremption des produits entrant en contact (dispositifs médicaux, médicaments).
- La CHPOT trace le PMO scientifique ; aucun prélèvement scientifique lors du PMO ne peut être envisagé sans informer au préalable le CHPOT qui vérifie le nom de l'étude et déclare le prélèvement scientifique à l'ABM.

Rappel sur les prélèvements scientifiques :

Le registre des refus doit être interrogé pour le scientifique, les proches informés, il n'existe pas d'obstacle médico-légale (le cas échéant)

- Assure la transmission et la traçabilité des différentes étapes opératoires.
- S'assure de la traçabilité des constantes hémodynamiques et biologiques du donneur jusqu'au clampage aortique. La coordination hospitalière note l'heure du clampage aortique.
- La coordination hospitalière signale au régulateur en temps réel toutes les nouvelles informations concernant le donneur (transfusion de produit sanguin au bloc...) et les greffons jusqu'au départ des équipes.
- S'assure de la traçabilité de tous les produits entrant en contact (dispositifs médicaux, médicaments) utilisés.
- S'assure de la traçabilité de la glace stérile utilisée et des PTA.
- La coordination hospitalière participe à la préservation des greffons et à leur conditionnement.
- S'assure de la qualité du refroidissement et du lavage des greffons.
- Selon la situation, la coordination hospitalière prépare les machines à perfuser les reins.
- Elle participe au conditionnement des greffons et veille à la présence des tubes de sang destinés au contrôle ultime du groupe sanguin avant la greffe.
- Elle assure le bon conditionnement de la rate et des ganglions destinés aux cross match.
- Elle assure les prélèvements bactériologique et mycologique du liquide péritonéal en début de bloc et fin de bloc et si nécessaire en per opératoire ; les biopsies extemporanées le cas échéant.
- La CHPOT assure le conditionnement des greffons et des tubes de sang destinés aux examens virologiques lors des prélèvements.
- S'assure que l'étiquetage des conditionnements est effectué selon la réglementation en vigueur.
- Le respect du corps est assuré et contrôlé tout au long du prélèvement.
- S'assure de la bonne restauration tégumentaire, de l'ablation de tout dispositif médical invasif et de la propreté du corps du défunt.
- S'assure du respect des volontés du défunt et des proches.
- La CHPOT contrôle l'exhaustivité du contenu de chaque dossier accompagnant les éléments du corps humain et si l'anonymisation des documents accompagnant les prélèvements est respectée.
- Les fiches opérationnelles de prélèvements de tissus sont complétées et validées par les signataires.
- S'assure de la rédaction d'un compte-rendu opératoire signé par le ou les médecins préleveurs.
- S'assure de l'exhaustivité des informations et des commentaires portés sur le Bordereau Rein.
- La CHPOT faxe le bordereau des reins à l'Agence de la biomédecine dès la fin de l'intervention et rend compte de l'intervention.
- Les éléments biologiques destinés au cross match et voyageant seuls sont accompagnés d'une fiche de traçabilité du transport.
- L'organisation des transports des éléments du corps humain voyageant seuls et des machines à perfuser est assurée par la coordination qui confie les containers et la fiche de suivi au transporteur.
- La CHPOT, en liaison avec le régulateur du Service régional de l'Agence de la biomédecine, organise le mode de transport des éléments du corps humain et éventuellement des machines à perfuser.
- Elle prévient les banques et/ou les services destinataires de l'envoi des greffons.
- La coordination hospitalière assure la transmission des informations sur la finalité des prélèvements.
- La coordination hospitalière récupère les résultats différés des examens. La coordination hospitalière transmet systématiquement et dans les meilleurs délais les résultats différés d'examens au Service régional de l'Agence de la biomédecine.

- La coordination hospitalière s'assure de la transmission des informations nécessaires aux services financiers et DIM (PMSI).
- La CHPOT informe par courrier les différentes équipes hospitalières des prélèvements réalisés.

### Technique chirurgicale du PMO

Le chirurgien doit avoir été formé spécifiquement à la technique du PMO. Le PMO est une urgence chirurgicale qui ne doit passer qu'après les urgences hémorragiques et obstétricales. Afin de ne pas perturber les autres activités chirurgicales, il est recommandé que l'intervention soit effectuée dans une salle dédiée avec une équipe spécifique. Sur le plan pratique, il faut veiller à ce que l'installation du malade convienne à toutes les équipes chirurgicales.

La gestion des prélèvements à visée immunologique doit viser à raccourcir au maximum la durée d'ischémie froide. Il est donc recommandé de faire parvenir au moins trois ganglions de bonne qualité de 0,5 cm de diamètre au laboratoire le plus tôt possible au cours du déroulement du prélèvement d'organes. En pratique, dans la majorité des cas, ceci est réalisé après le prélèvement des organes puisque les ganglions accompagnent les greffons.

La même solution de conservation doit être utilisée pour le prélèvement simultané des viscères intra-abdominaux. Pendant toute la durée de l'ischémie froide, la température de conservation des greffons doit être strictement maintenue entre 2 et 4 °C. Un prélèvement à visée bactériologique et mycologique du liquide de conservation doit être réalisé avant l'implantation de chaque greffon. Avant toute transplantation rénale ou pancréatique, le cross-match doit être réalisé en urgence.

### CHECK-LIST

- Préparation du matériel
- Préparation de la salle
- Installation du donneur
- Bras le long du corps ou en croix (si pas de temps thoracique)
- Détersion large
- Champage en fonction des organes et tissus à prélever
- Inspection du donneur (aspect médico-légal)
- Ouverture à l'étage abdominal
- Exploration de la cavité abdominale
- Examen macroscopique des organes abdominaux à prélever
- Délimitation des territoires de perfusion et préparation des organes abdominaux
- Ouverture du thorax
- Exploration de la cavité thoracique
- Examen macroscopique des organes thoraciques à prélever
- Délimitation des territoires de perfusion et préparation des organes thoraciques
- Mise en place des canules de perfusion à l'étage thoracique puis à l'étage abdominal
- Clampage-décharge-perfusion in situ et refroidissement de surface (avec glace stérile)

- Prélèvement et conditionnement des organes thoraciques : cœur → poumons
- Prélèvement et conditionnement des organes abdominaux : foie → pancréas ou intestin → rein
- Prélèvement de la rate et des ganglions
- Prélèvement et conditionnement des tissus (cœur pour valves, vaisseaux)
- Restauration tégumentaire abdomino-thoracique
- Prélèvement des tissus : cornées (possible dès le clampage) → peau → os
- Restauration tégumentaire restante
- Rédaction des rapports de prélèvements (pour chaque organe et tissu prélevés)
- Traçabilité (creutzfeldt-jacob)
- Traçabilité des organes
- Toilette Mortuaire



## Chapitre 3

# PRISE EN CHARGE DU DONNEUR EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE AU BLOC OPÉRATOIRE PAR L'ÉQUIPE D'ANESTHÉSIE

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr COLAVOLPE Jean Christian	Hôpital La Timone Adultes – Marseille	
Dr VIDECOQ Michel	CHU Nantes	
Pr BASTIEN Olivier	Agence de la biomédecine	

Ce chapitre est destiné aux médecins anesthésistes-réanimateurs (MAR) en recherche d'informations pratiques sur la prise en charge au bloc opératoire d'un donneur en état de mort encéphalique dans le cadre d'un prélèvement d'organes. Un nombre limité de publications aborde ce sujet [1-9]. Pour l'essentiel, elle consiste à poursuivre les mesures de préservation des grandes fonctions entreprises en réanimation [10]. Ceci implique de connaître les effets de la mort encéphalique sur chaque organe ainsi que les traitements à appliquer pour préserver leur fonction (Cf. Chapitre Mort encéphalique physiopathologie et chapitre prise en charge en réanimation). S'il y a un relatif consensus autour de la poursuite de la « réanimation d'organes », il n'en est pas de même concernant l'administration d'agents anesthésiques [3].

Comme pour tout acte chirurgical, il importe de connaître les contraintes d'installation et d'équipement, les temps opératoires et les particularités liées au prélèvement des organes thoraciques, tout particulièrement des poumons [11-13].

Dans tout établissement autorisé au prélèvement d'organes, il est recommandé de disposer d'une procédure de prise en charge du donneur au bloc opératoire qui prenne en compte les référentiels disponibles, les données récentes de la littérature et qui soit élaborée en collaboration avec l'équipe de réanimation et la Coordination hospitalière. Une check-list « Sécurité du patient au bloc opératoire » dédiée au PMO comportant les éléments indispensables à vérifier au bloc opératoire avant et pendant l'intervention est également recommandée.

Le prélèvement d'organes est une urgence chirurgicale intégrée dans l'organisation du bloc opératoire [14]. Cette activité doit être clairement identifiée dans la charte et le règlement intérieur du bloc opératoire.

En application de l'arrêté du 29 octobre 2015, un prélèvement multi-organes réclame la présence d'un médecin anesthésiste-réanimateur (ou répondant aux conditions de l'article R. 1233-7 du CSP) et d'un(e) infirmier(e) anesthésiste diplômé(e) d'Etat (IADE) [15].

## I. Période préopératoire

Le MAR est informé par la Coordination de la potentialité d'un prélèvement multi-organes et de la nature des organes qui seront prélevés. Il prend contact avec le médecin réanimateur en charge du donneur pour connaître l'état hémodynamique et respiratoire, les drogues administrées, les moyens de surveillance, les modalités de ventilation, les résultats des examens biologiques. Il s'assure que des produits sanguins labiles (PSL) sont disponibles si nécessaire.

A ce stade, une heure prévisionnelle d'entrée au bloc est fixée. Elle prend en compte l'état hémodynamique et respiratoire du donneur ; la disponibilité du personnel médical et infirmier ainsi que du matériel et enfin, l'arrivée des équipes de prélèvement qui se déplacent depuis d'autres CHU de France ou parfois d'un pays européen limitrophe. La complexité de l'organisation d'un prélèvement d'organes explique que l'heure d'entrée effective au bloc opératoire puisse être modifiée à tout moment : une grande instabilité hémodynamique faisant craindre la survenue d'un arrêt cardiaque peut conduire à un transfert précipité au

bloc ou au contraire à un report ; de mauvaises conditions météorologiques peuvent retarder l'arrivée d'une équipe ou conduire à réattribuer un greffon à un autre centre de transplantation.

Il revient à la Coordination d'informer le MAR de toute modification de la programmation et au MAR de prévenir la Coordination en cas d'indisponibilité liée à une urgence vitale.

## II. Transfert du donneur au bloc opératoire

Avant le transfert, la Coordination s'assure de la présence au bloc opératoire du premier chirurgien, généralement le chirurgien urologue, et du MAR à qui elle confirme la nature des organes qui seront prélevés.

Le transfert du donneur de la réanimation au bloc opératoire est médicalisé pour assurer la continuité des soins et de la surveillance.

## III. Equipement et surveillance

Sauf exception, le donneur a été préalablement équipé en réanimation. L'équipement doit permettre au minimum le contrôle continu du rythme cardiaque et du tracé électrocardioscopique, la surveillance de la diurèse, de la pression artérielle par voie invasive, de la saturation du sang en oxygène (SpO<sub>2</sub>), de la température, des débits ventilatoires, des pressions, de la concentration en gaz carbonique (EtCO<sub>2</sub>).

Le recours à des techniques plus élaborées, invasives ou non, pour la surveillance hémodynamique tel le Doppler œsophagien pour le contrôle des épreuves de remplissage est conditionné par leur disponibilité [16].

Il appartient au MAR de s'assurer que l'équipement est adapté à la réalisation d'un prélèvement d'organes. Il convient d'**éviter les abords artériels et veineux fémoraux**, l'aorte et la veine cave inférieure devant être canulées par le chirurgien. La seule exception est le prélèvement de la face pour lequel il faut éviter les abords veineux cervicaux. **En cas de prélèvement des organes thoraciques**, le chirurgien peut clamper le tronc artériel brachiocéphalique (intérêt d'avoir positionné le **cathéter artériel dans l'artère radiale gauche**) et ligaturer le tronc veineux innominé (intérêt d'avoir introduit le cathéter **veineux central par abord sous-clavier ou jugulaire interne droit**).

Deux voies veineuses périphériques de calibre 14G – 16G permettent l'administration rapide de solutés de remplissage et si besoin de PSL.

Un dispositif de réchauffement corporel est justifié pour prévenir l'hypothermie favorisée par la perte de régulation autonome et les temps d'installation et d'attente qui sont parfois longs [11].

## IV. Installation

Le donneur est installé en **décubitus dorsal**. Le positionnement des bras doit faire l'objet d'une concertation avec les chirurgiens préleveurs. Lorsque seuls les organes abdominaux sont prélevés, les bras peuvent être disposés en abduction sur des appuie-bras. Lors d'un prélèvement thoracique, il est recommandé qu'ils soient disposés le long du corps ou dans son prolongement pour améliorer le confort, faciliter la circulation des intervenants et limiter les fautes d'asepsie [11-13]. En cas de sternotomie, un billot *transversal est placé* sous les omoplates.

Les électrodes du scope sont positionnées latéralement sur le thorax et aux épaules avec les câbles passant au niveau du dos [11]. Idéalement des patchs autocollants de défibrillation sont posés (omoplate droite et paroi latérale basi-thoracique gauche) pour traiter un éventuel arrêt cardiaque avant le prélèvement [11]. En cas de prélèvement thoracique, des palettes de défibrillation interne doivent être disponibles en salle [11-13].

La protection oculaire par l'occlusion des paupières et l'instillation de sérum physiologique est systématique dans l'éventualité d'un prélèvement de cornées.

La paroi chirurgicale est réalisée de la pointe du menton jusqu'à mi-cuisse, aisselles et pubis compris. En cas de prélèvement exclusif d'organes abdominaux, la limite supérieure de la paroi chirurgicale se situe au-dessus de la ligne mamelonnaire.

## V. Prélèvements sanguins

Selon le contexte et les procédures propres à chaque site et à chaque équipe préleveuse des prélèvements sanguins sont pratiqués :

- Un tube EDTA par organe prélevé pour le contrôle ultime du groupe sanguin. Chaque greffon est accompagné d'un tube de sang du donneur. Il permet à l'anesthésiste en charge de la greffe de vérifier la compatibilité des groupes sanguins du receveur et du donneur.
- Gazométrie artérielle à la demande de l'équipe thoracique ;
- Protocoles de recherche : ce type de prélèvement à but scientifique ne peut se faire qu'après s'être assuré qu'il a été validé par l'Agence de la biomédecine (Liste disponible sur le Portail SIPG de l'ABM dans l'Espace Documentation sous le titre « Protocoles de prélèvements à fins scientifiques » : [https://www.sipg.sante.fr/portail/jcms/a\\_1047347/fr/protocoles-de-prelevements-a-fins-scientifiques?portal=och\\_19539](https://www.sipg.sante.fr/portail/jcms/a_1047347/fr/protocoles-de-prelevements-a-fins-scientifiques?portal=och_19539))

Tous les prélèvements sanguins sont identifiés par la Coordination avec le numéro CRISTAL du donneur ce qui permet de préserver l'anonymat du donneur tout en assurant la traçabilité.

## VI. Anesthésie

Le terme d'anesthésie chez une personne déclarée décédée peut prêter à confusion [2]. Chez une personne en état de mort encéphalique, l'exacerbation des réflexes à point de départ médullaire en réponse aux stimuli

chirurgicaux peut être à l'origine d'une hypertonie musculaire, de mouvements parfois marqués et de poussées tensionnelles [17-19]. Ceci justifie de pratiquer une curarisation pour éviter les mouvements réflexes qui peuvent être perçus par les personnes présentes et pour obtenir un relâchement musculaire facilitant aux chirurgiens l'accès aux sites opératoires [2, 4, 7].

Lorsqu'un vasopresseur est administré, la première mesure à prendre en cas d'élévation de la pression artérielle en réponse à un stimulus chirurgical est de diminuer sa posologie ou d'interrompre son administration.

L'intérêt d'administrer de principe un agent hypnotique et/ou un morphinique pour contrôler ou prévenir les poussées hypertensives n'est pas établi [3, 9, 20].

L'administration isolée d'un morphinique tel le fentanyl ne garantit pas une stabilité hémodynamique [20]. Une étude multicentrique menée en France sur la période 2005 – 2007 a montré que près des deux tiers des donneurs recevaient une anesthésie, essentiellement un morphinique le plus souvent associé à un curare, sans bénéfice sur le contrôle tensionnel et le devenir des greffons rénaux [3]. Pour certains auteurs l'utilisation d'un agent halogéné permettrait, en plus de prévenir ou de réduire les réactions adrénériques aux stimuli chirurgicaux, de réduire les lésions d'ischémie reperfusion [21, 22].

## VII. Préservation des organes : objectifs et thérapeutiques à appliquer

Tableau 1.

Objectifs	Décisions thérapeutiques
PAM 65-75 mmHg FC 60 – 120 b/min PVC 6 à 10 mmHg Diurèse 1 à 1,5 ml/kg/h	Apports hydroélectrolytiques : cristalloïdes Vasopresseur : noradrénaline en 1 <sup>er</sup> intention
PaO <sub>2</sub> > 100 mmHg PaCO <sub>2</sub> 35 – 40 mmHg  PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > 250 si prélèvement pulmonaire	FiO <sub>2</sub> pour maintenir la PaO <sub>2</sub> dans les limites fixées VT 6-8 mL/kg FR 10-14/mn PEP 5-10 cm H <sub>2</sub> O Pression de plateau < 30 mmHg Manœuvres de recrutement si nécessaire
Hémoglobine > 7-9 g/dl (10 g/dl en cas de prélèvement d'un organe thoracique)	Transfusion si Hb < 7-8 g/dl
Glycémie 5 à 8 mmol/l Natrémie < 155 mEq/L	Insuline SE si glycémie > 10 mmol/L Solutés hypotoniques si natrémie > 160 mEq/L
Température > 35°C	Dispositifs de réchauffement corporel et des solutés.

PAM = Pression artérielle moyenne ; FC = Fréquence cardiaque ; PVC = Pression veineuse centrale ;  
DH = Diurèse horaire ; VT = Volume courant ; FR = Fréquence du ventilateur ; PEP = Pression expiratoire positive

Durant la période qui précède le clamage de l'aorte le MAR doit avoir pour objectif l'optimisation hémodynamique qui participe au devenir des greffons et des greffés et, en cas de prélèvement des poumons, l'optimisation de la ventilation. La prise en charge du donneur se doit d'être individualisée, les procédures et les algorithmes décisionnels sont des aides.

## **Hémodynamique**

Le maintien de l'hémodynamique nécessite un remplissage vasculaire qui doit prendre en compte les pertes hydroélectriques liées à l'exposition des viscères abdominaux et les pertes sanguines. La nature des solutés utilisés pour le remplissage vasculaire peut avoir un impact sur le devenir des greffons et des greffés [23-25]. Chez le donneur en état de mort encéphalique avec une perspective de prélèvement des reins, il est recommandé d'utiliser les cristalloïdes et d'exclure l'utilisation des hydroxéthylamidons (HEA). Pour rappel, depuis 2014, les spécialités à base d'HEA sont contre-indiquées dans les transplantations d'organes. En cas de prélèvement des poumons, il est classique de limiter le remplissage vasculaire afin d'éviter la surcharge hydrique pulmonaire et, en cas d'hypotension, de privilégier le recours à un vasopresseur [26]. Une telle stratégie ne paraît pas avoir d'effet négatif sur les greffons rénaux [27].

Toute catécholamine débutée en réanimation est poursuivie initialement à la même posologie puis en l'adaptant. En France, il s'agit le plus souvent de la noradrénaline parfois associée à la dobutamine en cas d'altération de la fonction cardiaque.

Chez le sujet en état de mort encéphalique, la diurèse peut être un mauvais reflet de la volémie et de la perfusion rénale. Une chute de la diurèse peut être la conséquence de l'effet antidiurétique de l'administration en réanimation de desmopressine Minirin®. Une diurèse abondante peut témoigner d'un diabète insipide.

En cas d'arrêt circulatoire survenant durant le transport ou au bloc avant l'abord chirurgical, en l'absence d'une reprise d'activité cardiaque efficace, il est possible d'envisager un prélèvement à cœur arrêté (donneur de la catégorie IV de Maastricht) sous réserve d'une préservation d'organes immédiate par Circulation Régionale Normothermique (CRN) [28].

## **Ventilation**

Lorsqu'un prélèvement pulmonaire est prévu, les modalités de ventilation (VT, FR, PEP, FiO<sub>2</sub>) doivent permettre d'optimiser l'hématose (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 250) et d'éviter le barotraumatisme [29]. Un contrôle des gaz du sang peut être demandé par l'équipe thoracique avant le prélèvement des poumons. Si besoin, des manœuvres de recrutement sont pratiquées selon le protocole en vigueur dans le centre de prélèvement.

## **Transfusion**

Si une transfusion de produits sanguins labiles (PSL) est nécessaire, il faut utiliser des culots globulaires phénotypés déleucocytés, plasmas et plaquettes déleucocytés. Lorsqu'un prélèvement avec un temps thoracique est prévu, il faut prendre en compte le risque hémorragique initial.

## VIII. Temps opératoires

Il est nécessaire de connaître le déroulement d'un prélèvement multi-organes tout particulièrement lorsque les organes thoraciques (cœur et/ou poumons) sont prélevés [11-13]. Les différentes équipes interviennent dans un ordre bien défini conditionné par la tolérance respective de chaque organe à l'ischémie froide.

### 1. Prélèvement des organes abdominaux [11,12]

Lorsque le prélèvement concerne exclusivement les organes abdominaux (reins et/ou foie et/ou pancréas), la priorité est d'assurer la stabilité hémodynamique et l'hématose jusqu'à ce que l'aorte cœliaque soit clampée. Le MAR ne participe pas à l'administration via une canule introduite dans l'aorte des liquides qui assurent le rinçage et la conservation hypothermique des organes abdominaux. Le prélèvement des organes abdominaux ne nécessite pas, sauf demande d'une équipe, ni administration d'héparine, ni antibioprophylaxie. Après le clampage de l'aorte dont l'heure doit être notée sur la fiche d'anesthésie, la ventilation mécanique est interrompue.

En cas de prélèvement intestinal ou pancréatique certaines équipes décontaminent le tube digestif via la sonde gastrique qui est poussée au-delà du pylore (voir protocole des équipes) [11].

### 2. Prélèvement des organes thoraciques [13]

#### a) Gestion des liquides de conservation

Le prélèvement des organes thoraciques (cœur et/ou poumons) est généralement associé à celui des organes abdominaux. Dans ce cas, l'aorte cœliaque et thoracique ascendante sont clampées simultanément ce qui implique une parfaite synchronisation de l'équipe abdominale et thoracique, le territoire abdominal et le territoire thoracique sont ainsi isolés et perfusés séparément avec des liquides de conservation différents. L'équipe anesthésique est sollicitée pour gérer l'administration des liquides utilisés pour le rinçage et la conservation hypothermique du greffon cardiaque et du greffon pulmonaire. Le cœur est rincé à l'aide d'une canule introduite dans l'aorte ascendante et les poumons via l'artère pulmonaire et/ou les 4 veines pulmonaires. Chaque chirurgien donne l'extrémité proximale de la ligne de perfusion appropriée qu'il faut insérer dans l'orifice de la poche de solution correspondante. La ligne de perfusion est maintenue clampée jusqu'à ce que la perfusion commence. Il y a une solution par organe thoracique soit deux poches et deux lignes à gérer en cas de prélèvement du cœur et des poumons. **La solution de préservation myocardique doit passer rapidement**, la poche de solution est placée dans une manchette à pression d'une taille appropriée (**Tableau 2**). **La solution de préservation pulmonaire doit passer dans l'artère pulmonaire par simple gravité** pour éviter de créer un œdème, la poche doit être suspendue à une hauteur suffisante pour permettre un flux régulier de la solution (l'atrium gauche étant largement ouvert) (**Tableau 2**). Deux litres de chacune des solutions sont généralement nécessaires. Lorsqu'une même solution est utilisée par l'équipe cardiaque et thoracique il convient de respecter les deux modalités d'administration (**Tableau 2**).

## b) Administration intraveineuse d'héparine

Avant de clamper l'aorte thoracique ascendante, 300 UI /kg d'héparine sont administrées par voie intraveineuse sur cathéter central dont le reflux a été testé (**Tableau 2**).

## c) Spécificités du prélèvement des poumons

\* **Contrôle ultime des échanges gazeux.** Une analyse des gaz du sang après une expansion pulmonaire et une ventilation à 100 % d'oxygène pendant 5 minutes peut être demandée par le chirurgien thoracique.

\* **Fibroscopie bronchique.** Certaines équipes réalisent de principe une fibroscopie bronchique avant de pratiquer le prélèvement des poumons.

\* **Antibioprophylaxie.** Une antibiothérapie débutée en réanimation doit être poursuivie. En cas de prélèvement pulmonaire, une **antibioprophylaxie** (amoxicilline/acide clavulanique 2 g ou céphalosporine de 2<sup>ème</sup> génération) est parfois administrée avant de clamper l'aorte (**Tableau 2**).

\* **Administration d'époprostenol FLOLAN® dans le tronc de l'artère pulmonaire** [13]. Prostaglandine naturelle, l'époprostenol entraîne la vasodilatation directe des lits vasculaires artériels pulmonaires, il est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Lors d'un prélèvement pulmonaire, il est administré par le chirurgien thoracique dans le tronc de l'artère pulmonaire avant le clampage de l'aorte (**Tableau 2**). Son administration peut s'accompagner d'une hypotension. Commercialisé sous le nom de FLOLAN® 0,5 mg (poudre et solvant), le produit doit être préalablement reconstitué et mis à la disposition du chirurgien dans une cupule stérile. Il convient de faire préciser au chirurgien la quantité de produit à préparer.

\* **Poursuite de la ventilation mécanique après le clampage de l'aorte** [13]. En cas de prélèvement des poumons ou du bloc cœur-poumons, il faut poursuivre la ventilation ( $FiO_2 = 50\%$ ) après le clampage de l'aorte thoracique ascendante, pendant la perfusion des liquides de préservation, jusqu'à la fin de la dissection (**Tableau 2**). Lorsque seul le cœur est prélevé, la ventilation est arrêtée lorsque l'aorte est clampée (**Tableau 2**). La poursuite de la ventilation a pour but d'éviter les atélectasies et de faciliter la distribution homogène de la solution de préservation pulmonaire. Lorsque la dissection est achevée, le chirurgien demande au MAR de pratiquer une aspiration trachéale, de réaliser manuellement des inflations des poumons à  $FIO_2$  21%. Les poumons sont maintenus en inflation complète, la trachée doublement agrafée et sectionnée entre les deux agrafes. La sonde d'intubation est alors retirée.



**Tableau 2. Mesures spécifiques à appliquer lors d'un prélèvement des organes thoraciques**

Mesures	Cœur seul	Cœur-Poumons	Poumons seuls
Héparine 300 UI/kg IV	X	X	X
Epoprostenol (Flolan®)		X	X
Antibioprophylaxie		X	X
Perfusion de la cardioplégie par la racine de l'aorte (2 litres) à 80 mm de Hg (manchette pneumatique).	X	X	
Perfusion de la pneumoplégie par le tronc de l'artère pulmonaire à pression atmosphérique.		X	X
Poursuite de la ventilation après le clampage de l'aorte		X	X

## **IX. Fiche d'anesthésie et Compte-rendu opératoire de prélèvement (CROP)**

Comme pour tout acte anesthésique l'établissement d'une fiche d'anesthésie est systématique. Une copie est remise à la Coordination, elle lui permettra de s'assurer de la traçabilité des données hémodynamiques, ventilatoires et biologiques jusqu'au clampage aortique. L'heure du clampage aortique qui correspond au début de la période d'ischémie froide doit être mentionnée. Selon le contexte, doivent également être notées : les doses et heures d'administration de l'héparine, de l'époprostenol, de l'antibiotique.

Le MAR doit renseigner la page 3 du Compte-rendu opératoire de prélèvement (CROP) avant de quitter la salle d'opération.

## **X. Restauration du corps**

La Coordination hospitalière s'assure que la restauration tégumentaire dont elle vérifie la qualité a été effectuée par le dernier chirurgien préleveur et de la présentation du corps. Il appartient à l'équipe anesthésique d'enlever tous les cathéters et les sondes.

## Références

1. Anderson TA, Bekker P, Vagefi PA. Anesthetic considerations in organ procurement surgery: a narrative review. *Can J Anaesth* 2015; 62:529-39.
2. Bastien O, Brun F, Bret M. Prise en charge peropératoire du donneur. In *Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus*. Elsevier 2005 chapitre 25 : 291-6.
3. Boutin C, Vachiéry-Lahaye F, Alonso S, et al. Pratiques anesthésiques pour prélèvement d'organes chez le sujet en mort encéphalique et pronostic du greffon rénal. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31:427-36.
4. Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenailon A. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique d'un prélèvement d'organes. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005 ; 24 :836-43.
5. Cheisson G. Don d'organes, optimisation du patient en Mort Encéphalique : de la réanimation au bloc opératoire. *MAPAR* 2011: 691-701.
6. Gelb AW, Robertson KM. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation. *Can J Anaesth* 1990; 37:806-12.
7. Riou B. Prélèvement d'organes chez les patients en état de mort encéphalique et à cœur arrêté. *EMC - Médecine d'urgence* 2009:1-14 [Article 25-210-C-10].
8. Xia VW, Braunfeld M. Anesthesia Management of Organ Donors. *Anesthesiology Clin* 2017; 35:395-406.
9. Young PJ, Matta BF. Anaesthesia for organ donation in the brainstem dead why bother? *Anaesthesia* 2000; 55: 105 – 6.
10. Champigneulle B, Charpentier J. Conséquences cardiovasculaires de la mort cérébrale et prise en charge pour prélèvement d'organe(s). *Réanimation* 2015 ; 24:140-151.
11. Recommandations techniques pour le prélèvement des organes et des tissus sur donneurs en état de mort encéphalique. Agence de la biomédecine 2007.
12. Compagnon P, Sulpice L, Cardon A, et al. Technique des prélèvements multiorganes et de vaisseaux. *EMC - Techniques chirurgicales - Appareil digestif* 2014;9(1):1-16 [Article 40-090].
13. Le Pimpec-Barthes F, Pricopi C, Legras A, et al. Prélèvement et conservation du greffon pulmonaire dans le cadre d'un prélèvement multi-organe. *EMC - Techniques chirurgicales - Thorax* 2017;12(3):1-15 [Article 42-440-A].
14. Référentiel d'auto-évaluation de l'activité de prélèvement multi-organes et tissus. Janvier 2017 - *Actualisé suite à la publication de l'arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus*. Agence de Biomédecine.
15. Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.
16. Cipolla J, Stawicki S, Spatz D. Hemodynamic monitoring of organ donors: a novel use of the esophageal echo-Doppler probe. *Am Surg* 2006; 72:500-4.
17. Kumar A, Tummala P, Feen ES, Dhar R. Spinal Decerebrate-Like Posturing After Brain Death: A Case Report and Review of the Literature. *J Intensive Care Med* 2016; 31:622-4.
18. Beckmann Y, Çiftçi Y, Incesu TK, Seçil Y, Akhan G. Spinal reflexes in brain death. *Acta Neurol Belg* 2014; 114:303-6.

19. Fitzgerald RD, Dechtyar I, Templ E, Fridrich P, Lackner FX. Cardiovascular and catecholamine response to surgery in brain-dead organ donors. *Anaesthesia* 1995; 50:388-92.
20. Fitzgerald RD, Hieber C, Schweitzer E, Luo A, Oczenski W, Lackner FX. Intraoperative catecholamine release in brain-dead organ donors is not suppressed by administration of fentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:952-6.
21. Elkins LJ. Inhalational anesthesia for organ procurement: potential indications for administering inhalational anesthesia in the brain-dead organ donor. *AANA J.* 2010; 78:293-9.
22. Casanova J, Garutti I, Simon C, et al. The effects of anesthetic preconditioning with sevoflurane in an experimental lung autotransplant model in pigs. *Anesth Analg.* 2011;113:742-8.
23. Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P. Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996; 348:1620-2.
24. Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015; 115:798.
25. Patel MS, Niemann CU, Sally MB, et al. The Impact of Hydroxyethyl Starch Use in Deceased Organ Donors on the Development of Delayed Graft Function in Kidney Transplant Recipients: A Propensity-Adjusted Analysis. *Am J Transplant* 2015; 15:2152-8.
26. Angel LF, Levine DJ, Restrepo MI, et al. Impact of a lung transplantation donor-management protocol on lung donation and recipient outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:710-6.
27. Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA, *et al.* Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25:2352-6.
28. Dale Ave AL, Gardiner D, Shaw DM. Cardio-pulmonary resuscitation of brain-dead organ donors: a literature review and suggestions for practice. *Transpl Int* 2016 ; 29:12-9.
29. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:2620-7.

## Chapitre 4

# ISCHÉMIE REPERFUSION EN TRANSPLANTATION

**Un moment inévitable dans le parcours de  
l'organe au cours du processus de  
transplantation**

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr HAUET Thierry	CHU La Milettrie - POITIERS	

## I. Introduction

La transplantation est un traitement de choix des pathologies responsables de dysfonction terminale rénale, hépatique, cardiaque ou pulmonaire. Victime de son succès, la transplantation souffre actuellement d'une carence de donneurs, responsable de l'utilisation de greffons de moindre qualité plus sensibles aux effets néfastes de la conservation *ex vivo*. Outre les lésions provoquées par les réactions immunitaires liées à l'allo-transplantation, la greffe impose une séquence d'ischémie reperfusion (IR) bien connue pour ses effets délétères au niveau cellulaire et tissulaire. L'ischémie, du grec ἴσχειν (qui arrête) et αἷμος (le sang), désigne un processus pathologique durant lequel l'apport de sang est interrompu, au sein d'un tissu ou d'un organe irrigué par une artère. Ce phénomène conduit à un arrêt de l'apport du gaz oxygène ou dioxygène (O<sub>2</sub>), de nutriments et à l'accumulation de résidus toxiques issus du métabolisme cellulaire. La lésion ultime induite par l'ischémie est la mort cellulaire dont l'ampleur dépend de la durée d'ischémie et du tissu concerné [1-3]. La reperfusion désigne le processus, le plus souvent thérapeutique, de restauration de la circulation sanguine au sein d'un tissu ou d'un organe. La levée de cette insuffisance circulatoire conduit au rétablissement brutal des apports en O<sub>2</sub>, qui peut se traduire par des lésions induites par l'ischémie. L'ischémie reperfusion (IR) est un phénomène associé à de nombreuses situations pathologiques telles que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire et cérébral ischémique (**Tableau 1**).

## II. Aspects particulier de la transplantation d'organes

En transplantation d'organe et rénale en particulier, tous les organes sont exposés aux lésions du syndrome d'ischémie/reperfusion (SIR) et l'IR est une séquence incontournable. La phase d'ischémie débute au cours du prélèvement dès l'instant où la vascularisation du greffon est interrompue chez le donneur. La reperfusion fait suite à la confection des anastomoses et au déclampage des vaisseaux chez le receveur. La durée pendant laquelle le greffon explanté est refroidi, placé dans une solution de conservation en statique ou sur une machine de perfusion définit le temps d'ischémie froide (IF). L'ischémie tiède est un autre paramètre important de l'IR en transplantation, définie par la durée de confection des anastomoses du greffon à température corporelle chez le receveur. Ce syndrome regroupe actuellement un ensemble de processus physiopathologiques responsable de lésions au niveau du greffon. Ces lésions sont liées à l'hypothermie *per se* et à l'hypoxie contemporaines de la conservation, mais également au réchauffement associé à la réoxygénation de l'organe au cours de la reperfusion.

### III. Aspects biochimiques des Mécanismes physiopathologiques de l'ischémie reperfusion

Classiquement, les greffons provenant de donneurs en état de mort cérébrale sont soumis à une période de conservation à 4°C dite ischémie froide en attendant d'être attribués à un receveur compatible, puis reperfusés au moment de la transplantation. Le syndrome d'IR en transplantation s'intègre dans un processus plus large incluant les lésions de l'organe associées à l'arrêt de la circulation sanguine, à la phase de réanimation du donneur, à la mort cérébrale, puis aux difficultés du prélèvement et aux conditions de conservation du greffon et de transplantation. Dans un premier temps, les mécanismes physiopathologiques liés à l'IR seront présentés et les particularités au rein et au foie seront mis en perspectives. Les moyens thérapeutiques seront ensuite abordés.

#### 1. Ischémie

L'ischémie est définie comme la cessation de l'apport sanguin au tissu ou à l'organe. Cette interruption du flux dans le réseau vasculaire induit un arrêt des apports en nutriments et une chute de la pression partielle en oxygène dans les territoires ischémiés, provoquant une altération du métabolisme cellulaire énergétique (**Figure 1**). En conséquence, la mitochondrie ne peut plus assurer la phosphorylation oxydative nécessaire à la production d'ATP. En réponse, la glycolyse en conditions anaérobiques assure une production résiduelle d'ATP insuffisante pour les besoins énergétiques de la cellule. Avec la persistance de l'hypoxie, le manque d'ATP mène à l'inhibition des transporteurs actifs comme la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, induisant une élévation de la concentration de sodium cytoplasmique ainsi qu'une baisse concomitante de celle du potassium ( $\text{K}^+$ ). Cette concentration sodique est responsable d'un œdème, d'une désorganisation cellulaire et de l'activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  en lien avec une augmentation de la concentration calcique. De plus, l'ischémie induit une diminution notable du pH intracellulaire par accumulation de protons provenant de l'inhibition des pompes ATPases et de l'hydrolyse de l'ATP [4]. Cette acidose favorise l'augmentation de la concentration sodique cellulaire par activation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . De façon parallèle, l'élévation de la concentration calcique active les systèmes enzymatiques  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendants participant à l'initiation d'un processus pro-inflammatoire via la synthèse de médiateurs lipidiques et à l'activation de protéases contribuant à la désorganisation du cytosquelette et à la mort cellulaire par apoptose.

Bien que le stress oxydant qui se définit par une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (EOR) soit couramment décrit lors de la réintroduction de l'oxygène, il est maintenant établi qu'il puisse prendre son origine au moment de l'ischémie [5]. La xanthine oxydase, activée notamment par l'élévation des concentrations calciques, est une enzyme responsable de la production d'anion superoxyde dans ces conditions.

Des réponses adaptatives à l'hypoxie se mettent en place lors de l'ischémie. Le mécanisme le plus connu est celui qui fait appel au facteur de transcription hétérodimérique HIF1 (Hypoxia Inducible Factor 1) dont l'activation est sensible à la pression partielle en oxygène des tissus et qui active l'expression de protéines impliquées dans l'érythropoïèse, l'angiogenèse ou l'adaptation du métabolisme [6]. Le Nuclear Factor  $\kappa\text{B}$  (NF $\kappa\text{B}$ ) est également un facteur de transcription stabilisé durant la période d'ischémie qui est à l'origine du développement du processus inflammatoire [7].

La première cible lésionnelle de l'ischémie est la cellule endothéliale qui va perdre sa fonction de barrière endothéliale et s'activer par l'expression de récepteurs et sélectines capables de favoriser le recrutement leucocytaire jouant un rôle majeur dans le développement des lésions lors de la reperfusion [8]. A terme, la prolongation de la durée d'ischémie est responsable de lésions et de désorganisations cellulaires irréversibles.

## 2. Reperfusion

La reperfusion est la restauration de l'apport sanguin au tissu ou à l'organe (**Figure 2**). L'un des effets les plus précoces de la reperfusion est le phénomène de « no reflow ». Il est lié à une mauvaise reperfusion prolongeant la période d'ischémie et est souvent associé à des troubles de l'hémostase comme une exacerbation de l'agrégation plaquettaire. Le déséquilibre de la balance entre les agents vasodilatateurs et vasoconstricteurs est responsable de la dysfonction microvasculaire majorant le phénomène de « no reflow » [4].

L'afflux brutal d'oxygène va entraîner une explosion du stress oxydant qui dépasse largement les capacités des systèmes antioxydants cellulaires déjà altérées par l'ischémie. Un des mécanismes responsables de cet état pro-oxydant est l'échappement des électrons au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale au cours de l'ischémie. Ces électrons vont s'échapper au moment de la reperfusion pour former des espèces oxygénées réactives (EOR). De façon simultanée, la production concomitante d'EOR et de monoxyde d'azote (NO) induit la production d'ion peroxynitrite ( $\text{ONOO}^\ominus$ ) connu pour ses propriétés cytotoxiques et limitant la disponibilité du NO connu pour ses propriétés vasodilatatrices [4, 5]. Les effets négatifs de la réintroduction de l'oxygène sont liés également à l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale responsable d'un gonflement des mitochondries, d'une inhibition complète de toutes les fonctions mitochondriales et de l'activation d'une voie de signalisation pro-apoptotique. Ainsi, l'IR active les voies de mort cellulaire comme l'apoptose, mais également la nécrose et l'autophagie [4].

## IV. Aspects inflammatoires au cours du syndrome d'ischémie reperfusion

La période de reperfusion est également caractérisée par une réponse immunitaire innée dans les premiers jours suivant la transplantation, suivie d'une réponse immunitaire alloréactive participant à l'entretien d'une réponse inflammatoire [5, 7]. Ainsi, dans la première semaine de reperfusion, l'immunité innée est responsable du recrutement des cellules monocytaires et des neutrophiles activés. Ce processus est favorisé par (i) le relargage de molécules immuno-réactives produites lors du stress cellulaire comme les « Damage Associated Molecular Patterns » (DAMPs), ligands des Toll-Like Receptors (TLRs), (ii) l'activation des cellules endothéliales et l'expression de molécules d'adhésion telles que ICAM1, P-Selectine..., (iii) la sécrétion de cytokines/chemokines. Ces différents processus font le lien avec le recrutement des lymphocytes T et la réponse immunitaire adaptative qui intervient environ une semaine après la transplantation et qui s'amplifie au regard de l'allogénicité du greffon [10].

De façon plus tardive, cette séquence d'IR est un des processus contribuant au développement des altérations tissulaires par formation d'un tissu cicatriciel appelé fibrose caractérisée par une synthèse accrue

de collagène dans le milieu interstitiel. Cette lésion est induite par un processus inflammatoire chronique mais également par l'activation de voies profibrosantes telles que celles médiées par le Transforming Growth Factor beta (TGF $\beta$ ) et le Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) [9, 11]. Ce processus est responsable d'une réduction des apports sanguins et d'une hypoxie concourant à la dysfonction chronique du greffon.

## **V. Systèmes de défense cellulaire au cours du syndrome d'ischémie reperfusion**

Les cellules, et en particulier les cellules endothéliales en contact direct avec l'O<sub>2</sub>, possèdent un arsenal antioxydant avec des effecteurs enzymatiques et non-enzymatiques, leur permettant de lutter contre de nombreuses agressions oxydantes. Ces systèmes antioxydants cellulaires comprennent des antioxydants non enzymatiques de faible poids moléculaire tels que la vitamine C, le glutathion, la vitamine E, et des antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase. D'autres enzymes peuvent agir indirectement comme antioxydants telle que l'hème-oxygénase 1 (HO-1) qui catalyse la dégradation de l'hème qui fait partie intégrante de systèmes enzymatiques pro-oxydants. HO-1 est le seul des trois isoformes sensibles aux variations d'O<sub>2</sub> tissulaire et est induit par le stress oxydatif ou certaines cytokines [12, 13]. Signalons également la voie NRF-2 (Nuclear factor erythroid-2-related factor 2) qui constitue un autre mécanisme de défense vis-à-vis du stress oxydant [14, 15]. A l'état basal, NRF-2 est séquestré dans le cytoplasme et est rapidement dégradé dans le protéasome. Lors d'un stress oxydant, NRF-2 est libéré, phosphorylé, transféré sous forme active dans le noyau puis se fixe sur la séquence promotrice ARE (pour « antioxydant responsive element »). Cette région ARE module l'expression de nombreux gènes intervenant dans la lutte contre le stress oxydant comme HO-1.

## **VI. Aspects en lien avec l'immunité innée et l'allo-reconnaissance**

### **1. Signal Danger et alarmines**

Les DAMPs (pour « Damage Associated Molecular Pattern ») sont des molécules endogènes d'origine intracellulaire ou des fragments de la matrice extracellulaire. Elles sont libérées après un stress cellulaire majeur et sont capables d'induire une inflammation dans un contexte stérile, ceci en agissant sur les récepteurs PRRs (pour « Pattern Recognition Receptors ») associés à l'immunité innée, et en particulier sur leurs récepteurs spécifiques TLRs (pour « Toll Like Receptor ») et RAGE (pour « Receptor for Advanced Glycation End-products ») [16, 17]. Ces récepteurs sont exprimés à la surface de cellules hématopoïétiques et parenchymateuses mais aussi de certaines cellules immunitaires. Ainsi, les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages et les cellules dendritiques (DC) expriment à leur surface des TLR.

La mise en jeu de DAMPs après agression tissulaire est un mécanisme général de défense qui n'est pas restreint à l'IR. Cependant, quel que soit l'événement initial induisant cette agression, les PRRs et les voies



de transduction engagés sont communs, comparables à ceux impliqués au cours d'un processus infectieux [18].

Le terme d'alarmine a quant à lui été proposé par Joost Oppenheim en 2006. Les alarmines partagent plusieurs propriétés: 1) libération passive mais rapide au cours de la mort cellulaire par nécrose (et non par apoptose), y compris par les cellules du système immunitaire; 2) recrutement et activation de cellules de l'immunité innée telles que les DC, permettant d'initier la réponse immune adaptative; 3) implication dans la restauration de l'intégrité tissulaire après une agression cellulaire majeure. Plusieurs alarmines ont été impliquées dans la genèse des lésions d'IR par leur capacité à induire l'inflammation stérile, par opposition à celle induite par les agents infectieux (cf. ci-après paragraphe sur l'Inflammation stérile). Parmi celles-ci, HMGB1 (pour « High Mobility Group Box-1 ») est l'une des mieux décrites. La molécule HMGB1 se caractérise par son expression ubiquitaire et élevée. Au sein du noyau, HMGB1 joue un rôle dans l'organisation de la chromatine et la régulation transcriptionnelle [19]. La sécrétion d'HMGB1 peut être passive après nécrose cellulaire mais également active en réponse à un stress cellulaire tel l'ischémie [20]. Dans les deux cas, libérée dans l'espace extracellulaire, HMGB1 se comporte comme une cytokine pro-inflammatoire [20, 21]. Le pléiotropisme d'action de l'alarmine HMGB1 est expliqué par sa capacité d'interaction avec de nombreux récepteurs. Citons les RAGE, et les récepteurs TLRs 2, 4 et 9. Ils sont exprimés, à des niveaux très variables, à la surface de nombreuses cellules somatiques et endothéliales. La transduction du signal implique la voie des MAP kinases et conduit à l'activation de NF- $\kappa$ B et à la synthèse de cytokines inflammatoires, via la voie MyD88. De manière intéressante, HMGB1 peut également se lier à des molécules partenaires, telle que la cytokine IL-1 $\beta$ , avec pour effet une amplification de la réponse inflammatoire [22].

## 2. Inflammation stérile

Chez la souris, dans les heures qui suivent l'IR, l'interstitium rénal est le siège d'un infiltrat inflammatoire. Cet infiltrat n'est pas monomorphe et la nature des cellules qui le composent varie au cours du temps. Les premières cellules activées et/ou recrutées en réponse à l'IR rénale appartiennent à l'immunité innée; elles comprennent les DC, les monocytes/macrophages, les PNN, les cellules NK (pour « Natural Killer ») et les cellules iNKT (pour « invariant Natural Killer T »). Parmi les leucocytes résidents, les DC sont les plus représentées [23]. L'activation des DC permet le recrutement précoce des PNN par leur interaction avec les molécules d'adhésion exprimées à la surface de l'endothélium activé. L'activation des PNN induit leur propre production des cytokines pro-inflammatoires IL-17 et IFN- $\gamma$  ceci de manière dépendante des cellules iNKT [24].

Toujours chez la souris, les monocytes/macrophages sont recrutés dans les minutes qui suivent l'IR et jouent un rôle déterminant dans l'infiltration rénale. Deux phénotypes caractérisent les monocytes circulants. Présents dans le rein dès la première heure de reperfusion, pour atteindre un pic à 24 heures et persister jusqu'à 7 jours après IR, les monocytes ainsi recrutés se différencient en macrophages activés de type M1. En la présence de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-10), ils peuvent se différencier ultérieurement en macrophages M2, lesquels sont impliqués dans la phase de réparation tissulaire. Quant aux cellules NK, elles participent à l'infiltration précoce du rein dès les 3-4ème heures après la reperfusion avec une décroissance ensuite rapide à 24 heures [25, 26]. Notons qu'in vitro, les cellules tubulaires apoptotiques sont ciblées par les cellules NK activées.

Les cellules de l'immunité adaptative sont elles aussi impliquées dans l'inflammation stérile. Ainsi, les lymphocytes T CD4+ et CD8+ sont présents dans les lésions précoces d'IR rénale et persistent jusqu'à 6

semaines. Les lymphocytes T CD4+, et plus précisément les cellules iNKT, jouent un rôle prépondérant dans la genèse des lésions précoces et tardives de l'IR rénale [27- 29]. A l'inverse, d'autres types cellulaires tels que les lymphocytes T régulateurs (Treg) recrutés après IR, pourraient limiter le processus inflammatoire par leur production d'IL-10 [30]. Quant aux lymphocytes B, ils contribueraient à la pathogénie de l'infiltrat, bien que certaines sous-populations B exerceraient des fonctions protectrices [31, 32].

Il a été montré que le prolongement de la durée d'ischémie accroît l'immunogénicité du greffon [33,34]. En effet, les lésions d'IR, comme le relargage des DAMP et l'activation endothéliale, favorisent le recrutement et l'activation des monocytes et des cellules dendritiques, ainsi que l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) [35]. Ces phénomènes accentuent le processus de reconnaissance allogénique caractérisé par : 1. Le contact des cellules du greffon avec celles du receveur via la migration des CPA – cellules dendritiques ou macrophages – vers les organes lymphoïdes secondaires, ou 2. Les CPA du receveur qui captent les alloantigènes du transplant et les présentent aux lymphocytes T médiateurs d'une réaction immunitaire adaptative [1, 33]. Ainsi, l'IR constitue un obstacle à l'immunotolérance du greffon via les ligands endogènes libérés par les tissus qui vont activer les TLR et la réponse immunitaire innée [33]. Cette activation des voies des TLR inhiberait la fonction des cellules lymphocytaires régulatrices (Treg) [36]. Dans le contexte de la transplantation, limiter les effets de la conservation constitue un objectif primordial pour limiter le risque de rejet aigu et améliorer la survie du greffon [36].

## **VII. Les différents types de donneurs d'organes et conséquences de l'ischémie reperfusion sur le devenir du greffon**

On distingue différents types de donneurs en fonction du maintien de l'activité cérébrale et de l'état hémodynamique du donneur. Les donneurs vivants ne représentent que 16 % des 3232 greffes rénales réalisées en France en 2014 [37]. Les donneurs décédés en mort encéphalique représentent quant à eux 82 % des greffes rénales [37]. On différencie les donneurs à « critères standard », c'est-à-dire âgés de moins de 55 ans, sans facteur de comorbidité associé, ainsi que les donneurs dits à « critères élargis ». Ces derniers se définissent comme des patients âgés de plus de 55 ans et/ou porteurs de comorbidités cardiovasculaires. Ils représentent 51 % des donneurs décédés en mort encéphalique. Dans cette catégorie, les donneurs décédés après arrêt cardiaque persistant représentent environ 3 % des greffes rénales.

L'évolution sous la pression du manque d'organes s'est faite vers les donneurs décédés après arrêt circulatoire. Ces donneurs sont issus soit de donneurs contrôlés (catégorie 3) ou non contrôlés (catégorie 1 ou 2). La principale caractéristique est la survenue d'une ischémie chaude. Les systèmes enzymatiques restent fonctionnels alors que la cellule est en hypoxie. Il en résulte une progression extrêmement rapide des lésions. Cela explique la nécessité absolue de respecter de manière obsessionnelle les impératifs de temps du protocole national avant perfusion des organes, toute prolongation même minime de la phase d'ischémie chaude pouvant entraîner une non-fonction primaire du greffon. Cette absolue nécessité de rapidité dans la prise en charge des donneurs, si elle rend le prélèvement de DDAC difficile à organiser, présente peut-être l'avantage d'éviter ou de limiter les lésions secondaires à la mort encéphalique elle-

même. Elles ont été bien étudiées expérimentalement sur des modèles animaux [38, 39] ou sur des greffons humains [40].

On sait ainsi que la mort encéphalique entraîne des modifications hormonales avec une diminution de l'ADH (hormone antidiurétique), de l'ACTH (adreno corticotropique hormone), des hormones thyroïdiennes et de la TSH (thyroïd stimulating hormone). Ces anomalies s'associent à une instabilité hémodynamique, à une production de catécholamines et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires associées à la fonction des macrophages (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ), de cytokines de type TH1 (IL-2, IFN $\gamma$ ) mais pas TH2 (IL-4). Ces cytokines vont provoquer au niveau des organes une augmentation de l'expression de molécules d'adhésion, des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, notamment de classe II, ainsi qu'une augmentation de l'infiltration des organes par les cellules médiatrices de l'inflammation. L'intensité de ces phénomènes est proportionnelle à la durée de la mort encéphalique [40]. Ils surviennent probablement chez les DDAC comme chez les donneurs décédés par mort encéphalique, mais la rapidité d'explantation des organes chez les premiers laisse supposer que les conséquences en périphérie de la mort encéphalique n'ont pas eu le temps de s'installer. Cette hypothèse nécessitera d'être démontrée expérimentalement.

## VIII. Facteurs influençant la qualité des organes destinés à la greffe

### 1. Caractéristiques du donneur et impact de la réanimation

Au-delà de l'âge du donneur qui constitue la variable la plus importante dans le pronostic à court et long termes du greffon rénal, la présence de facteurs de comorbidités, notamment cardiovasculaires, chez le donneur représente un élément péjoratif pouvant compromettre la réussite de la transplantation dès la phase de réanimation du donneur. En effet, l'âge avancé du donneur et la présence de facteurs de comorbidité vont rendre plus difficile la réanimation du donneur après son passage en mort encéphalique et ainsi contribuer à compromettre la survie du greffon [41]. L'influence de ce paramètre est particulièrement mise en avant par la survie optimale des greffons issus des donneurs vivants et souligne la nécessité de prises en charge adaptées des différents types de donneurs :

- dans le cas du donneur vivant, le donneur est généralement jeune, en bonne santé et ne présente aucune comorbidité. Sa prise en charge repose essentiellement sur une anesthésie générale classique associant hypnotique, morphinique curare et halogénés. Durant cette anesthésie, la volémie est maintenue optimale afin de favoriser la reprise de fonction du greffon ;

- dans le cas du donneur en mort encéphalique à « critères standard », la prise en charge en réanimation doit essentiellement s'attacher au maintien d'un état circulatoire correct en s'assurant d'une volémie optimale guidée par les indicateurs de remplissage. Une attention particulière doit être portée sur la fonction cardiaque, assez fréquemment altérée chez les sujets jeunes, notamment en cas de passage très rapide en état de mort encéphalique [42, 43]. Cette dysfonction, souvent bi-ventriculaire, assimilée à une cardiopathie de stress, peut compromettre le prélèvement cardiaque, mais également l'ensemble des autres prélèvements. Le traitement repose essentiellement sur la diminution des catécholamines et l'administration de faibles doses d'hormones thyroïdiennes [44, 45];

- dans le cas des donneurs en mort encéphalique à « critères élargis », l'âge et la présence de facteurs de comorbidités vasculaires justifient une prise en charge particulière de réanimation assurant un maintien optimal de l'état cardio-circulatoire, fixant des objectifs précis de volémie et des valeurs de pression artérielle moyenne supérieures à celles nécessaires chez les donneurs standards (PAM entre 75 et 85 mm Hg) [45]. Les doses de noradrénaline doivent ainsi être limitées par l'administration d'hydrocortisone et de faibles doses de dopamine peuvent être administrées dans l'objectif d'amélioration de la reprise de fonction primaire des greffons rénaux [46].

## **2. La période d'ischémie : phase de préservation des organes post-explantation**

Cette période de préservation des organes constitue une phase particulièrement importante d'un point de vue physiopathologique, exposant le greffon à des lésions ischémiques ayant un impact fort sur le devenir du greffon à court et moyen termes, en lien avec la récupération de la fonction rénale et la régénération de l'organe.

Si cette phase a une durée limitée dans la situation de la greffe rénale à partir d'un donneur vivant (ne dépassant pas quelques heures), elle constitue l'un des éléments cruciaux à prendre en compte lors de la proposition de greffons de donneurs décédés à la transplantation. En effet, les greffons rénaux issus de donneurs âgés ou présentant des comorbidités cardiovasculaires supportent mal cette phase d'ischémie froide qui majore leurs lésions inflammatoires et les troubles de l'hémostase lors du passage en mort encéphalique. Dans le cadre des donneurs décédés après arrêt cardiaque, la phase d'ischémie froide suit la période d'ischémie à température corporelle dite « chaude » chez le donneur, qui correspond à la phase d'asystolie ou d'état hémodynamique précaire. Ainsi, quel que soit le type de donneur, la durée de cette phase d'ischémie froide doit toujours être réduite au minimum car il est établi que les risques de reprise différée de fonction et de non-fonction primaire des greffons sont proportionnels à la durée d'ischémie froide [47-49]. Cette conservation du greffon doit s'effectuer dans un récipient adapté, isotherme, permettant de maintenir une température < 5 °C. Différentes solutions de préservation sont actuellement disponibles sur le marché.

Dans des situations de donneurs marginaux tels que les donneurs décédés après arrêt cardiaque, la mise en place d'une conservation in situ du greffon rénal a été développée pour permettre un rinçage rapide et un refroidissement (sonde de Gillot). Ce procédé a été optimisé en vue d'assurer une continuité de la perfusion semi-physiologique à température corporelle de la région abdominale. Ceci est désigné par le terme : circulation régionale normothermique, qui permet une oxygénation dynamique avec du sang autologue. Cette technique a été dans un premier temps réservée aux greffons hépatiques dans des modèles animaux, et est maintenant utilisée en clinique humaine pour les greffons humains provenant de donneurs décédés après arrêt cardiaque. En effet, une perfusion des greffons rénaux in vivo de manière normothermique permet de limiter l'extension des lésions d'ischémie et de les conditionner pour leur conservation hypothermique ultérieure. Les premières études ont montré une réduction des non-fonctions primaires et des reprises différées de fonction pour les greffons rénaux conditionnés par cette technique en la comparant au rinçage à froid in situ [47,50].

## **3. Ischémie froide statique ou dynamique des greffons rénaux**

La préservation des organes est incontournable afin de fournir le temps nécessaire pour associer le greffon à un receveur compatible. Dans la majorité des cas, la préservation des greffons se fait de manière statique.

En effet, après lavage de l'organe avec la solution de conservation, l'organe est placé dans un bain en condition hypothermique pendant toute la durée de la conservation. Cette condition a l'avantage d'être facile à mettre en place et reproductible quels que soient les centres. La perfusion de l'organe par machine au cours de sa conservation apporterait des bénéfices notables à la différence de la conservation statique en termes de dysfonctions du greffon [51]. Cette modalité de conservation est une obligation dans le protocole national français pour les greffons issus de donneurs décédés après arrêt cardiaque, mais n'est pas consensuelle pour les greffons à « critères élargis ». Il est à noter que cette « perfusion machine » hypothermique devient une alternative de plus en plus utilisée dans les conditions de donneurs à « critères élargis ». Son impact sur la diminution des reprises retardées de fonction chez des donneurs décédés après arrêt cardiaque, mais également sur la survie des greffons, la réduction des non-fonctions primaires et la baisse moins nette de la reprise retardée de fonction chez les donneurs en état de mort encéphalique, suggère la supériorité de cette technique [51, 52].

Pour ce qui est de la perfusion des organes avec les machines, plusieurs points sont à mettre en avant : On dispose désormais de preuves formelles cliniques de "l'effet machine". Mais à quoi est-il dû ? Les mécanismes d'action sont probablement multifactoriels : effets intrinsèques d'une part, effet de sélection des greffons d'autre part, et il faut revenir aux travaux expérimentaux pour les analyser [53-63].

On peut retenir les hypothèses suivantes :

- Pendant la phase de préservation :
  - *fonction de lavage : élimination des déchets toxiques*
  - *apport d'oxygène permettant d'assurer le métabolisme résiduel*
  - *maintien de l'intégrité et de la fonction des cellules endothéliales*
  - *modification de l'expression de certaines molécules de surface*
  
- Après revascularisation de l'organe :
  - *diminution de l'infiltration cellulaire du greffon*
  - *diminution de la fibrose*
  - *diminution de la transition épithéliomésenchymateuse*

Des travaux plus récents ont également permis d'établir un peu plus clairement l'impact de la machine de perfusion (MP) dans un modèle de grands animaux sur la voie de signalisation du NO, confirmant l'intérêt de la MP en particulier pour les donneurs marginaux [64].

Cependant, les machines de perfusion soulèvent encore de nombreuses questions, dont trois paraissent particulièrement importantes. Les machines ont-elles la capacité d'identifier des greffons dont les profils de perfusion sont péjoratifs et peuvent-elles être utilisées comme outil de sélection ? La réponse n'est pas simple dans la mesure où aucune étude de niveau de preuve suffisant n'a été publiée sur le sujet. On retrouve dans la littérature des publications faisant état de travaux rétrospectifs ou prospectifs qui ont intéressé soit les paramètres de perfusion (essentiellement débit intra-rénal et index de résistance – IR), soit des dosages biologiques qui pourraient être utilisés comme marqueurs prédictifs de la reprise de la fonction rénale.

Concernant les paramètres de perfusion, les publications concernent essentiellement l'utilisation de la RM3<sup>®</sup> et font plutôt ressortir deux paramètres possiblement prédictifs de reprise de fonction : l'IR d'une part, et le débit de perfusion du rein ramené au poids de l'organe perfusé d'autre part. Il semble, en effet, qu'un IR supérieur à 0,4 en fin de perfusion soit un facteur de risque de mauvaise reprise de la fonction rénale, de

même qu'un débit de perfusion intrarénal inférieur à 40 ml/mn/100 g de rein (pesé avant la mise en marche de la machine de perfusion) [47] pour une pression de perfusion maximale de 40 à 50 mmHg. Même si le niveau de preuve de ces publications doit être considéré comme faible, les utilisateurs de la RM3<sup>®</sup> respectent habituellement la valeur seuil de l'IR de 0,4, et ceux qui ont transplanté des reins issus de DDAC présentant un IR plus élevé ont souvent fait la désagréable expérience d'une fonction rénale médiocre. Selon les équipes, les meilleurs résultats sont obtenus avec des IR supérieurs à 0,35 et se dégradent significativement lorsque l'IR dépasse 0,4, ce qui confirme les données de la littérature. Pour la machine LifePort<sup>®</sup>, seule l'équipe de Newcastle publie régulièrement sur ce sujet et semble utiliser le débit de perfusion rénale associé au dosage biologique de l'alpha-GST pour décider si les greffons doivent être exclus ou transplantés en mono- ou en bigreffe. Rappelons qu'il n'est pas possible de transposer l'arbre décisionnel établi avec la RM3<sup>®</sup> à la LifePort<sup>®</sup>, puisque le mode de calcul des IR et le type de perfusion sont différents et qu'en pratique, un index à 0,4 n'a pas la même signification sur la RM3<sup>®</sup> et sur la LifePort<sup>®</sup>. En effet, si la valeur consigne de pression maximale de perfusion est la même dans les deux cas (de l'ordre de 40 mmHg), il en résulte une pression moyenne plus élevée (et un débit plus élevé) sur la Life-Port<sup>®</sup>, la pression minimale étant plus grande que sur la RM3<sup>®</sup>. Cela a pu poser un problème dans l'évaluation des greffons perfusés par la LifePort<sup>®</sup>, puisqu'il n'existe, à notre connaissance, aucune publication établissant un seuil d'IR au-delà duquel les greffons ne doivent pas être utilisés, ce qui impose en amont une sélection draconienne des donneurs sur les données cliniques, en particulier pour les DDAC Maastricht I et II. La mise en commun des résultats obtenus par les utilisateurs de la LifePort<sup>®</sup> devrait cependant permettre de déterminer assez rapidement si des seuils d'IR ou de débit intrarénal peuvent être définis pour isoler des groupes de greffons à risque. Les paramètres biologiques utilisés pour l'évaluation des greffons posent le même problème que les paramètres de perfusion et ne sont pas formellement validés. Le marqueur le plus connu est probablement l'alpha-GST, dont le taux augmente avec les lésions tubulaires (tubule proximal). De nombreuses équipes l'utilisent du fait de sa bonne sensibilité, mais sa spécificité paraît très insuffisante pour en faire un marqueur biologique fiable [47]. D'autres marqueurs biologiques sont également rapportés dans la littérature : lactate déshydrogénase (LDH), calcium ionisé, lactates, pH, malonyldialdéhyde (MDA), mais rien ne permet à ce jour de recommander leur utilisation en dehors de protocoles d'évaluation. Il n'est pas impossible que l'on parvienne un jour à définir un critère composite associant des paramètres de perfusion et des paramètres biochimiques.

Quel est le rôle de la pulsativité de la perfusion ? Les avantages d'une perfusion à débit continu ou pulsé ne sont pas vraiment établis actuellement. On rejoint là le problème de la perfusion d'un organe après une phase d'ischémie, où l'un des problèmes rencontrés est la présence de microthrombus qu'il faut pouvoir éliminer. À cet égard, une perfusion pulsée pourrait avoir un avantage en favorisant le lavage des zones mortes : un écoulement continu a en effet tendance à se distribuer de manière asymétrique après deux niveaux de bifurcation vasculaire, alors qu'un écoulement pulsé à front plat se distribue de manière plus homogène dans le lit vasculaire. Mais cet avantage théorique n'a reçu jusqu'à présent aucune confirmation expérimentale ni clinique pour la préservation. Des études comparatives avec des modèles expérimentaux de grands animaux n'ont permis d'obtenir des différences frappantes [47].

Quelle température de conservation choisir pendant la perfusion ? La température optimale de conservation pendant l'ischémie-reperfusion reste à déterminer. Si la baisse de température aux alentours de 4 °C (souvent plus proche de 10 °C en pratique) semble difficilement contournable en conservation statique, il semble que des températures plus élevées (jusqu'à 35 °C) pourraient être plus intéressantes lors de la perfusion continue, notamment pour permettre une récupération fonctionnelle au moins partielle des

organes ayant subi une phase plus longue d'ischémie chaude, ce qui suppose que les systèmes enzymatiques nécessaires soient opérationnels.

## **IX. Evolution de la prise en charge et des concepts dans la conservation**

Plusieurs concepts sont en pleine évolution et en cours d'évaluation. La notion de conditionnement est à envisager avec l'administration d'une molécule délivrée avant la phase d'IR (pré-conditionnement) ou après (post-conditionnement), peut s'avérer bénéfique pour limiter les lésions rénales d'IR. On parle de conditionnement pharmacologique. Le conditionnement ischémique repose quant à lui sur de brefs cycles d'IR contrôlés qui entraînent la libération, par l'organe en condition de stress, de substances endogènes, comme l'adénosine, des bradykinines et des opiacés endogènes, qui vont être à l'origine des phénomènes de post/pré-conditionnement, conférant à l'organe une protection contre des ischémies ultérieures plus sévères. En se fixant sur leurs récepteurs spécifiques, ces molécules endogènes vont stimuler des cascades de signalisation impliquées dans la survie cellulaire [65].

Quelles que soient les modalités du conditionnement (pré ou post), la modélisation animale permet d'étudier les mécanismes d'action et d'évaluer les bénéfices de ces stratégies.

### **1. Pré-conditionnement**

De nombreuses molécules, agissant sur différentes voies, ont montré un intérêt chez l'animal dans le cadre d'un pré-conditionnement pharmacologique. Ainsi le ciblage du signal danger par un anticorps anti-HMGB1 chez le porc [66], de la coagulation par l'inhibition du facteur Xa [67] ou encore de la vasomotricité par un antagoniste du récepteur aux minéralocorticoïdes [68] ont montré un effet protecteur.

Le pré-conditionnement ischémique a lui aussi montré des effets protecteurs sur le rein en améliorant la reprise de fonction rénale et en atténuant les lésions d'IR. Dans une méta-analyse de 58 études, l'efficacité du pré-conditionnement était indépendante du site, qu'il soit local, à distance ou en combinant les deux. La meilleure protection était obtenue quand la procédure était appliquée 24 heures avant l'ischémie. Cette étude montrait également les limites des modèles précliniques avec des différences notables dans l'efficacité du pré-conditionnement ischémique selon les espèces animales et les protocoles utilisés [69].

Cependant, qu'il s'agisse de pré-conditionnement pharmacologique ou ischémique, ces stratégies sont principalement évaluées en prévention de l'insuffisance rénale aiguë ischémique, en dehors du contexte d'allo-transplantation. Aussi n'ont-elles pas encore de place bien définie en transplantation rénale chez l'homme.

### **2. Post-conditionnement**

Le NO ainsi que les EROs produites par les mitochondries, lesquels s'accumulent dans la cellule durant la séquence d'IR, joueraient également un rôle central dans d'initiation du pré comme du post conditionnement (ischémique et pharmacologique) [70]. Ils inhiberaient l'ouverture du MPT, empêchant ainsi la libération de facteurs pro-apoptotiques lors de la reperfusion [71].

### **3. Conditionnement à distance**

Le conditionnement à distance, décrit en 1993 chez le chien dans un modèle d'IR cardiaque [72], implique la libération systémique de facteurs participant à la protection d'autres organes à distance, y compris le cœur et le rein. L'ensemble des mécanismes impliqués dans cet effet protecteur à distance n'est pas totalement élucidé. Récemment, il a été suggéré que le pré-conditionnement ischémique à distance par l'ischémie de courte durée, au niveau du muscle squelettique, crée un environnement hypoxique responsable de l'augmentation des taux de HIF-1 $\alpha$  conférant une protection dans un modèle d'IR cardiaque [73, 74].

### **4. La perfusion dynamique oxygénée**

Les récents développements technologiques sur la conservation dynamique des greffons ont permis l'arrivée sur le marché de machines pouvant oxygéner le perfusé en continu pendant la conservation de l'organe. C'est notamment le cas des machines Kidney Assist<sup>TM</sup> (Organ Assist, Pays-Bas) et Waves<sup>TM</sup> (IGL Group, France) pour le rein. Bien que le rôle exact de l'oxygène pendant la perfusion hypothermique reste à définir, une étude préclinique a montré que l'ajout d'oxygène pendant la perfusion permet une amélioration des performances de la transplantation, notamment en termes d'amélioration de la reprise de fonction ainsi qu'une réduction des processus lésionnels à plus long terme comme la fibrose interstitielle [75].

### **5. Les solutions de conservation et intrants**

Les solutions de conservation appliquées à la préservation des greffons sont de plusieurs natures, en relation avec la perfusion de l'organe (dynamique ou statique) et de leur composition ionique, qui peut être intracellulaire, extracellulaire ou intermédiaire. Il est important de noter que la nature de ces solutions peut influencer le devenir du greffon. Ceci a été montré au sein de notre laboratoire, dans un modèle de transplantation rénale chez le porc [76]. La composition de ces solutions est différente selon le fournisseur concerné, mais contient pratiquement de façon standard un imperméant et/ou des colloïdes comme l'HydroxyEthyl Starch (HES) ou le polyéthylène glycol (PEG). L'unité U1082 a montré le rôle bénéfique du PEG dans la conservation des greffons rénaux [77]. Son mécanisme d'action serait en partie lié à l'immuno-camouflage qu'il est susceptible de réaliser au niveau de l'endothélium et donc de limiter la formation de la synapse immunologique et le processus de reconnaissance de l'hôte vers le greffon.

L'organite le plus affecté par la séquence d'ischémie-reperfusion est la mitochondrie. Nos résultats expérimentaux dans un modèle de transplantation rénale ont permis de mettre en évidence le rôle bénéfique de la trimétazidine dans la protection du greffon rénal, et suggèrent qu'un additif pharmacologique dans la solution de perfusion d'organe peut améliorer la conservation du greffon [78]. Nos travaux ont également mis en évidence le rôle bénéfique d'une hémoglobine de ver marin, démontrant une protection de l'organe lors de la conservation statique [79]. Ces propriétés antioxydantes pourraient également contribuer à son rôle protecteur.

Nous avons également étudié l'intérêt des molécules anticoagulantes comme intrant des solutions de conservation. Dans des modèles porcins d'ischémie sévère, où le rein subit une lésion d'ischémie chaude avant le prélèvement, l'utilisation de ces molécules (inhibiteurs de facteurs IIa ou Xa) a permis de sauvegarder la qualité des organes ainsi qu'une amélioration des complications post-transplantation [67, 80].



De plus, nos travaux récents ont mis en évidence le rôle de la thérapie cellulaire sur la dysfonction chronique du greffon ou sur l'immunos tolérance. En effet, des cellules souches mésenchymateuses issues du liquide amniotique permettent de récupérer très rapidement une fonction rénale basale en limitant les lésions de nécrose et de fibrose à plus long terme [81]. L'utilisation de la thérapie cellulaire pour faciliter la réparation tissulaire post-IR est une stratégie séduisante [81]. La perfusion de cellules souches mésenchymateuses allogéniques post-greffe pourrait faire l'objet de futures études cliniques chez l'homme. Un effet envisageable pourrait être aussi celui d'une tolérance augmentée et la thérapie cellulaire permet d'envisager des avancées vers la technologie des organoïdes, de la re-cellularisation des organes et probablement du bioprinting.

## **6. Autres perspectives**

### **→ Lien avec le système nerveux végétatif**

Les liens entre la souffrance rénale ischémique et l'activation du système nerveux sympathique sont établis. En transplantation, la dénervation du greffon rénal limite l'implication du système nerveux végétatif. Cependant, des travaux récents chez la souris montrent que la stimulation nerveuse par ultrasons de la rate agit sur des lymphocytes spléniques T CD4+ et les macrophages. Ces cellules stimulées libèrent de l'acétylcholine, avec un effet anti-inflammatoire, permettant d'atténuer les lésions rénales d'IR [82, 83].

### **→ Lien avec le microbiote intestinal**

Le rôle du microbiote digestif dans la physiopathologie de nombreux phénomènes biologiques est de mieux en mieux connu [84]. Récemment, l'impact favorable des acides gras à chaînes courtes, produits de fermentation du microbiote intestinal, a été démontré dans un modèle murin d'IR bilatérale chez la souris. De plus, un traitement préalable par l'acétate, le propionate ou le butyrate était capable de limiter les lésions rénales dans ce modèle. Un effet similaire a également été observé après traitement des souris avec des bactéries productrices d'acétate. Cette protection était associée à de faibles niveaux d'inflammation locale et systémique, une réduction du stress cellulaire oxydatif et de l'apoptose [85, 86].

## **X. Autres concepts pour l'évaluation des organes et une prise en charge personnalisée**

### **1. Intérêt des biomarqueurs dans le contexte du changement démographique des donneurs**

L'extension à des donneurs dont les organes présentent des niveaux importants de lésions dues à l'arrêt du flux sanguin à température corporelle, à un état hémodynamique précaire ou à des facteurs de comorbidités associés, impose d'améliorer les chances de succès de la greffe par diverses stratégies thérapeutiques, mais surtout de connaître la qualité des greffons. L'utilisation de biomarqueurs pourrait alors constituer un élément central pour aider les cliniciens à faire leur choix afin de déterminer les greffons à risque. À l'heure actuelle, il n'existe pas de réels biomarqueurs pronostiques non invasifs en transplantation rénale validés

dans le contexte de protocoles prospectifs. Cet axe prioritaire de recherche a été initialement mis en avant lors de l'expertise collective Inserm en transplantation d'organes en 2009. Différents moments peuvent être envisagés pour cette évaluation des organes dès la réanimation du donneur jusqu'à leur conservation et leur reperfusion. L'enjeu est de trouver des marqueurs qui, avant la transplantation, pourraient être révélateurs de la survenue de dysfonctions du greffon après la transplantation. La mise en lumière de nouvelles pistes physiopathologiques pourrait servir à développer des biomarqueurs d'atteinte précoce permettant des modifications thérapeutiques en temps utile comme pour l'adaptation de l'immunosuppression ou des conditions de préservation. Concernant le rejet chronique, le développement et la validation de biomarqueurs de fibrose ou de fibrogenèse, voire de néphrotoxicité en lien avec le traitement immunosuppresseur, permettraient d'affiner la spécificité de ce type de rejet [87].

L'une des possibilités cliniques non invasives, à moindre coût, est d'associer la préservation des organes à une perfusion dynamique qui présente l'avantage d'évaluer en continue les résistances à la perfusion du greffon et donc de statuer sur la qualité du greffon avant la greffe. Bien que la fiabilité de ce paramètre reste limitée et trop sujet à erreur diagnostique, il existe une corrélation indiscutable entre ce paramètre et la qualité du greffon, mais le seuil décisionnel est actuellement inconnu. Néanmoins, l'avantage de cette perfusion intravasculaire dynamique permet de recueillir à temps voulu de la solution de perfusion et d'étudier des paramètres discriminants ou des profils métaboliques. Dans ce dernier cas, la résonance magnétique nucléaire semble avoir un avenir prometteur. Il a été montré au sein de notre laboratoire qu'une évaluation des profils métaboliques de la solution de perfusion permet de statuer sur la fonction du greffon après greffe, et cela dans un modèle porcin avec des structures anatomiques et vasculaires rénales proches de l'homme [88]. À notre avis et sur la base de notre expérience sur des modèles pré-cliniques porcins de greffe rénale, cette approche devrait devenir indispensable dans le cas de donneurs à « critères élargis » afin de minimiser les risques de dysfonctions et de ne pas écarter des greffons qui sembleraient à première vue non optimaux. Dernièrement, nos travaux ont montré que l'intensité de l'ischémie, notamment la durée d'ischémie froide, régule l'activation de certains signaux intracellulaires de la voie du stress du réticulum jouant un rôle déterminant dans le devenir de la cellule. Une investigation de tels marqueurs, notamment par technique de transcriptomique, pourrait permettre une évaluation de la qualité des greffons en termes d'atteinte lésionnelle. La modélisation prédictive de la fonction du greffon avec une intégration des principaux facteurs de risque de dégradation fonctionnelle/perte du greffon (facteurs individuels du donneur ou du receveur, facteurs liés à la procédure de greffe, facteurs immuns) permettrait d'aboutir, à terme, à une personnalisation du traitement et du suivi des organes.

## **2. Vers une personnalisation de la prise en charge des greffons**

L'absence de recommandation unanime entre les centres transplantateurs au niveau de la prise en charge des greffons issus de donneurs à critères étendus est souvent un frein à leur utilisation. Notre laboratoire a l'avantage d'utiliser un modèle préclinique porcin pouvant prédire la survie ou la fonction du greffon rénal dans des conditions de donneurs à critères étendus. Nos résultats expérimentaux nous ont permis de proposer un arbre décisionnel qu'il sera nécessaire d'évaluer en clinique à large échelle (**Figure 5**).

Cet arbre décisionnel pourra être basé sur l'estimation de la qualité de l'organe. Cette dernière pourra être estimée par des facteurs discriminants chez le donneur comme l'âge, ses antécédents cardiovasculaires, la qualité de la réanimation du donneur et également par l'utilisation de marqueurs (paramètre de perfusion, histologie...). Ces biomarqueurs, dont la valeur devra être consolidée par des études cliniques ou pré-

cliniques, seront déterminés dans le sang ou l'urine du donneur, ou au niveau de la solution de préservation lors de la conservation dynamique. La détermination de la qualité des organes permettra d'optimiser la prise en charge des greffons ainsi que les méthodes de conservation adaptées à chaque greffon.

On distinguera alors :

- les greffons de bonne qualité ou greffons provenant de donneurs vivants, qui pourront être conservés de manière usuelle en statique et en hypothermie ;
- les greffons provenant de donneurs en mort encéphalique à critères standards ou étendus, ou de donneurs décédés après arrêt cardiaque qui seront conservés par une technique qui sera dépendante de leur qualité :
  - greffons de bonne qualité : la conservation statique et hypothermique pourra être utilisée, la perfusion dynamique pourra être proposée,
  - greffons de qualité moyenne : la perfusion machine ou l'ajout d'additifs pharmacologiques devrait être préconisé sur la base de résultats expérimentaux ou cliniques,
  - greffons de pauvre qualité : la perfusion dynamique sera imposée ainsi que l'ajout d'additif,
  - greffons de mauvaise qualité : ils devront être rejetés, en regard des marqueurs de qualité ou des biomarqueurs préalablement établis.

## Conclusion

**À QUOI RESSEMBLERA LA PRÉSERVATION D'ORGANES DE DEMAIN ?** Devant l'extension du nombre de donneurs à critères étendus, l'évaluation des greffons doit devenir une priorité afin d'écartier les greffons à risque, d'optimiser la cohorte des donneurs, et de réduire le nombre de patients sur les listes d'attente. Les progrès réalisés au cours des dernières années ouvrent de nouvelles perspectives. Il est probable que la préservation dynamique va connaître un essor important avec la généralisation des machines. La préservation "passive" pourrait faire place à la préservation "dynamique", avec des possibilités d'intervention pharmacologique sur le greffon ex vivo (ajout d'intrants), comme les transporteurs d'oxygène avec les solutés pharmacologiques et/ou l'hémoglobine de ver marin et le "reconditionnement" des greffons en normothermie permettant d'activer des voies métaboliques physiologiques de lutte contre les lésions d'ischémie-reperfusion. Si ces concepts se développent, il faudra sûrement créer des laboratoires de perfusion hautement spécialisés, qui devront être mutualisés pour pouvoir bénéficier de l'expertise et des moyens nécessaires. Cela pourra passer par l'évaluation de la qualité des greffons, notamment en analysant les solutions qui ont perfusé l'organe (analyse métabolomique, transcriptomique, etc.), et donc nécessite la perfusion dynamique des greffons. Ces perspectives sont autant de sources de travaux expérimentaux indispensables à l'établissement de protocoles cliniques, soulignant ainsi le caractère translationnel de la recherche expérimentale qui doit se développer en parallèle. Pour cela, l'intérêt de disposer de modèles in vivo chez le gros mammifère est évident. La détermination des marqueurs pronostiques de qualité des

greffons fait l'objet de nombreux travaux en cours. Cependant, le marqueur idéal ne semble pas être disponible, c'est pourquoi, la mise au point de profil de la solution de perfusion, basé sur un algorithme utilisant plusieurs biomarqueurs, devrait permettre d'affiner cette évaluation, associé à la détermination de facteurs discriminants chez les donneurs. Cet arbre décisionnel enrichi par les biomarqueurs en cours d'évaluation devra être évalué en clinique afin de permettre une personnalisation de la prise en charge de chaque greffon.

## Références

1. Eltzhig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation. *Nature medicine* 2011; 17: 1391-401.
2. Favreau F, Giraud S, Bon D, Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. [Ischemia reperfusion control: the key of kidney graft outcome]. *Med Sci (Paris)*. 2013 Feb;29(2):183-8. French.
3. Bon D, Chatauret N, Giraud S, Thuillier R, Favreau F, Hauet T. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012 May 1;8(6):339-47.
4. Bonventre JV, Weinberg JM. Recent advances in the pathophysiology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2199-210.
5. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol* 2002 ; 282 : C227-41.
6. Peyssonnaud C. Les facteurs de transcription HIF : régulateurs clés du métabolisme du fer. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 137-8.
7. Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haem* 2007 ; 97 : 738-47.
8. Ogawa S, Koga S, Kuwabara K, et al. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels. *Am J Physiol* 1992 ; 262 : C546-54.
9. Cassie S, Masterson MF, Polukoshko A, et al. Ischemia/reperfusion induces the recruitment of leukocytes from whole blood under flow conditions. *Free Radical Biol Med* 2004 ; 36 : 1102-11.
10. Huang Y, Rabb H, Womer KL. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses. *Cell Immunol* 2007 ; 248 : 4-11.
11. Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology* 2005 ; 10:48-56.
12. Abraham NG, Kappas A. Heme oxygenase and the cardiovascular-renal system. *Free Radic Biol Med* 2005;39:1-25.
13. İşlekel S, İşlekel H, Güner G, Ozdamar N. Alterations in superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion. *Res Exp Med (Berl)* 1999;199:167-76.
14. Shelton LM, Lister A, Walsh J, Jenkins RE, Wong MH, Rowe C, et al. Integrated transcriptomic and proteomic analyses uncover regulatory roles of Nrf2 in the kidney. *Kidney Int* 2015;88:1261-1273.
15. Lee JM, Li J, Johnson DA, Stein TD, Kraft AD, Calkins MJ, et al. Nrf2, a multi-organ protector? *FASEB J* 2005;19:1061-6.
16. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
17. Arumugam TV, Okun E, Tang SC, Thundiyil J, Taylor SM, Woodruff TM. Toll-like receptors in ischemia-reperfusion injury. *Shock* 2009;32:4- 16.
18. Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol* 2010;10:826-37.
19. Bianchi ME. HMGB1 loves company. *J Leukoc Biol* 2009;86:573-6.
20. Tsung A, Klune JR, Zhang X, Jeyabalan G, Cao Z, Peng X, et al. HMGB1 release induced by liver ischemia involves Toll-like receptor 4 dependent reactive oxygen species production and calcium-mediated signaling. *J Exp Med* 2007;204:2913-23.

21. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature* 2002;418:191-5.
22. Sha Y, Zmijewski J, Xu Z, Abraham E. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines. *J Immunol* 2008;180:2531-7.
23. Li L, Okusa MD. Macrophages, Dendritic Cells, and Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. *Seminars in Nephrology* 2010;30:268-77.
24. Li L, Huang L, Vergis AL, Ye H, Bajwa A, Narayan V, et al. IL-17 produced by neutrophils regulates IFN-gamma-mediated neutrophil migration in mouse kidney ischemia-reperfusion injury. *J Clin Invest* 2010;120:331-42.
25. Ascon DB, Lopez-Briones S, Liu M, Ascon M, Savransky V, Colvin RB, et al. Phenotypic and functional characterization of kidney-infiltrating lymphocytes in renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2006;177:3380-7.
26. Zhang ZX, Wang S, Huang X, Min WP, Sun H, Liu W, et al. NK cells induce apoptosis in tubular epithelial cells and contribute to renal ischemia-reperfusion injury. *J Immunol* 2008;181:7489-98.
27. Day YJ, Huang L, Ye H, Li L, Linden J, Okusa MD. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: the role of CD4+ T cells and IFN-gamma. *J Immunol* 2006;176:3108-14.
28. Rabb H, Daniels F, O'Donnell M, Haq M, Saba SR, Keane W, et al. Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279:F525-31.
29. Burne MJ, Daniels F, El Ghandour A, Mauiyyedi S, Colvin RB, O'Donnell MP, et al. Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 2001;108:1283-90.
30. Kinsey GR, Sharma R, Huang L, Li L, Vergis AL, Ye H, et al. Regulatory T cells suppress innate immunity in kidney ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1744-53.
31. Burne-Taney MJ, Ascon DB, Daniels F, Racusen L, Baldwin W, Rabb H. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury. *J Immunol* 2003;171:3210-5.
32. Renner B, Strassheim D, Amura CR, Kulik L, Ljubanovic D, Glogowska MJ, et al. B cell subsets contribute to renal injury and renal protection after ischemia/reperfusion. *J Immunol* 2010;185:4393-400.
33. Pulskens WP, Teske GJ, Butter LM, et al. Toll-like receptor-4 coordinates the innate immune response of the kidney to renal ischemia/reperfusion injury. *Plos One* 2008;3:e3596.
34. Dragun D, Hoff U, Park JK, et al. Prolonged cold preservation augments vascular injury independent of renal transplant immunogenicity and function. *Kidney Int* 2001;60:1173-81.
35. Jang HR, KO GJ, Wasowska BA, Rabb H. The interaction between ischemia-reperfusion and immune responses in the kidney. *J Mol Med* 2009;87:859-64
36. Peng G, Guo Z, Kiniwa Y, et al. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function. *Sciences* 2005; 309:1380-4.
37. Rapport de l'Agence de Biomédecine 2014.
38. Bos EM, Schuur TA, Kraan M et al. Renal expression of heat shock proteins after brain death induction in rats. *Transplant Proc* 2005;37:359-60.
39. Takada M, Nadeau KC, Hancock WW et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 1998;65:1533-42.

40. Nijboer WN, Schuur TA, Van der Hoeven JA et al. Effect of brain death on gene expression and tissue activation in human donor kidneys. *Transplantation* 2004;78:978-86.
41. Morariu AM, Schuur TA, Leuvenink HG et al. Early events in kidney donation: progression of endothelial activation, oxidative stress and tubular injury after brain death. *Am J Transplant* 2008;8:933-41.
42. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, et al. Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 2009;13:R45.
43. Riou B, Dreux S, Roche S, Arthaud M, Goarin JP, Leger P, et al. Circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation* 1995;92:409-14.
44. Novitzky D, Rose AG, Cooper DK. Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon. *Transplantation* 1988;45:964-6.
45. Novitzky D, Mi Z, Sun Q, Collins JF, Cooper DK. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation* 2014;98:1119-27.
46. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care* 2014;18:R158.
47. Chatauret N, Thuillier R, Hauet T. Preservation strategies to reduce ischemic injury in kidney transplantation: pharmacological and genetic approaches. *Curr Opin Organ Transplant* 2011;16:180-7.
48. Kayler LK, Magliocca J, Zendejas I, Srinivas TR, Schold JD. Impact of cold ischemia time on graft survival among ECD transplant recipients: a paired kidney analysis. *Am J Transplant* 2011;11:2647-56.
49. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Poignas A, Blidi A, Soullillou JP, Giral M, Dantan E. Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney Int.* 2015 Feb;87(2):343-9.
50. Magliocca JF, Magee JC, Rowe SA, Gravel MT, Chenault RH, 2nd, Merion RM, et al. Extracorporeal support for organ donation after cardiac death effectively expands the donor pool. *J Trauma* 2005;58:1095-101; discussion 101-2.
51. Moers C, Pirenne J, Paul A, Ploeg RJ, Machine Preservation Trial Study G. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med* 2012;366:770-1.
52. Watson CJ, Wells AC, Roberts RJ, Akoh JA, Friend PJ, Akyol M, et al. Cold machine perfusion versus static cold storage of kidneys donated after cardiac death: a UK multicenter randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2010;10:1991-9.
53. Jochmans I, Moers C, Smits JM, Leuvenink HG, Treckmann J, Paul A, et al. Machine perfusion versus cold storage for the preservation of kidneys donated after cardiac death: a multicenter, randomized, controlled trial. *Ann Surg* 2010;252:756-64.
54. Hart NA, Van der Plaats A, Faber A et al. Oxygenation during hypothermic rat liver preservation: an in vitro slice study to demonstrate beneficial or toxic oxygenation effects. *Liver Transpl* 2005;11:1403-11.
55. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *ATVB* 1998;18:677-85.
56. Gattone VH 2nd, Filo RS, Evan AP et al. Time course of glomerular endothelial injury related to pulsatile perfusion preservation. *Transplantation* 1985;39:396-9.

57. 28. Kamm RD. Cellular fluid mechanics. *Annual review of fluid mechanics* 2002;34:211-32.
58. Essig M, Friedlander G. Tubular shear stress and phenotype of renal proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(Suppl.1):S33-5.
59. Maathuis MH, Manekeller S, Van der Plaats A et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic machine perfusion device. *Ann Surg* 2007;246:982-8; discussion 989-91.
60. Lauschke H, Olschewski P, Tolba R et al. Oxygenated machine perfusion mitigates surface antigen expression and improves preservation of predamaged donor livers. *Cryobiology* 2003;46:53-60.
61. Giraud S, Claire B, Eugene M et al. A new preservation solution increases islet yield and reduces graft immunogenicity in pancreatic islet transplantation. *Transplantation* 2007;83:1397-400.
62. Hauet T, Goujon JM, Baumert H et al. Polyethylene glycol reduces the inflammatory injury due to cold ischemia/reperfusion in auto-transplanted pig kidneys. *Kidney Int* 2002;62:654-67.
63. Gok MA, Buckley PE, Shenton BK et al. Long-term renal function in kidneys from non-heart-beating donors: a single-center experience. *Transplantation* 2002;74:664-9.
64. Chatauret N, Coudroy R, Delpech PO, Vandebrouck C, Hosni S, Scepti M, Hauet T. Mechanistic analysis of nonoxygenated hypothermic machine perfusion's protection on warm ischemic kidney uncovers greater eNOS phosphorylation and vasodilation. *Am J Transplant.* 2014 Nov;14(11):2500-14.
65. Liu Z, Gong R. Remote ischemic preconditioning for kidney protection: GSK3 $\beta$ -centric insights into the mechanism of action. *Am J Kidney Dis* 2015;66:846-56.
66. Miura K, Sahara H, Sekijima M, Kawai A, Waki S, Nishimura H, et al. Protective effect of neutralization of the extracellular high-mobility group box 1 on renal ischemia-reperfusion injury in miniature swine. *Transplantation* 2014;98:937-43.
67. Tillet S, Giraud S, Delpech PO, Thuillier R, Ameteau V, Goujon JM, et al. Kidney graft outcome using an anti-Xa therapeutic strategy in an experimental model of severe ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 2015;102:132-42; discussion 42.
68. Barrera-Chimal J, Prince S, Fadel F, El Moghrabi S, Warnock DG, Kolkhof P, et al. Sulfenic Acid Modification of Endothelin B Receptor is Responsible for the Benefit of a Nonsteroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonist in Renal Ischemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:398-404.
69. Wever KE, Menting TP, Rovers M, van der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, et al. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e32296.
70. Lambert E, Schlaich M. The role of renal sympathetic nerves in ischemia reperfusion injury. *Auton Neurosci* 2017;204:105-11.
71. van den Akker EK, Manintveld OC, Hesselink DA, de Bruin RW, Ijzermans JN, Dor FJ. Protection against renal ischemia-reperfusion injury by ischemic postconditioning. *Transplantation* 2013;95:1299-305.
72. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893-9.
73. Gleadle JM, Mazzone A. Remote ischaemic preconditioning: closer to the mechanism? *F1000Res* 2016;5:2846.
74. Olenchock BA, Moslehi J, Baik AH, Davidson SM, Williams J, Gibson WJ, et al. EGLN1 Inhibition and Rerouting of  $\alpha$ -Ketoglutarate Suffice for Remote Ischemic Protection. *Cell* 2016;164:884-95.



75. Thuillier R, Allain G, Celhay O, Hebrard W, Barrou B, Badet L, et al. Benefits of active oxygenation during hypothermic machine perfusion of kidneys in a preclinical model of deceased after cardiac death donors. *J Surg Res* 2013;184:1174-81.
76. Goujon JM, Vandewalle A, Baumert H, Carretier M, Hauet T. Influence of cold-storage conditions on renal function of autotransplanted large pig kidneys. *Kidney Int* 2000;58:838-50.
77. Thuillier R, Renard C, Rogel-Gaillard C, Demars J, Milan D, Forestier L, et al. Effect of polyethylene glycol-based preservation solutions on graft injury in experimental kidney transplantation. *Br J Surg* 2011;98:368-78.
78. Faure JP, Jayle C, Dutheil D, Eugene M, Zhang K, Goujon JM, et al. Evidence for protective roles of polyethylene glycol plus high sodium solution and trimetazidine against consequences of renal medulla ischaemia during cold preservation and reperfusion in a pig kidney model. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1742-51.
79. Thuillier R, Dutheil D, Trieu MT, Mallet V, Allain G, Rousselot M, et al. Supplementation with a new therapeutic oxygen carrier reduces chronic fibrosis and organ dysfunction in kidney static preservation. *Am J Transplant* 2011;11:1845-60.
80. Favreau F, Thuillier R, Cau J, Milin S, Manguy E, Mauco G, et al. Anti-thrombin therapy during warm ischemia and cold preservation prevents chronic kidney graft fibrosis in a DCD model. *Am J Transplant* 2010;10:30-9.
81. Baulier E, Favreau F, Le Corf A, Jayle C, Schneider F, Goujon JM, et al. Amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells prevent fibrosis and preserve renal function in a preclinical porcine model of kidney transplantation. *Stem Cells Transl Med* 2014;3:809-20.
82. Gigliotti JC, Huang L, Ye H, Bajwa A, Chattrabuthi K, Lee S, et al. Ultrasound prevents renal ischemia-reperfusion injury by stimulating the splenic cholinergic anti-inflammatory pathway. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1451-60.
83. Inoue T, Abe C, Sung SS, Moscalu S, Jankowski J, Huang L, et al. Vagus nerve stimulation mediates protection from kidney ischemia-reperfusion injury through  $\alpha 7nAChR+$  splenocytes. *J Clin Invest* 2016;126:1939-52.
84. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* 2016;375:2369-79.
85. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1877-88.
86. Pluznick JL. Gut microbiota in renal physiology: focus on short-chain fatty acids and their receptors. *Kidney Int* 2016;90:1191-8.
87. Anglicheau D, Muthukumar T, Hummel A, Ding R, Sharma VK, Dadhania D, et al. Discovery and validation of a molecular signature for the noninvasive diagnosis of human renal allograft fibrosis. *Transplantation* 2012;93:1136-46.
88. Bon D, Billault C, Thuillier R, Hebrard W, Boildieu N, Celhay O, et al. Analysis of perfusates during hypothermic machine perfusion by NMR spectroscopy: a potential tool for predicting kidney graft outcome. *Transplantation* 2014;97:810-6.

**Tableau 1. Circonstances cliniques reproduisant le syndrome d'ischémie reperfusion**

Organes et situation concernées	Exemples de manifestations cliniques
<i>Atteintes isolées d'un organe</i>	
<b>Coeur</b>	Syndrome coronarien aigu
<b>Rein</b>	Lésion aigue ischémique du rein
<b>Intestin</b>	Ischémie intestinale
<b>Cerveau</b>	Atteintes ischémiques
<i>Atteintes systémiques et reperfusion</i>	
<b>Traumatisme et réanimation</b>	Défaillance Multi viscérales
<b>Arrêt circulatoire</b>	Lésions ischémiques cérébrales Défaillance Multi viscérales Lésion aigue ischémique du rein
<b>Apnée du sommeil</b>	Hypertension
<i>Ischémie reperfusion Durant des actes de chirurgie</i>	
<b>Chirurgie cardiaque</b>	Défaillance après CEC
<b>Chirurgie thoracique</b>	Lésions pulmonaires
<b>Chirurgie vasculaire périphérique</b>	Syndrome de loges
<b>Chirurgie lourde (CEC, Anévrisme...)</b>	Insuffisance rénale aiguë ischémique
<b>Transplantation d'organes solides</b>	Dysfonction de l'organe

**Tableau 2. Classification des donneurs**

Classification de Maastricht
<b>Catégorie 1 de Maastricht :</b>
Les personnes qui font un arrêt cardiaque en dehors de tout contexte de prise en charge médicalisée et pour lesquelles le prélèvement d'organes ne pourra être envisagé que si la mise en œuvre de gestes de réanimation de qualité a été réalisée moins de 30 min après l'arrêt cardiaque.
<b>Catégorie 2 de Maastricht :</b>
Les personnes qui font un arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés, aptes à réaliser un massage cardiaque et une ventilation mécanique efficaces, mais dont la réanimation ne permettra pas une récupération hémodynamique.
<b>Catégorie 3 de Maastricht :</b>
Les personnes hospitalisées pour lesquelles une décision d'un arrêt des traitements est prise en raison de leur pronostic.
<b>Catégorie 4 de Maastricht :</b>
Les personnes décédées en mort encéphalique qui font un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge de réanimation.

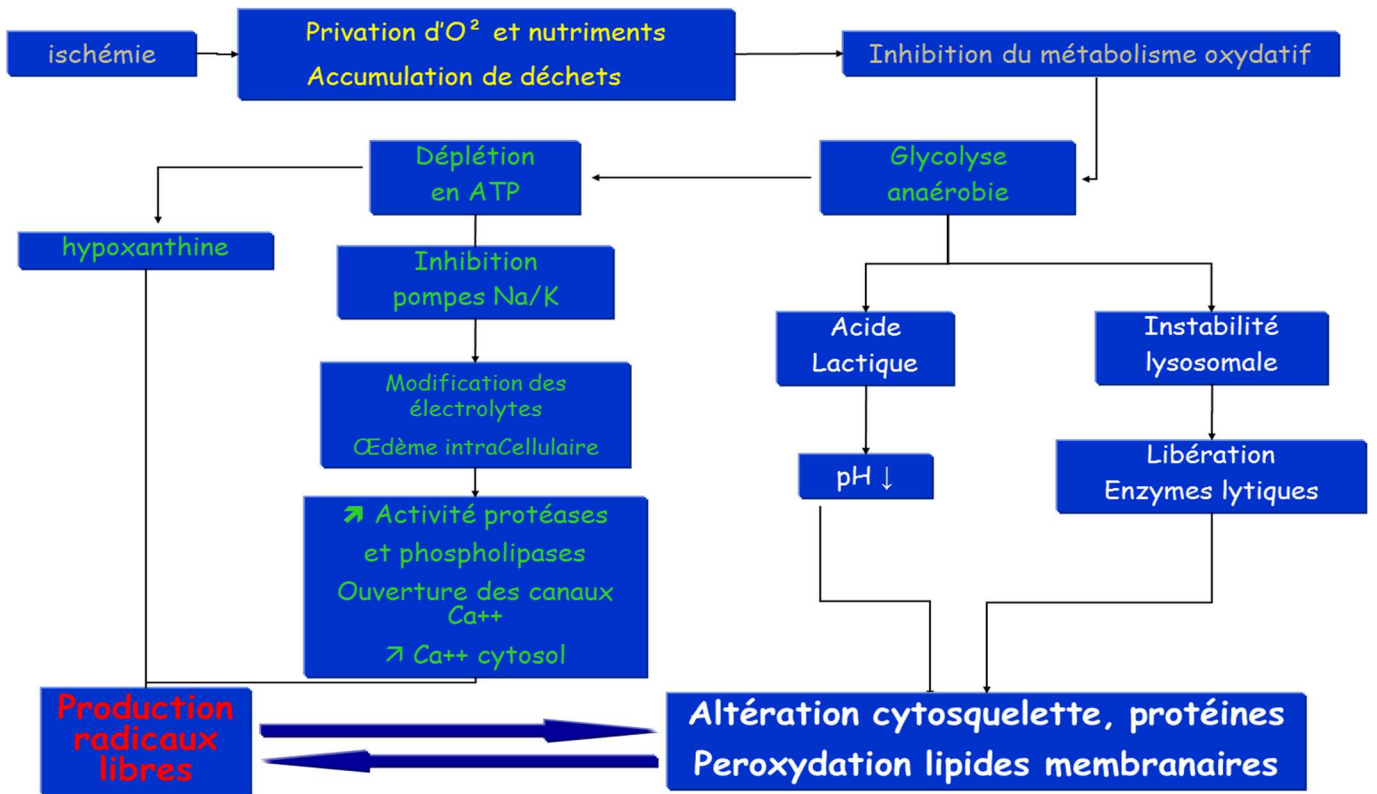


Figure 1. Enchaînement des mécanismes impliqués au cours de l'ischémie (Benoit Barrou, Michel Eugène, Thierry Hauet, Fédération pour l'Etude de l'Ischémie Reperfusion en Transplantation)

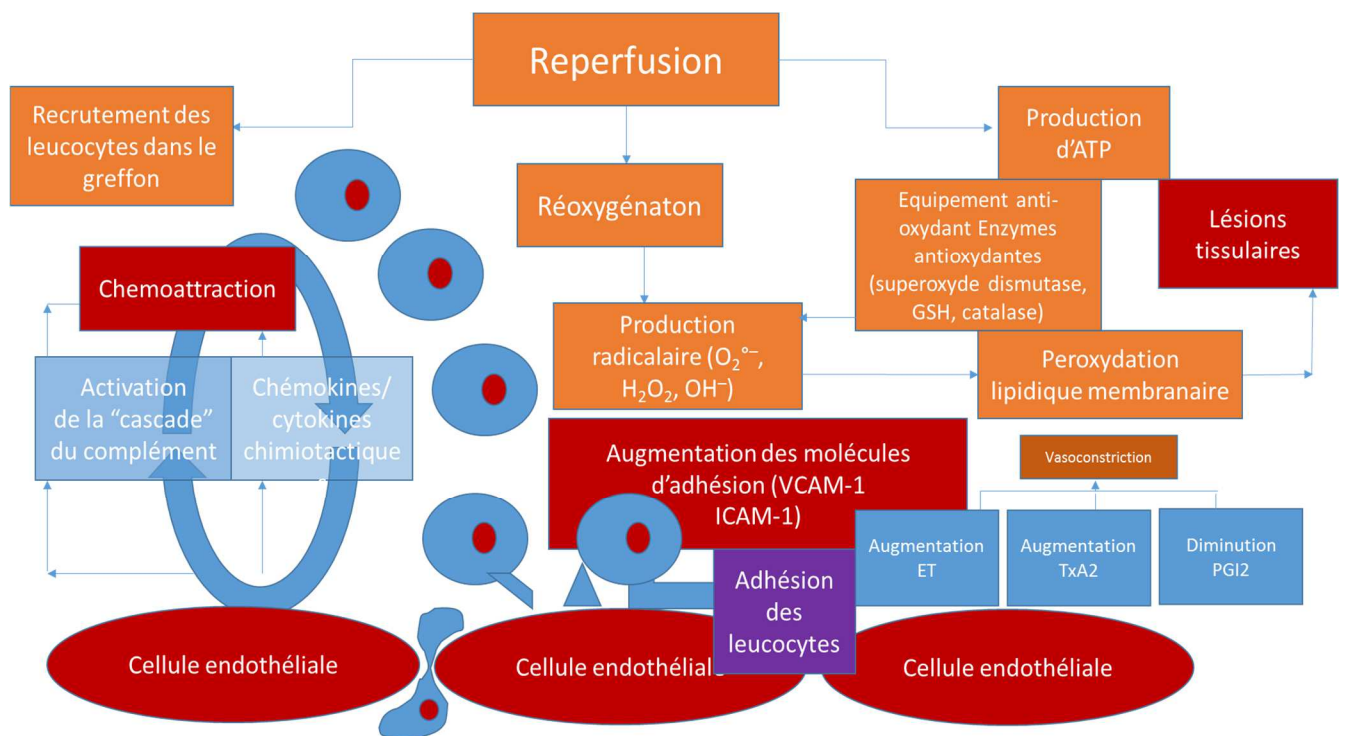


Figure 2. Enchaînement des mécanismes impliqués au cours de la reperfusion (Benoit Barrou, Michel Eugène, Thierry Hauet, Fédération pour l'Etude de l'Ischémie Reperfusion en Transplantation)

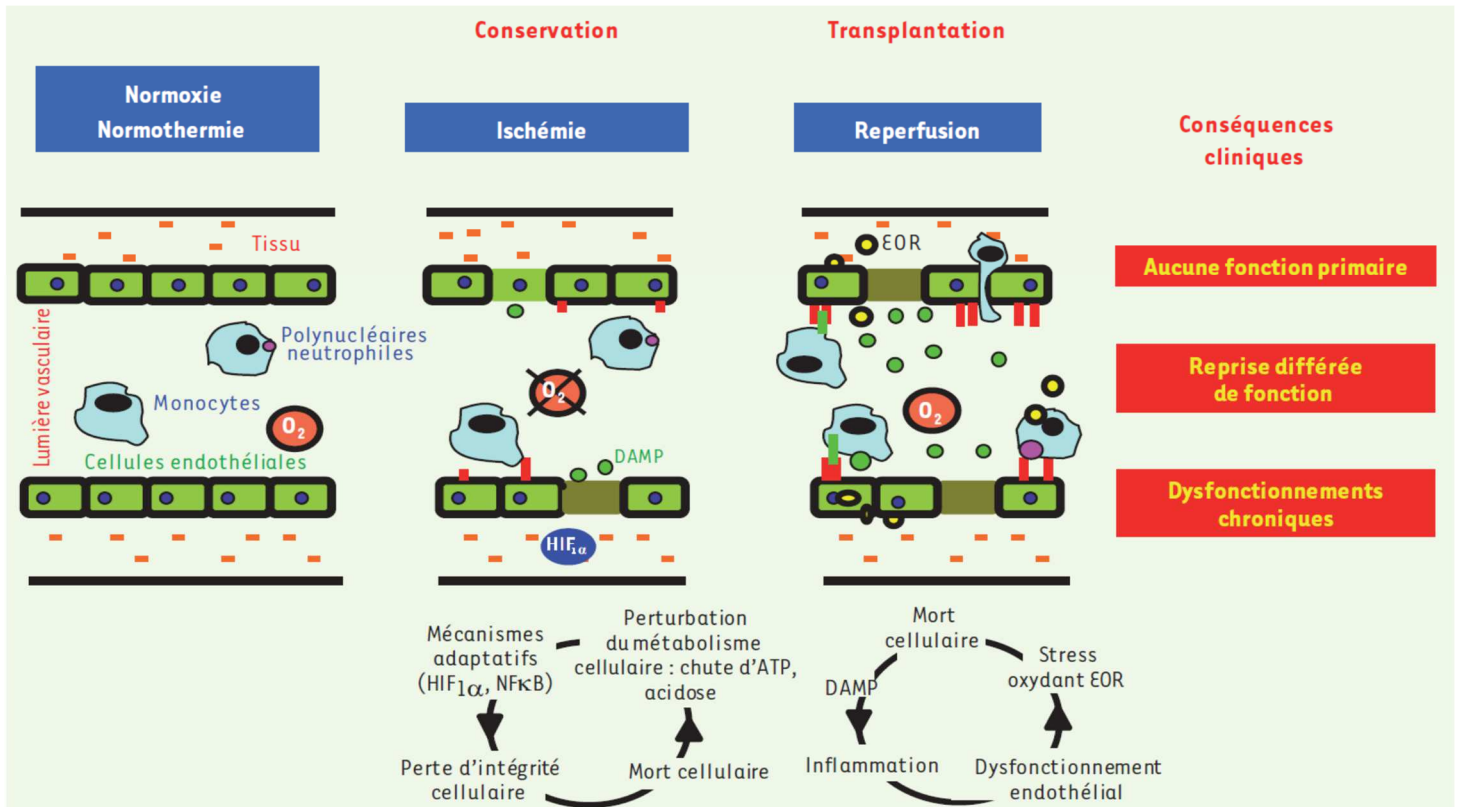
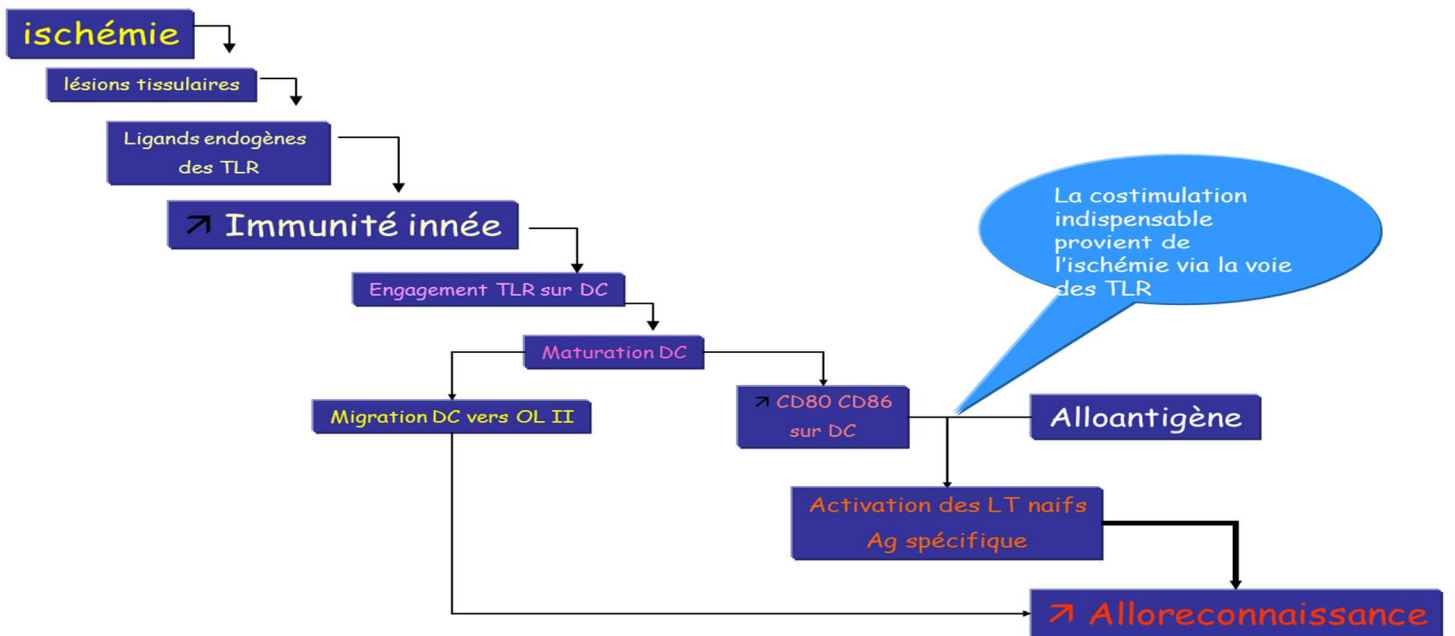


Figure 3. Mécanisme au cours de l'ischémie reperfusion et conséquences sur les organes (Benoit Barrou, Michel Eugène, Thierry Hauet, Frédéric Favreau, Fédération pour l'Etude de l'Ischémie Reperfusion en Transplantation)



Evènements Ag indépendants, non spécifiques

Evènements Ag dépendants, spécifiques

Figure 4. Cascade des événements au cours l'ischémie reperfusion entre l'immunité innée et l'alloreconnaissance (Benoit Barrou, Michel Eugène, Thierry Hauet, Fédération pour l'Etude de l'Ischémie Reperfusion en Transplantation)

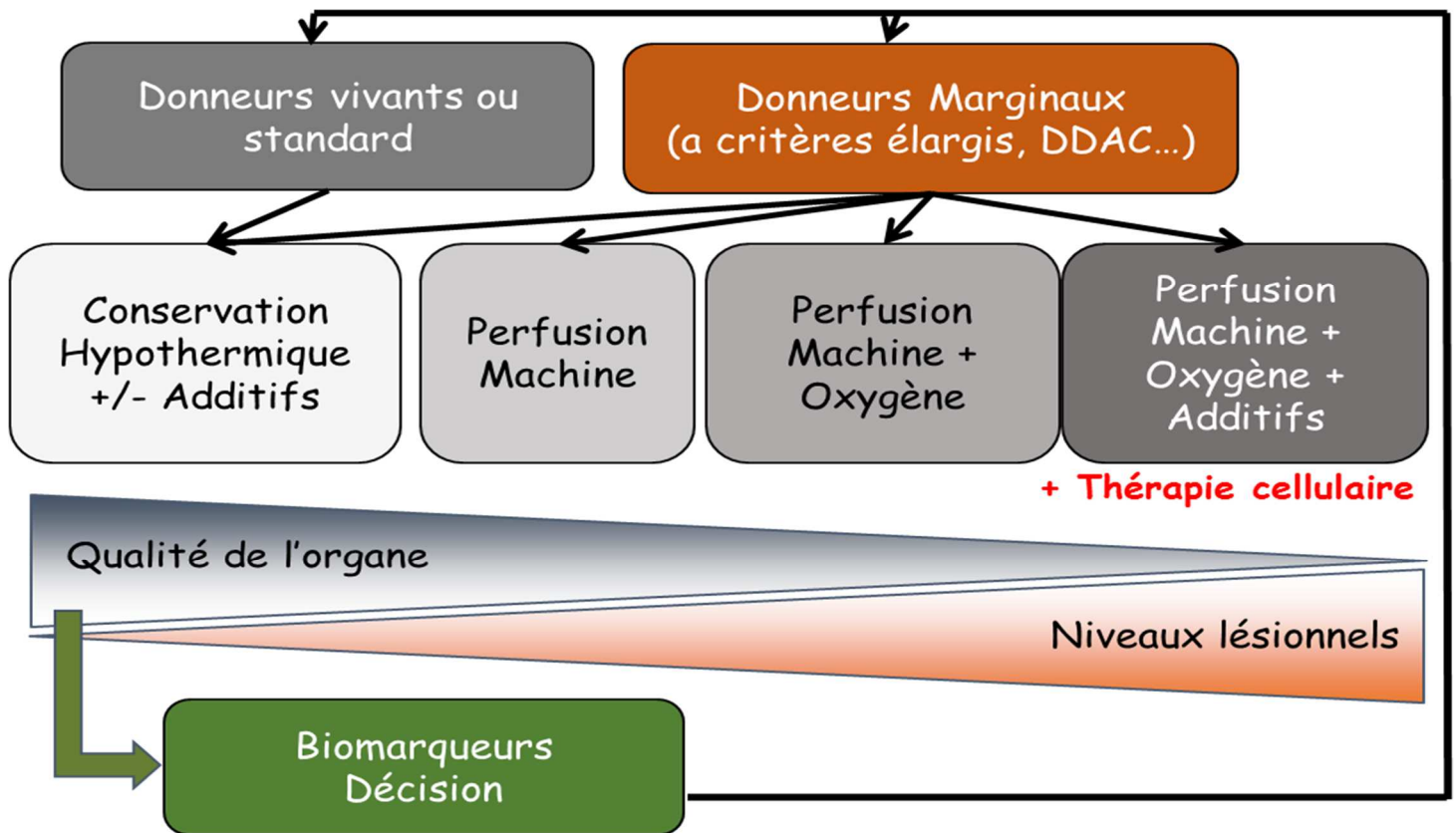


Figure 5. Exemple d'arbre décisionnel permettant une prise en charge de la conservation des organes en fonction du type de donneur (Thierry Hauet, Michel Eugène, Raphael Thuillier, Fédération pour l'Etude de l'Ischémie Reperfusion en Transplantation)

## Chapitre 5

# RECOMMANDATIONS SPÉCIFIQUES EN PÉDIATRIE

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr BLANOT Stéphane	Necker Enfants Malades	

# I. Epidémiologie

## 1. Générale du recensement pédiatrique (Fig 1a et 1b) [1]

Dans l'attente du développement d'un programme Maastricht III pédiatrique, seule la mort encéphalique (ME) permet actuellement en France à l'enfant d'être donneur d'organes. Suite au progrès de la réanimation pédiatrique, Burns et al. [12] rapporte sur une série de 9516 admissions en réanimation pédiatrique, un taux global de mortalité de 2.39% (227 décès), dont seulement 16% en ME, soit une incidence annuelle de 0.4%. Ces données corroborent celles observées en 2016 dans le site hospitalier français développant la plus forte activité de recensement pédiatrique, où suite à l'admission de 4263 patients consécutifs au sein de 4 réanimations pédiatriques, 114 décès ont été enregistrés (soit un taux de mortalité de 2.67 %), dont 17 (15%) en ME, soit une incidence annuelle de ME similaire de 0.4%.

Si les recensements d'enfants en ME semblent amorcer selon les données de l'Agence de la biomédecine (ABM), une tendance lente à la diminution depuis le début des années 2000 (rôle des recommandations gouvernementales de prévention), le taux de prélèvement (TP) pédiatrique global se maintient quant à lui, proche de 40 %, avec deux années exceptionnelles à 50% en 2007 et 2016 (**Figure 1a**) (données ABM).

Malheureusement, les besoins en greffons pédiatriques restent consistants (particulièrement en reins), avec une progression annuelle du nombre d'inscrits sur la liste nationale d'attente (LNA) (Cf. Rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine). Simultanément, les petits donneurs permettant la greffe d'organes vitaux à des petits receveurs morphologiquement compatibles restent rares. En conséquence, les priorités d'attribution à l'enfant et le prélèvement pédiatrique sont conjointement indispensables pour limiter les décès en LNA pédiatrique (réduits à 2,5% en 2016) et contribuer à une augmentation de près de 20% du nombre de greffes de 2007 à 2016 (**Figure 1b**) [1].

## 2. Evolution des SME pédiatriques recensés et causes de non prélèvement (1) (Fig 2a à 2c)

Chez l'enfant, la ME touche inégalement les différentes tranches d'âge. Les plus grands enfants qui ont toujours fortement contribué à l'activité de prélèvement multi-organes (PMO) (TP annuel des plus de 10 ans dépassant souvent le TP national moyen de ~50% observé chez l'adulte), confortent leur place en 2016 avec un TP de 67%. Les contributions aux dons des « petits de moins de 4 ans » (TP 2016 : 34,5%) et celle des « moyens de 5 à 10 ans » (TP 2016 : 45,4%), sont en progression favorable depuis les années 2000/2010 (**Figures 2a, 2b**).

Le refus parental reste la première cause de non prélèvement d'organes pédiatriques. Elle représente bien entendu la part majoritaire des causes d'opposition, même si les refus médico-judiciaires exprimés par un

procureur de la république ne sont pas exceptionnels au regard de la fréquence des circonstances non naturelles des décès pédiatriques. Les incidents médicaux durant la prise en charge des donneurs recensés en ME compte pour la seconde cause habituelle de non aboutissement au PMO. Les antécédents du donneur, répondant aux contre-indications absolues connues précocement ou découvertes secondairement durant la démarche, suivent en 3<sup>ème</sup> position (Figure 2c).

### 3. Causes de ME recensées en pédiatrie (Fig 3) (1)

Parmi les 141 enfants recensés en ME en 2016, l'anoxie a été pour la 1<sup>ère</sup> fois la 1<sup>ère</sup> cause globale de mortalité (40%) en pédiatrie, alors que la traumatologie, éternelle cause majoritaire de ME chez l'enfant de plus de deux ans, a été recalée à la 2<sup>ème</sup> position avec 38% des recensements. Le développement de l'« extracorporeal membrane oxygenation » (ECMO) pédiatrique pour les détresses cardio-circulatoires [3] et le déploiement ces dix dernières années des mesures fortes de prévention des accidents de la route et de la vie courante [4] ont sûrement contribué à ces résultats. En témoigne la répartition plus équilibrée observée en 2016 entre les traumatismes par AVP (56%) et les traumatismes non AVP (défenestration accidentelle, accidents domestiques, ou maltraitance) qui comptent actuellement pour 44% des ME traumatiques. La part des traumatismes non accidentels (TNA) (maltraitance ou « Syndrome du bébé secoué ») semble jouer au niveau national une part croissante du recensement des plus petits. A l'hôpital Necker-Enfants Malades de Paris, la 1<sup>ère</sup> cause observée de ME avant 4 ans est le TNA à 40% [5]. Les méningites et les étiologies vasculaires cérébrales gardent une place minoritaire mais constante dans cette population. Les tumeurs cérébrales qui répondent à un référentiel particulier de prélevabilité [6] sont presque anecdotiques dans ce recensement annuel.

## II. Diagnostic de la mort encéphalique en pédiatrie

Dès 1968 (Circulaire Jeanneney), l'état de mort cérébrale est défini légalement sur la concordance d'une étiologie compatible connue, de signes cliniques précis et d'explorations électro-physiologiques. Dans le but de permettre les prélèvements d'organes, le décret de 1996 [7] fixe chez l'adulte les modalités cliniques et para-cliniques du constat de la mort, imposant soit 2 électro-encéphalogrammes (EEG) à 4h d'intervalle, soit par une angiographie cérébrale.

Selon la circulaire de 1996 encadrant le diagnostic de ME à cœur battant [8], le diagnostic clinique de ME s'appuie en pédiatrie comme chez l'adulte, sur l'observation à tout âge d'une triade bien connue : absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée (actuel coma profond et aréactif), disparition des réflexes du tronc cérébral et perte de la respiration spontanée objectivée par un test d'apnée (absence de ventilation spontanée lors d'une stimulation hypercapnique). Deux examens cliniques rigoureux pratiqués par deux médecins sont exigés, en recommandant aux praticiens un temps d'observation d'autant plus prolongé que l'enfant est plus jeune et notamment lorsqu'une étiologie ischémique est retenue. La circulaire de 1996 [7] précise que la confirmation para-clinique de ME pour l'enfant de moins de 5 ans impose soit une angiographie cérébrale (objectivant un ACC à 60 secondes comme pour l'adulte), soit deux EEG plats et aréactifs à plus de 4h d'intervalle, et d'autant plus espacés que l'enfant est plus jeune. Depuis 1987, les recommandations américaines [9] déjà bien connues des réanimateurs pédiatriques, exigeaient des contraintes strictes de durée d'observation médicale selon les tranches d'âge (< 2 mois, 2 à 12 mois, et > 1



an). En comparaison de l'imprécision affichée chez le petit enfant dans la circulaire française sur les durées d'observation clinique et les délais entre les EEG de confirmation, nos experts suggéraient de combiner ces deux textes réglementaires pour les enfants de moins de 5 ans jusqu'en 2005 [10], puis ultérieurement en dessous de 1 an [11]. En 2011, la révision des recommandations américaines [12] fait apparaître sans réelles explications, de nouveaux délais d'observation clinique imposés selon des tranches d'âge elles-mêmes modifiées. Par ailleurs, ces recommandations américaines n'obligent plus systématiquement les tests para-cliniques de confirmation de la ME en pédiatrie, ce qui les rendent strictement inapplicables dans le respect de la loi française.

Dans la loi française, le constat incontournable de la triade clinique définie plus haut, décrit la part essentielle du diagnostic de ME [8]. Cette phase clinique initiale doit donc être priorisée dans le cheminement de chaque médecin confronté à ce diagnostic, afin de programmer au mieux les examens para-cliniques dits de confirmation, qui vont vérifier l'irréversibilité des lésions cérébrales. La méta-analyse de Monteiro et al. publiée en 2006 [13] décrit combien le Doppler transcrânien (DTC) permet au lit du patient d'appréhender l'installation de l'altération circulatoire cérébrale en relation avec la détérioration sévère de l'examen neurologique. Dans les meilleures études retenues, la recherche de l'arrêt circulatoire cérébral (ACC) au DTC présente une spécificité de 99% pour le diagnostic de ME, alors qu'une sensibilité maximale de 95% est rapportée, en relation avec une acousticité réduite chez 10 à 15% des adultes. En pédiatrie, le DTC est d'utilisation plus facile en toute situation clinique [13]. Il est particulièrement sensible chez les enfants traumatisés crâniens pour prédire précocement l'hypertension intracrânienne (HTIC) [15]. Dès 1988, Bode et al. [16] décrivait les modifications circulatoires cérébrales observées au DTC lors du passage en ME chez le nourrisson. Décrite au lit du malade, l'évolution des vitesses artérielles cérébrales lors du monitoring DTC permet de suivre l'altération progressive de la perfusion cérébrale (interprétée comme le suivi d'une souffrance cérébrale) et de connaître précisément le moment de l'ACC. Simultanément à la dégradation neurologique observée chez l'enfant en « souffrance cérébrale » par l'HTIC réfractaire, l'altération du monitoring DTC (**Figure 4a**) prend alors tout son sens. La disparition de la conscience, des réponses motrices aux stimulations nociceptives et des réflexes du tronc cérébral, sont concomitantes de l'effondrement des vitesses artérielles diastoliques puis du reverse flow (**Figure 4b**) et enfin des vitesses systoliques (**Figure 4c**) [12, 15].

L'épreuve d'apnée (EA) est réalisable chez l'enfant quel que soit l'âge, selon un protocole de débranchement du ventilateur. Elle est efficace pour compléter le diagnostic clinique de ME, mais responsable d'une altération significative de l'homéostasie systémique et des greffons potentiels [17]. Il est donc recommandé, pour en limiter le retentissement systémique et ne pas échouer à cette épreuve, de la faire en dernier dans l'examen clinique, notamment après l'objectivation de l'ACC au DTC.

Les examens para-cliniques imposés légalement pour la confirmation d'irréversibilité des lésions cérébrales chez l'enfant reposent comme pour l'adulte, soit sur le très démonstratif ACC à l'angiographie cérébrale, soit sur deux électro-encéphalogrammes (EEG) validant [7]. Par manque de moyens disponibles l'angiographie conventionnelle est actuellement en perte de vitesse, et l'angio-IRM est longue et techniquement difficile. Par contre, l'angioscanner cérébral protocolé selon la méthode de Dupas [18, 19] présente l'avantage d'être un examen rapide, fiable et accessible 24h/24 pour ce diagnostic de confirmation. Dans l'étude d'Hindy et al. [20], les auteurs guidés par le DTC démontraient la faisabilité de l'angioscanner cérébral pour confirmer le diagnostic de ME chez l'enfant. Comme pour l'adulte, il présente l'avantage de permettre la réalisation immédiate d'un Body scanner thoraco-abdominal injecté, pour l'évaluation complémentaire de la prélevabilité des organes du donneur [21]. Réalisé au lit du patient, l'EEG de confirmation de ME, reste un

examen pratique très utilisé chez l'enfant qui présente les signes cliniques compatibles. Pour confirmer la ME avant une démarche de PMO selon les recommandations pédiatriques de 2005 [10], il fallait respecter des délais prolongés entre les EEG chez l'enfant de moins d'un an, malgré un diagnostic clinique de ME irréprochable sans facteur confondant. Ces délais de précaution entre les deux EEG étaient de 48h avant deux mois et 24 heures jusqu'à un an. Ces particularités spécifiques pédiatriques (contexte, conditions de réalisations et d'interprétation) sont reprises dans les recommandations de la Société française d'électrophysiologie pour l'enfant [22].

Dans notre pratique pour valoriser l'efficacité diagnostique des EEG demandés, le 1<sup>er</sup> EEG devrait toujours être réalisé après avoir observé un examen clinique complet de ME, accompagné si possible des premiers signes d'ACC au DTC. Cette valorisation diagnostique de l'ensemble « Triade clinique / ACC au DTC / 1<sup>er</sup> EEG plat » favorise la cohérence diagnostique et la confiance du médecin qui devra signer le procès-verbal de ME. L'intérêt de prolonger par précaution les délais entre les EEG validant chez le petit enfant devrait donc s'en trouver amoindri. C'est ce que les nouvelles recommandations de l'ABM [23] ont voulu rationaliser en 2013, en exigeant du clinicien une conviction neurologique forte d'état de ME, accompagnée autant que possible d'un monitoring DTC progressant vers l'ACC au lit du patient, avant la recherche de toute confirmation para-clinique angiographique ou EEG. L'écart minimal entre les EEG peut alors être ramené à 4 heures pour tout donneur potentiel (DP) pédiatrique quel que soit l'âge (Annexe 1). L'arbre diagnostique nous montre que devant tout coma brutal ou progressif, la prise en charge médicale d'un patient amène alors à se poser deux questions prioritaires concernant la cause et la gravité du coma. À la phase finale de l'évaluation clinique, la confrontation cohérente entre les signes cliniques compatibles et l'ACC au DTC conforte le médecin dans sa progression diagnostique. Lorsque l'examen complet est validé par deux médecins, avec un DTC confirmant l'ACC, il est alors justifié d'aller au test para-clinique de confirmation. L'algorithme est favorable en priorité à l'angioscanner plus cohérent sur le plan physiopathologique, mais deux EEG séparés d'au moins 4 heures peuvent être réalisés pour cette confirmation à tout âge. Les signes de ME recherchés durant l'évaluation clinique et le DTC répétés pourront manquer temporairement de synchronisation; ces situations sont développées dans l'article de S. Blanot et al [23].

Bien que non prévu par la loi, le monitoring DTC apparaît donc comme un outil fiable pour appréhender le diagnostic de la ME clinique chez l'enfant, en renseignant sur le moment où l'apparence clinique s'associe à l'ACC irréversible. Ce moment précis est déterminant pour orienter la prise en charge de l'enfant entrant en ME avec plusieurs objectifs [24] :

- convertir précocement la réanimation médicale du patient cérébro-lésé vers une réanimation systémique d'enfant donneur potentiel, afin d'optimiser l'homéostasie tissulaire et la fonction des greffons envisageables
- entrer dans la phase ultime de détermination de la ME avec cohérence entre soignants et parents, permettant à la fin de ce processus (donc après les examens para-cliniques de confirmation) une déclaration officielle et précise du diagnostic de mort. La temporalité de ce processus est nécessaire à la bonne compréhension par les parents de cette situation irréversible, et fondamentale pour qu'ils entament le processus de deuil rendant la question du don possible

Dans le cadre de la prise en charge extra corporelle de l'hémodynamique (HD) et de l'oxygénation du patient (ECMO), la circulation non pulsée (en l'absence de performance cardiaque résiduelle) peut largement contrarier l'analyse Doppler des vitesses circulatoires. Le DTC peut alors être en grande difficulté pour monitorer la perfusion cérébrale. Privé de cette analyse Doppler très contributive en pédiatrie, l'utilisation

au lit du malade du NIRS ou de l'Index bi-spectral (BIS) [25] peuvent éventuellement orienter le clinicien. Cependant le diagnostic de ME reposera toujours légalement sur les mêmes observations cliniques rigoureuses [8]. Pour cela, seule la réalisation de l'EA demandera une préparation du patient et une réalisation particulière, prenant en compte l'élimination extracorporelle du CO<sub>2</sub>, le plus simplement en réduisant le balayage des gaz au niveau de la « membrane d'échange » [26, 27].

### III. Réanimation systémique du DPP

Les soins spécialisés de réanimation requis par l'enfant donneur potentiel (DP) d'organe ne se différencient guère de ceux de l'enfant en défaillance systémique [28]. Les grands principes appliqués à la prise en charge des DP adultes sont bien sûr applicables en pédiatrie. Quelques particularités propres à la physiologie du petit enfant, pouvant retentir sur l'évaluation clinique et la prescription pédiatriques sont bien sûr attendues (cf. Tableau 1 : Objectifs systémiques retenus).

L'HTIC réfractaire qui induit l'engagement cérébral anoxique lors du passage progressif en ME, entraîne une perte des commandes centrales des grandes fonctions de l'organisme [29]. Un état physiopathologique comparable à l'adulte s'installe alors chez l'enfant en ME, résultant de perturbations neurovégétatives majeures par atteinte des connexions hémisphériques centrales et du tronc cérébral (défaillance circulatoire, thermique et métabolique). Il s'y associe des troubles de la régulation neuro-hormonale et un défaut d'extraction d'oxygène périphérique, compatible avec un syndrome inflammatoire à réponse systémique (SIRS) [30]. L'ensemble de ces dysfonctionnements peuvent altérer fortement le fonctionnement de ces greffons potentiels précieux et sont donc à traiter activement durant la prise en charge d'un DP pédiatrique. Les perturbations circulatoires sont prioritaires à considérer par un traitement attentif, voire agressif, bénéfique à la perfusion de tous les organes dont les greffons. L'origine de cette défaillance hémodynamique (HD) est multifactorielle. La souffrance anoxique du parenchyme cérébral et hypophysaire durant le passage en ME, engendre des dysrégulations neuro-endocriniennes (diabète insipide, arrêt de l'ADH, baisse des hormones thyroïdiennes) et d'un état pro-inflammatoire (cytokines, caspases, apoptose) suite à l'alternance d'ischémie et de reperfusion du tissu cérébral ischémique [31]. Les antécédents cardiologiques propres du DP pédiatrique, ainsi que son état HD et son traitement médical (osmothérapie, vasopresseurs) préalables à l'état de ME, peuvent encore aggraver l'instabilité circulatoire contemporaine de cet état.

Classiquement deux phases se succèdent sur le plan HD lors de la prise en charge de ces patients en HTIC réfractaire: d'abord l'orage catécholaminergique (hypertension artérielle systémique et tachycardie) contemporain de l'agonie cérébrale finale sous l'effet de l'engagement occipital, puis un état permanent de sympatholyse (vasoplégie) lorsque la ME est installée [10]. L'ensemble des perturbations HD observées chez les DP pédiatriques sont largement abordées par les auteurs traitant de leur prise en charge [24, 28, 32].

Comme chez l'adulte [33], une dysfonction myocardique (DM) est fréquemment rapportée chez l'enfant en ME [34]. Elle peut être complète ou segmentaire et le plus souvent transitoire. Son origine naît des modifications catécholaminergiques et cytokiniques de l'ischémie et de la reperfusion myocardiques, ainsi que les dysfonctions endocriniennes. Des anomalies phosphocalciques peuvent aussi être incriminées. L'orage végétatif engendrerait chez l'adulte une cardiopathie adrénérgique de stress prévenue par les bêtabloquants [35]. Les implications possibles d'une déplétion en hormone T3 et d'une composante inflammatoire dans la DM, sont autant de pistes à la prise en charge HD des DP et à l'optimisation des greffons

cardiaques potentiels [36]. L'atteinte myocardique systolique et diastolique était considérée de longue date comme probablement réversible après transplantation [34]. Cette DM est d'évolution le plus souvent favorable avec la réanimation attentive des DP adultes [37] ou pédiatriques [38]. Il en va souvent de même après transplantation, ce qui amène à considérer avec une réelle attention ces greffons cardiaques « extrêmes », pour en redéfinir les meilleures indications pour la greffe [39].

Les perturbations HD observées lors de la ME, qui associent vasoplégie, tachycardie et DM, sont synchrones d'un état d'hypovolémie majeur par contraction des volumes liquidiens extracellulaires d'origine multiple. La restriction hydrique imposée par l'osmothérapie chez le patient cérébro-lésé, et la polyurie abondante d'un diabète insipide (DI) observé chez 70 % des enfants en ME [24, 28, 32], sont les causes majoritaires de cette forte hypovolémie chez le DP pédiatrique. L'hypernatrémie contemporaine fréquente doit être considérée comme délétère pour les greffons (souvent > 155 mmol/L). Elle doit être prévenue par une surveillance clinique et biologique rapprochée et une équilibration précise du bilan hydrique entrée/sortie, en utilisant des solutés de perfusion adaptés (p. ex soluté Glucosé à 2,5% avec des ajouts électrolytiques précis) et par l'administration de desmopressine intraveineuse discontinuée. En limitant les pertes hydroélectrolytiques abondantes dues au DI, la desmopressine peut diminuer l'incidence de l'hypotension artérielle et doit donc être considérée tôt. La vasopressine, qui semble aussi efficace en IV continue pour contrôler le DI, présente l'avantage de pouvoir aussi réduire les besoins en cathécholamines exogènes par un effet vasoconstricteur propre [40]. Des risques potentiels pour les greffons sont rapportés dans cette utilisation [41]. L'hypernatrémie est délétère pour l'homéostasie cellulaire au sein des parenchymes fonctionnels des greffons, notamment hépatiques [30]. Cependant deux études pédiatriques portant sur les complications observées après greffe hépatique, plaident pour l'absence d'influence de l'hypernatrémie observée chez le donneur [42, 43].

Pour prévenir l'hypotension artérielle récurrente lors de la ME, un monitoring HD invasif systématique s'impose afin d'optimiser la perfusion des greffons potentiels. Il permet une expansion volémique précoce par colloïdes, mais contrôlée pour protéger le greffon pulmonaire potentiel de ces jeunes donneurs. L'échographie cardiaque et le suivi régulier de la diurèse par 3h, de la gazométrie et de la lactatémie sont aussi indispensables. La PAM doit être contrôlée à des valeurs proches de celles observées à l'état physiologique pour l'âge du DP pédiatrique [23]. Après un remplissage optimal, le choix des agents vasopresseurs et/ou inotropes selon l'identification du type de défaillance circulatoire (vasoplégie et/ou DM) et les algorithmes locaux de chaque réanimation pédiatrique, vont être déterminants pour assurer la bonne fonctionnalité des greffons. La noradrénaline (0,1 à 0,5 µg/Kg par minute) intervient le plus souvent comme l'agent de premier choix pour le traitement d'une hypotension artérielle persistante. La dopamine qui bénéficie d'effets favorables sur la circulation rénale et mésentérique chez le petit enfant [41], est reconnue profitable de longue date chez le donneur pédiatrique [44], et même préférable à petites doses (inférieures à 5 µg/Kg par minute) pour son action cardiaque post greffe [45].

La substitution hormonale insulinique n'est pas spécifique; elle est cependant souvent limitée par le choix d'un plus soluté adapté (à base de G2,5%) pour compenser la polyurie du DI. Concernant la substitution systématique stéroïdienne et thyroïdienne chère aux équipes nord-américaines [32], aucune étude récente n'a montré leur intérêt en pédiatrie.

## IV. Particularités de la mission « Prélèvement / Greffe pédiatrique »

Pour satisfaire la demande d'organes pédiatriques, la part du prélèvement chez des donneurs de moins de 18 ans ne suffit pas (77% pour les greffons rénaux, 50% pour le cœur et 30% pour le foie en 2016). La pénurie d'organes résiduelle reste alors compensée par les priorités d'attribution à la suite de PMO adultes. Les petits receveurs en attente d'organes vitaux ont toutefois des contraintes morphologiques majeures qui obligent à considérer avec attention le PMO des plus petits donneurs. Il faut pour cela anticiper exhaustivement toutes les causes de non aboutissement, qu'elles concernent la gestion du donneur ou celle du receveur. La faible activité de PMO pédiatrique rapportée par l'ABM doit d'ores et déjà inciter les binômes coordinateurs/réanimateurs travaillant dans des unités intensives pédiatriques aux orientations médicales variées, à une collaboration synergique dans le recensement et dans la prise en charge des DP pédiatriques et de leurs parents. Plusieurs considérations pratiques sont essentielles pour atteindre cet objectif :

- exhaustivité du recensement clinique des enfants DP, en s'aidant des recommandations et du programme CRISTAL action de l'ABM
- rédaction de protocoles de service (objectifs de réanimation systémique, approche des parents, diagnostic de ME)
- anticipation continue des causes de non prélèvement (CNP) avec identification des personnes ressources pressenties à chaque étape et pour chaque situation

Une connaissance approfondie des causes d'échec au don d'organes pédiatriques, permet de développer dans chaque équipe cette collaboration professionnelle singulière entre l'équipe soignante et les personnes ressources, afin de potentialiser la détermination nécessaire à cette tranche d'âge. Dans cet objectif d'augmentation des PMO pédiatriques, quelques situations caractéristiques des démarches pédiatriques sont développées dans la suite du chapitre.

Mais anticiper les causes de non prélèvement, c'est aussi trouver à chaque démarche de PMO une solution pour satisfaire l'offre. C'est donc trouver pour chaque greffon potentiel un receveur immunologiquement et morphologiquement compatible. C'est en cela que le développement de la plateforme européenne d'échanges d'organes, sur lequel travaille l'ABM avec les différents organismes nationaux ou internationaux de recensement, prend tout son sens. Sur la base du respect rigoureux des principes d'équité et de sécurité sanitaires, il vise à faciliter les échanges d'organes en l'absence de receveur national, et transmettre les demandes de greffons pour des patients super-urgents. Face aux manques ponctuels mais récurrents de petits receveurs français immunologiquement et morphologiquement compatibles (cause notée « âge » dans les recensements officiels de l'ABM), cette ouverture vers l'international peut limiter le décès de receveurs pédiatriques en LNA parmi les différentes organisations européennes. Cette année, cette organisation récente a permis le PMO d'un enfant de 3 mois, dans l'objectif d'attribuer le cœur, le foie et les deux reins (prélevés en monobloc) à trois receveurs de trois pays différents de la communauté européenne. Malgré une anticipation majeure par l'ABM, cette collaboration internationale répond à plus de contraintes réglementaires qui allongent les délais de répartition. Pour les équipes de CHPOT en contact avec les équipes de greffe, et bien que soutenues par l'ABM durant l'organisation et le déroulement des PMO, ces échanges imposent aussi de réels efforts supplémentaires de communication en langues étrangères ...

## V. Situations particulières pédiatriques

### 1. ME, Traumatisme et maltraitance

Dans le contexte actuel de pénurie en greffons pédiatriques [46], chaque petit DP d'organe doit être considéré avec détermination par l'équipe médicale. La part majoritaire des causes traumatiques de ME en pédiatrie pouvant amener à des oppositions médico-judiciaires, il était fondamental de travailler avec les magistrats et médecins légistes concernés par ces affaires, afin d'expliquer aux procureurs l'intérêt médical de limiter les oppositions judiciaires au PMO [47]. Ces échanges répétés entre le corps soignant et le monde judiciaire ont pour objectif de développer une communication confiante, pour envisager ensemble d'aborder la délicate question du PMO dans l'Obstacle Médico-Légal (OML). Dans l'objectif d'un PMO en situation d'OML, l'équipe médicale a le devoir de communiquer précisément avec l'équipe judiciaire, afin d'espérer recueillir du magistrat cette autorisation délicate. La priorité dans ces démarches médico-judiciaires étant toujours dévolue à la découverte de la vérité [48], l'obligance et la disponibilité médicales doivent donc souvent être maximales concernant les enquêtes impliquant des petits enfants victimes de traumatismes, en particulier pour les cas de maltraitance [5]. L'équipe médicale et celle de la CHPOT doivent donc conjointement instaurer un climat de confiance réciproque avec les services de l'autorité judiciaire, quant au respect du bon déroulement de l'enquête, en s'impliquant dans la préservation des preuves, prioritaires et légitimes pour l'enfant et sa famille. Une identification claire des différents intervenants médicaux et judiciaires ainsi qu'une anticipation médicale précoce vers un diagnostic lésionnel précis, transmis dans une communication confiante auprès des autorités judiciaires, peuvent garantir une coopération réciproque et affirmée. Il est clair que la responsabilité de la décision relative à l'autorisation de laparotomie pour des PMO, revient au magistrat du parquet, même si les médecins légistes peuvent les conseiller dans leur décision. Il importe donc que soit mis à leur disposition l'ensemble des observations médicales et paramédicales, des certificats, des photographies de l'état cutané ou des organes (greffons prélevés), des CD d'imagerie médicale, des compte rendus médicaux et chirurgicaux, et que l'évolution précise de l'enfant leur soit rapportée pas à pas. Quand le procureur concerné par l'OML autorise finalement la réalisation d'un PMO partiel ou étendu ou tout simplement suspend l'OML, il est important pour la clarté de la communication entre les différents intervenants et la pérennité de la démarche de PMO, qu'il le formule par écrit en faxant cette « autorisation officielle » à la CHPOT [49] (**Annexe 2**).

Il est essentiel que cette demande d'autorisation auprès des magistrats sur la possibilité de réaliser un PMO, précède la recherche délicate de l'autorisation parentale au don. A l'issue des premiers contacts avec le parquet, il est donc important pour la suite de la mission de coordination, que celle-ci puisse recueillir du magistrat un « accord de principe » pour le PMO. Celui-ci permettra à la CHPOT d'initier librement l'accompagnement des parents du défunt et de rechercher au moment opportun leur consentement au PMO. Cette autorisation parentale pourrait s'avérer totalement inappropriée en cas d'OML absolu interdisant le PMO, voire doublement douloureuse pour une famille chez laquelle le don d'organes répond naturellement à un témoignage cohérent dans l'histoire de leur enfant chéri [50 - 52]. Informé par la CHPOT du consentement parental obtenu, le procureur formalisera officiellement et par écrit une autorisation aux fins de PMO et tissus (**Annexe 2**), avec les restrictions imposées par l'enquête médico-judiciaire [49].

## 2. Tumeur cérébrale (TC)

Fréquemment pourvoyeuse d'HTIC réfractaire, la pathologie tumorale cérébrale de l'enfant représente comme chez l'adulte une cause possible de ME. L'incidence effondrée des lésions secondaires systémiques dans ces contextes tumoraux doivent amener à considérer ces ME adultes et pédiatriques. La part des gliomes malins semble certes supérieure chez l'adulte, toutefois l'incidence la plus élevée de TC concerne les enfants plus petits [53]. Une analyse anatomo-pathologique précise est requise dans toute situation tumorale pour estimer le risque sanitaire de cette éventuelle situation de don. Le principe du rapport bénéfice/risque pour des receveurs potentiels au pronostic vital engagé par la gravité d'une défaillance organique vitale, est retenue dans le référentiel en cours à l'ABM afin d'envisager la prélevabilité d'organes précis pour un receveur sélectionné. De fait, la mise en place d'une procédure permettant une analyse anatomo-pathologique accélérée (notamment la préparation de fragments biopsiques prélevés à l'aiguille) en lien avec un neuro-oncopédiatre expérimenté, peut s'avérer très aidante dans le cadre de la prise en charge particulière des patients atteints de tumeur cérébrale et de leur famille.

## 3. Maladies rares

Une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2 000. On dénombre plus de 7000 maladies rares, représentant près de 3 millions de malades en France et plus de 35 millions en Europe. Elles ne sont pas l'apanage de la pédiatrie, toutefois à l'Institut *Imagine* (pôle européen de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques, au cœur du campus de l'hôpital Necker-Enfants Malades), 60 % des enfants accueillis en consultation repartent sans diagnostic et 90 % des maladies génétiques n'ont pas de traitement curatif. Ces patients peuvent être victimes d'accidents ou de soins médicaux lourds avec le risque d'évoluer vers la ME. La question de la prélevabilité de ces organes particuliers et donc de la qualification en temps réel de ces DP doit se poser à chaque fois.

La loi française autorise le don d'organe après la mort dans le respect de principes fondamentaux, comme celui de la sécurité sanitaire pour le receveur (Arrêté du 4 novembre 2014). Cependant, la pénurie actuelle aggravée par les priorités individuelles (pronostic vital engagé du receveur, contrainte immunologique ou morphologie pédiatrique), nous incite à limiter le nombre de prélèvements non aboutis en estimant systématiquement la balance bénéfice/risque pour le receveur de chaque situation unique donneur/receveur. Plusieurs éléments sont alors à prendre en compte pour évaluer au mieux les risques liés à la maladie rare de ces donneurs parfois limites. L'histoire précise et complète de la maladie rare, les risques d'atteinte organique ou tissulaire, et surtout les risques de transmission de la maladie par la greffe s'ils sont connus, sont recherchés auprès des experts de pédiatrie, par la CHPOT confrontée à ces situations. De plus certaines recommandations sont parfois déjà accessibles (European Committee on Organ Transplantation, outil d'aide à la décision rédigée par des experts médicaux auprès de l'ABM, et parfois au sein de quelques fiches Orphanet), et peuvent être proposés en complément, pour le choix *in fine* des équipes de greffe.

Depuis l'évolution du logiciel CRISTAL de recensement des donneurs tenu par l'ABM, un item « maladie rare » a été créé pour consigner toute démarche de ce type. Une extraction de ces données permet progressivement de faire le lien entre les greffes issus de donneurs atteints de maladie rare et l'évolution des receveurs concernés.

## 4. ECMO

L'assistance respiratoire et circulatoire extracorporelle nommée ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) correspond à l'ensemble des techniques de réanimation ayant pour objectif la suppléance pulmonaire ou cardiaque, même post cardiectomie. Différentes modalités techniques sont envisageables chez l'enfant pour restaurer la fonction défaillante et protéger l'homéostasie tissulaire, selon les indications respiratoires ou hémodynamiques concernées. Toutes ces techniques qui ne sont pas propres à l'enfant exigent une anticoagulation continue par héparine non fractionnée pour prévenir les accidents thrombotiques. Les contre-indications retenues sont la prématurité (<34SA), un petit poids (<2Kg), une pathologie pulmonaire irréversible, un déficit immunitaire sévère, un trouble réfractaire de la coagulation (3). Parmi l'ensemble des complications rapportées chez l'enfant (>10%), les hémorragies intracrâniennes et autres accidents ischémiques cérébraux, peuvent notamment évoluer vers la ME (de 1 à 7%) [54 - 56]. Face à cette complication non exceptionnelle a fortiori en ECMO veino-artérielle, les unités médico-chirurgicales pouvant implanter des assistances circulatoires doivent se préparer à la prise en charge diagnostique et homéostasique d'un DP d'organe. Dans le diagnostic clinique de ME d'un patient sous ECMO, deux précautions sont à considérer. D'une part, la pharmacocinétique méconnue des agents sédatifs sous ECMO doit amener le clinicien à être prudent dans l'interprétation de son examen [57]. D'autre part, la réalisation de l'épreuve d'apnée est à adapter selon un protocole de service bien rodé, considérant la préparation du patient à l'épreuve (normocapnie,  $FiO_2$  1 et recrutement alvéolaire avec PEEP > 6), puis en remplaçant par exemple le ventilateur par une valve de CPAP ( $FiO_2$  1, PEEP > 3) durant le temps du débranchement, et en réduisant de façon adaptée à l'âge et au débit sanguin, le balayage gazeux au niveau de la membrane [26, 27].

Par ailleurs, l'ECMO pourrait aussi être considérée pour préserver l'homéostasie des organes jusqu'au PMO, dans le cas où chez un DP dont l'autorisation parentale a été accordée, l'HD resterait médicalement incontrôlable et risquerait de faire échouer la démarche [58]. Enfin, la maîtrise de cette technique de circulation extracorporelle dans un nombre croissant de réanimations pédiatriques, amène l'ABM à entamer une réflexion vers un projet de prélèvements d'organes en situation d'arrêt cardiaque, dans le cadre d'un arrêt des thérapeutiques actives de type Maastricht 3 pour des enfants de réanimation sans projet thérapeutique. Le réel potentiel de recensements supplémentaires envisageables dans les réanimations pédiatriques, semble justifier là aussi une préparation organisationnelle et éthique [59].

## 5. Prélèvement rénal Pédiatrique ; simple ou en bloc ?

La greffe rénale pédiatrique en France est aujourd'hui majoritairement réalisée (~ 70%) à partir de greffons pédiatriques. L'enfant peut aussi recevoir des greffons de donneurs adultes avec la nécessité d'une prise en charge HD adaptée (remplissage > catécholamines) en per et post opératoire, pour permettre l'augmentation imposée de perfusion rénale et prévenir les lésions ischémiques du greffon [60].

La transplantation à partir de reins provenant de petits donneurs de moins de 5 ans est rare et son bénéfice est de longue date controversé [61]. Sur ces petits greffons aux vaisseaux très fins, le risque de complications thrombotiques précoces est préoccupant et domine l'éventualité de complications hypertensives, urologiques ou néphrologiques, dont l'hyperfiltration en cas de masse néphronique insuffisante peut aussi conduire à la dysfonction du greffon [62, 63]. En France, une fois passées les complications thrombotiques de

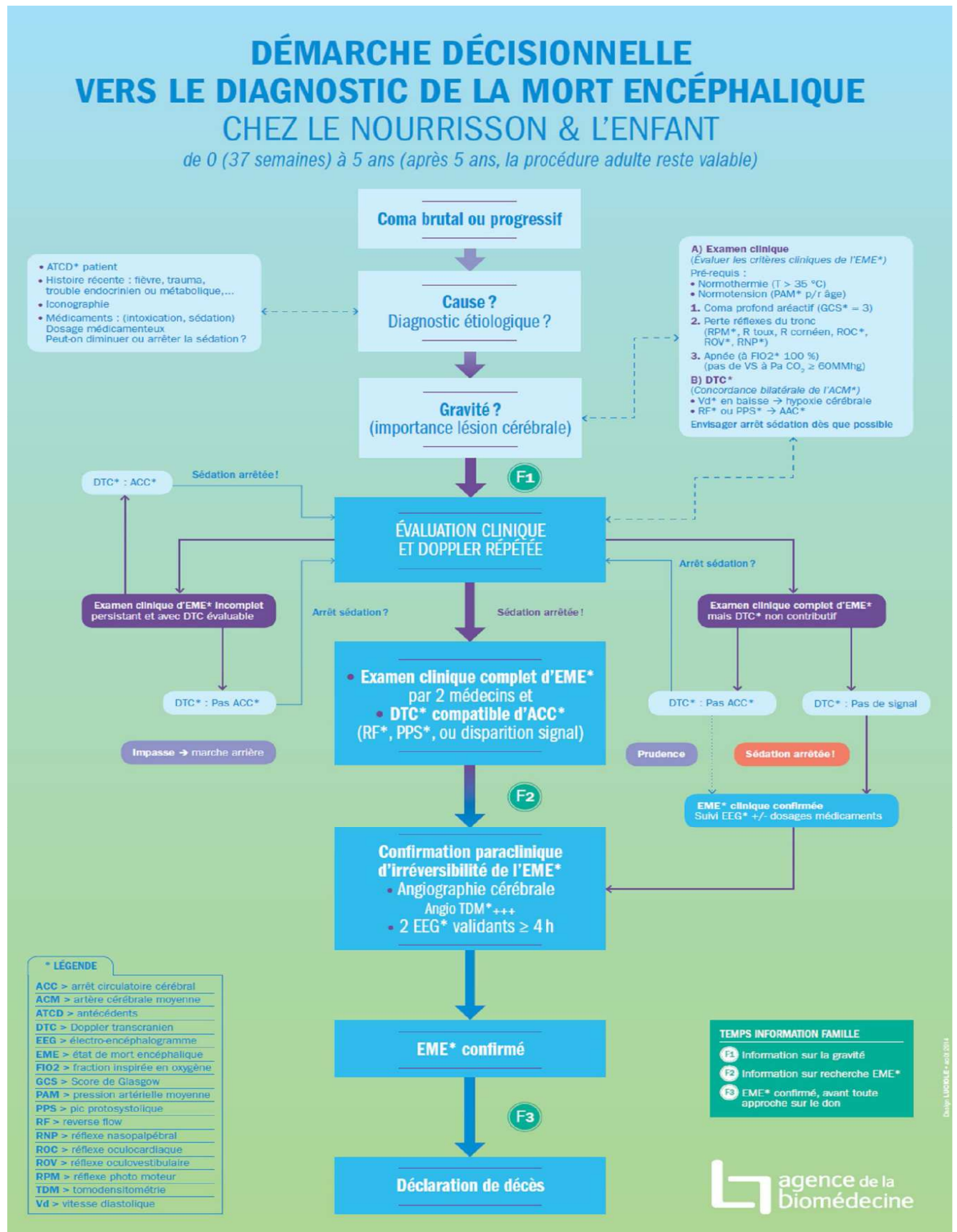


la période initiale post-greffe, les résultats sont très bons résultats avec des reins de 3 à 5 ans, c'est à dire de 15 à 20 kg (**Figure 5**). Quand des reins petits ne sont pas attribués à des receveurs pédiatriques, alors les deux reins peuvent être prélevés en monobloc permettant un capital néphronique suffisant pour un receveur plus âgé. Les auteurs rapportent des fonctions rénales post greffes correctes chez des receveurs adultes [64, 65]. Après le cap des complications aiguës post opératoires, cette alternative permet une survie des greffons supérieure à celle d'un greffon unique, et équivalente à celle d'un greffon de donneur vivant [66, 67]. La croissance des petits reins greffés en bloc se fait en quelques mois jusqu'à la taille d'un rein adulte, et permet une amélioration du taux de filtration glomérulaire jusqu'à 5 ans post transplantation [68 - 71]. Cette pratique participe à la lutte contre la pénurie adulte, mais semble surtout se développer à l'étranger à partir de donneurs en ME ou en DDAC [72 - 74]. Dans notre expérience, une patiente très contrainte immunologiquement a pu bénéficier de cette technique de greffe rénale « en bloc » après prélèvement chez un donneur de 2 ans et sortir de la dialyse après 33 ans en LNA. La greffe rénale en bloc permettrait également la transplantation d'enfants à partir de greffons issus de patients de petit poids [62, 63, 75, 76], avec une efficacité comparable à la procédure standard, ceci en réduisant les délais d'attente [77 - 80]. Toutefois, sur l'analyse étendue des données de 1996 à 2013 contenues dans les bases de données nationales américaines de prélèvements et de greffes, la prudence doit être retenue quant au bénéfice des greffes rénales pédiatriques issues des tout petits donneurs (10 à 20 Kg) en comparaison des greffes de reins adultes [81].

## **Conclusion :**

Le prélèvement pédiatrique est rare presque confidentiel, toutefois il est indispensable pour répondre aux besoins des petits receveurs morphologiquement contraints, notamment les petits en attente de cœurs. De plus, les autres greffons pédiatriques disponibles à l'issue de ces PMO contribuent pleinement à réduire la pénurie d'organes, en priorité pour les enfants mais aussi pour les adultes en LNA.

Le recensement d'enfant en ME clinique doit donc être considéré par l'équipe soignante avec une réelle attention, en évitant toute forme d'autocensure quant à la qualification du donneur. Par la suite, la rigueur médicale qu'impose le diagnostic légal de ME et la protection des greffons, doit être simultanée d'un accompagnement parental progressif et individualisé, ainsi que d'une anticipation vigilante sur les causes pouvant empêcher d'aboutir au PMO. Finalement, mis à part quelques particularités administratives ou organisationnelles propres à la pédiatrie, l'essentielle de la mission médicale et de la coordination du donneur pédiatrique se distingue assez peu de l'exigence accordée dans les démarches menées chez l'adulte.



## Annexe 2.



COUR D'APPEL DE PARIS

PARQUET DU TRIBUNAL  
DE GRANDE INSTANCE DE PARIS

Terc DIVISION  
SECTION 14  
Section des mineurs

### **AUTORISATION AUX FINS DE PRELEVEMENTS D'ORGANES, TISSUS, CELLULE ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN AVANT AUTOPSIE OU INVESTIGATIONS MEDICO-LEGALES**

Le Procureur de la République près le Tribunal de grande instance de Paris,

Vu la Loi n° 2004-8000 du 6 août 2004 relative à la bioéthique portant révision de la Loi bioéthique n° 94-654 du 29 juillet 1994 ;

Vu les articles L.1231-1 à L.1232-6 et R.1232-1 à R.1232-14, L.1241-6, R.1241-1 et R.1241-2 du Code de la Santé Publique ;

Vu l'arrêté du 27 février 1998 (JO du 27 mars 1998) portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives aux prélèvements d'organes finalité thérapeutique sur personne décédée ;

Vu l'arrêté du 1<sup>er</sup> avril 1997 (JO du 6 avril 1997) portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives aux prélèvements de tissus et au recueil des résidus opératoires issus du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques ;

Vu le constat de mort encéphalique de ..... établi par .....

Vu les pièces transmises par télécopie ce jour par le Professeur ..... au Service de l'Hôpital ..... relatives au prélèvement d'organe sollicité, à sa finalité thérapeutique ainsi qu'aux méthodes employées ;

Vu les renseignements pris auprès du Docteur ....., médecin légiste à l'Institut Médico-Légal de Paris ;

Vu le consentement de ....., recueilli par .....

PARQUET TGI

14, quai des Orfèvres  
75008 - Paris Louvre RP SP

**EN CONSÉQUENCE,**

AUTORISONS la laparotomie de M. .... en vue de l'ablation .....

DISONNS qu'il sera également procédé à une biopsie du ..... en vue d'analyses médico-légales ultérieures ;

Que le médecin réalisera un compte-rendu opératoire précis mentionnant les moindres lésions, ainsi que des clichés photographiques des temps opératoires et de l'organe prélevé ;

Que l'ensemble de ces pièces, ainsi que la ponction par biopsie seront transmis à l'Institut Médico-Légal de Paris ;

DISONNS qu'une copie de cette autorisation sera conservée au Greffe du Parquet du Tribunal de grande instance de Paris et qu'une expédition en sera transmise au Service de Réanimation Médicale de l'Hôpital .

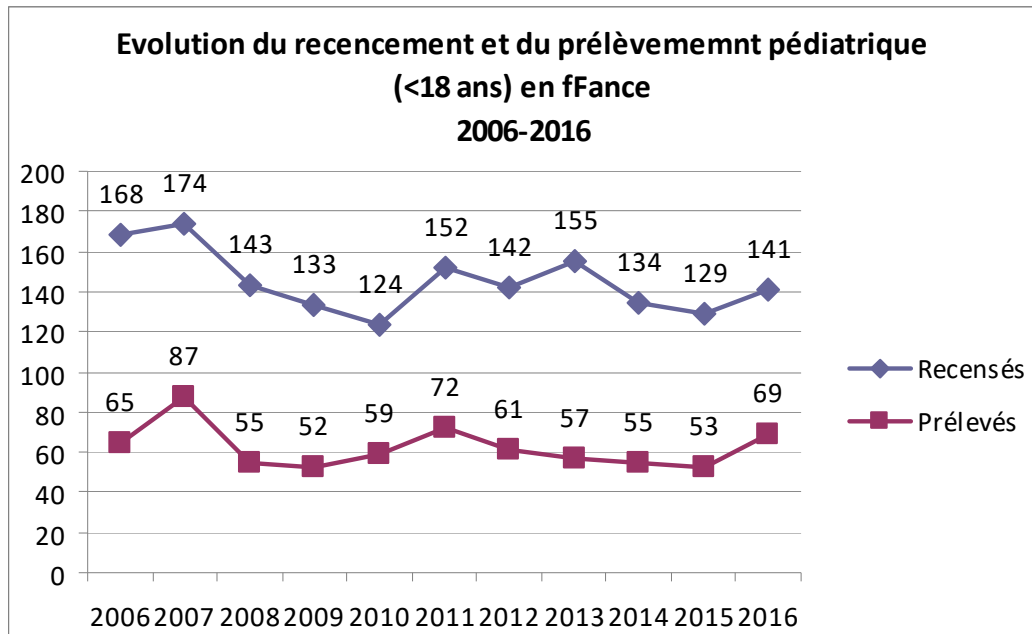
**Fait au Parquet, le à  
le Procureur de la République**

PARQUET TGI

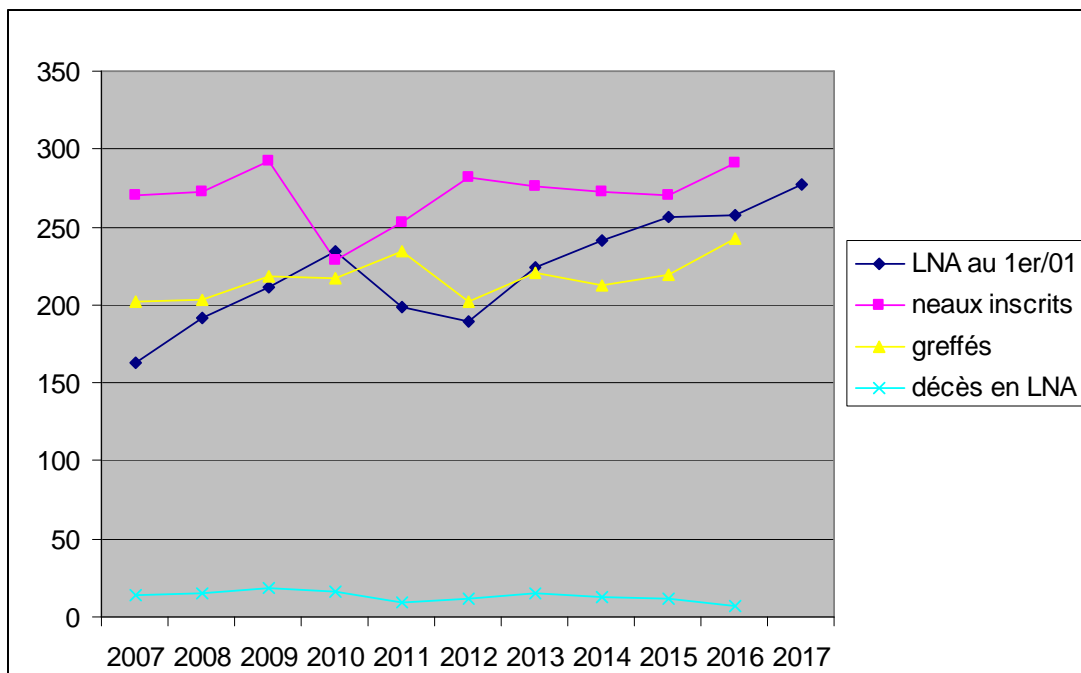
14, quai des Orfèvres  
75059 -Paris Louvre RP SP

**Figure 1. Evolution du recensement, du prélèvement et de la LNA pédiatrique**

- Figure 1a. Evolution globale du Recensement et du Prélèvement pédiatriques de 2006 à 2016

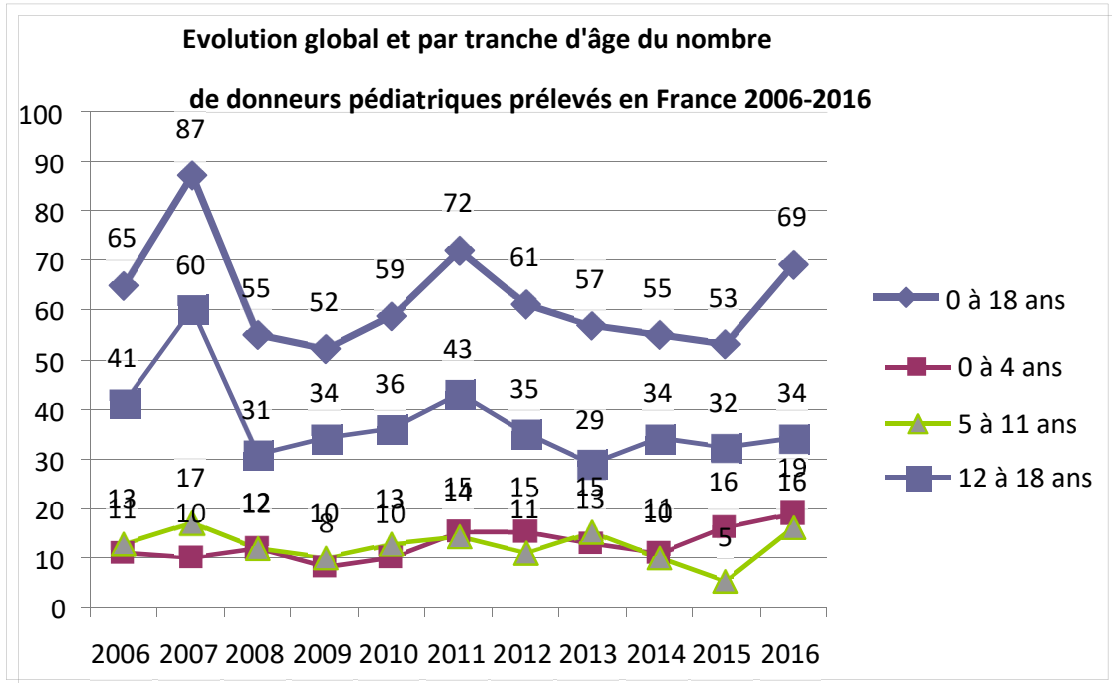


- Figure 1b. Evolution des receveurs de moins de 18 ans en LNA de 2007 à 2017, tout organe confondu

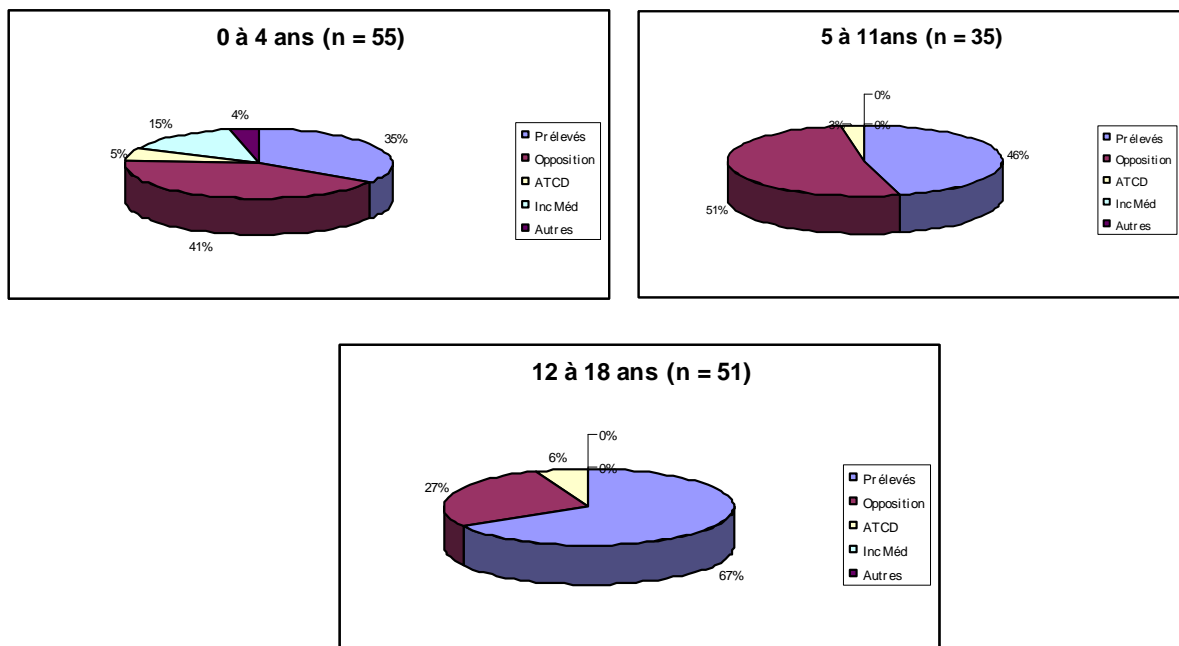


**Figure 2. Evolution du nombre et du devenir des donneurs pédiatriques de 2006 à 2016**

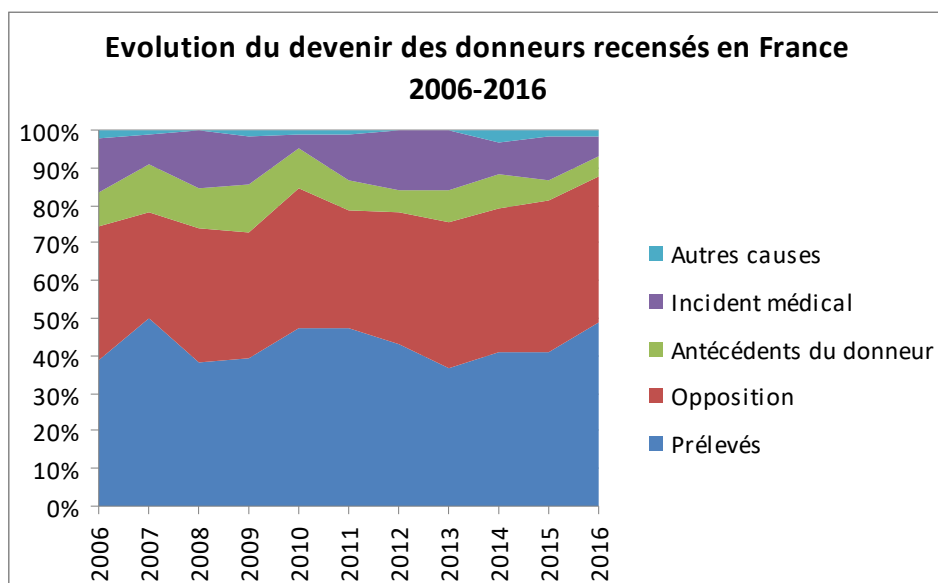
- Figure 2a. Evolution du nombre de donneurs pédiatriques prélevés en France de 2006 à 2016, globale et par tranches d'âge



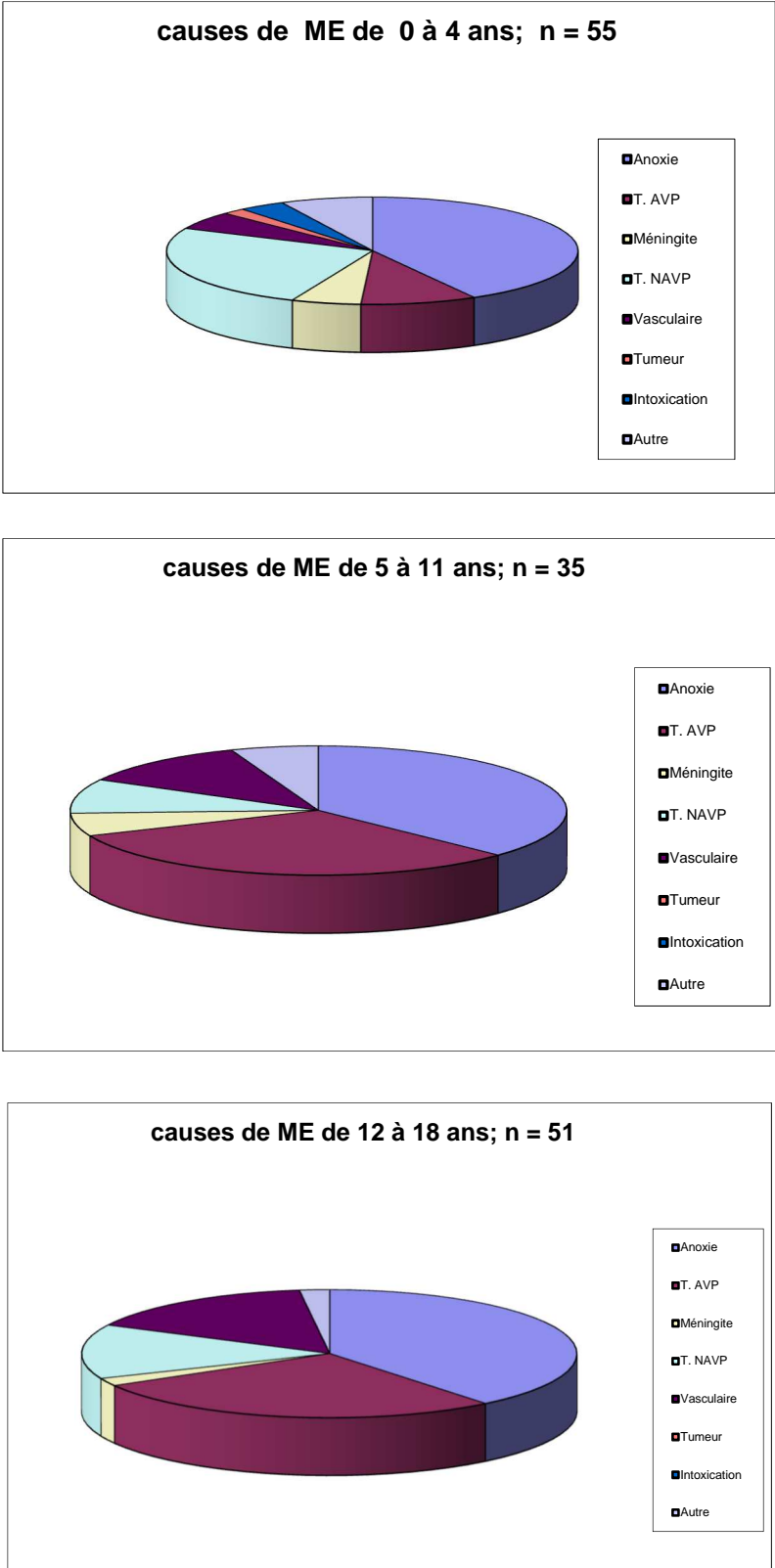
- Figure 2b. Devenir des enfants recensés en ME en 2016, par tranche d'âge



- Figure 2c. Evolution globale du devenir des recensés pédiatriques en ME, de 2006 à 2016



**Figure 3. Causes des décès par ME chez l'enfant en 2016**

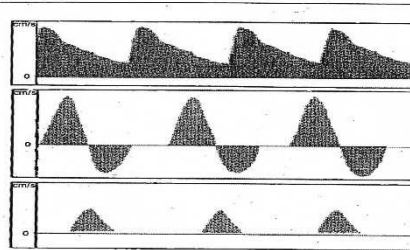




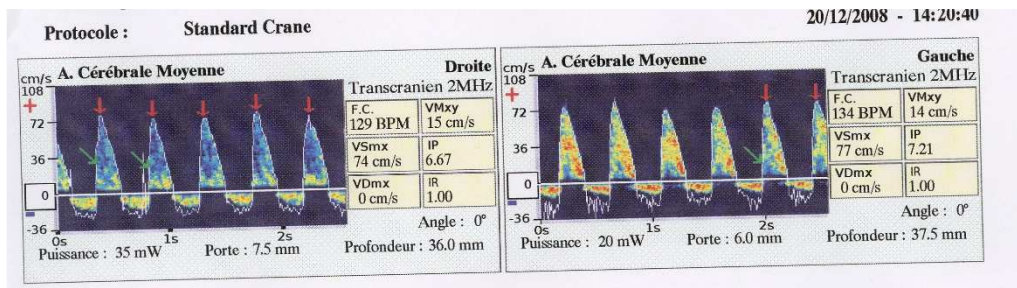
## Figure 4. Doppler transcrânien

### - Figure 4a. Différents aspects du signal Doppler transcrânien

En haut : normal avec courbe systolo-diastolique ; au milieu : back-flow avec pics systoliques et flux diastolique inversé ; en bas : pics proto-systoliques isolés. D'après Monteiro et al. [13]



### - Figure 4b. Back flow (ou Reverse Flow) au DTC (données personnelles)



### - Figure 4c. Pics proto-systoliques au DTC (données personnelles)

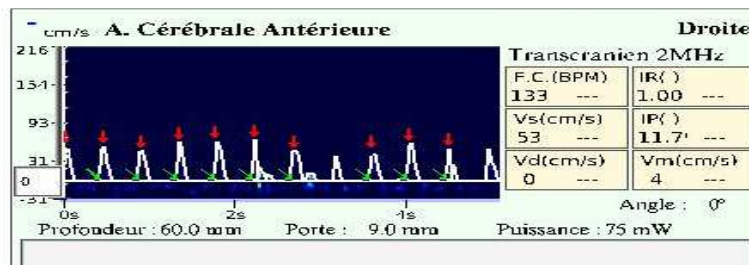
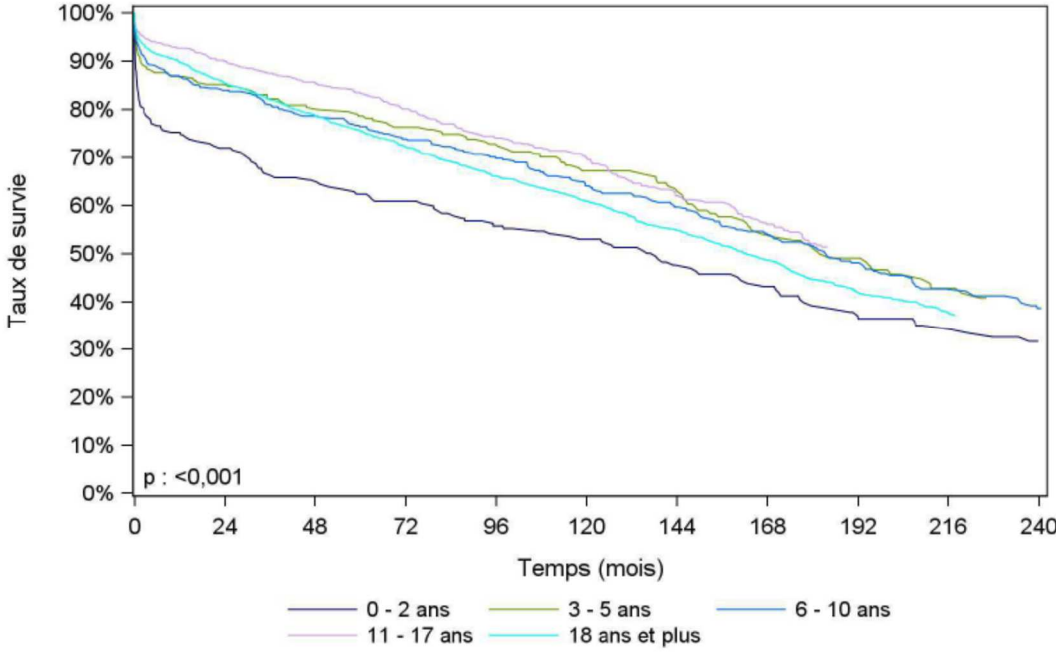


Figure 5. Survie du greffon après greffe rénale pédiatrique selon l'âge du donneur (Données ABM, 1985-2015)



**Tableau 1. Objectifs systémiques pour le DP pédiatrique**

<b>Paramètres</b>	<b>Valeurs</b>
Température	35,5 – 38°C
Diurèse	0,5 – 3 mL./Kg/h
pH	7,35 – 7,45
PaO <sub>2</sub>	80 – 100 mmHg
PaCO <sub>2</sub>	35-45 mmHg
SpO <sub>2</sub>	≥ 95%
Natrémie	135 – 145 mmol./L
Hb	> 7 g/dL (> 10 g/dL. chez le nourrisson)
Plaquettes	> 50 x 10 <sup>9</sup> /L.
TP	> 50%
INR	< 2,0
Fibrinogène	> 1g/L.
Glycémie	5 – 10 mmol./L.
PAM recommandée	> 10 ans : > 65 mmHg 5 – 10 ans : 60 – 65 mmHg < 5 ans : 50 – 60 mmHg

## Références

1. Agence de la biomédecine. Rapport médical et scientifique 2016.  
<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/accueil.htm>
2. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the PICU at five U.S. teaching hospitals\*. Crit Care Med. 2014 Sep;42(9):2101-8.  
doi: 10.1097/CCM.0000000000000498. PMID: 24979486
3. Rambaud J, Guilbert J, Guellec I, Jean S, Durandy A, Demoulin M, Amblard A, Carbajal R, Léger P-L. Place de l'assistance respiratoire et circulatoire extracorporelle de courte durée (ECMO), post-cardiotomie exclue, dans la prise en charge des défaillances graves du nouveau-né et de l'enfant. Archives de pédiatrie 2017 ;24 :578-586.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2017.03.001>
4. Lasbeur L, Thélot B. Mise en place d'un système de surveillance épidémiologique de la mortalité par traumatisme chez les enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine. Archives de Pédiatrie 2014 ; 21 N°11:1180-6.
5. Vergnaud E, Quéré R, Leboucher L, Meyer P-G, Rey-Salmon C, Dhervilly L, Blanot S. Mort encéphalique traumatique et don d'organes en pédiatrie. Comment optimiser le prélèvement d'organes lorsqu'un obstacle médico-légal pourrait s'y opposer ? Méd. Intensive Réa 2017 Mars 2017, Vol 26, Issue 2, pp 148–154.  
DOI 10.1007/s13546-017-1257-5.
6. Recommandations l'ANOCEF et du CNO-SFNC pour les donneurs atteints de tumeurs cérébrales / Version 5, 15 Octobre 2015 - Mise en ligne 27/07/2016.  
<https://www.anocef.org/download.php?modele=anocef...donneurs-tumeurs-cerebrales>
7. Décret no 96-1041 du 2 décembre 1996, relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le Code de la santé publique (JO du 4 décembre 1996).
8. Circulaire DGS/SQ 4 no 96-733 du 4 décembre 1996 relative au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques défini par le décret no 96-1041 du 2 décembre 1996 (JO du 4 décembre 1996).  
[https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=2CC2D0-B2095E4B6E343A05BD57F05664.tpdjo14v\\_3?cidTexte=JORFTEXT000000196811](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=2CC2D0-B2095E4B6E343A05BD57F05664.tpdjo14v_3?cidTexte=JORFTEXT000000196811).  
Accessed June 16, 2017.
9. Task Force on brain death in children. Guidelines for the determination of brain death in children Pediatrics 1987 ; vol. 80, pp 298-300.
10. Conférence d'experts Mort Encéphalique chez l'enfant : particularités diagnostiques et thérapeutiques. In: Pottecher T (ed) Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue d'un prélèvement d'organes. Elsevier 1998, Paris, p 107.
11. Paut O, Wasier AP, Charpentier A, Camboulives J. Particularités du donneur pédiatrique. In : Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenailon A editors Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus. Elsevier 2005, Paris: pp 181-189.
12. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M; Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of American Academy of Pediatrics; Child Neurology Society. Clinical

- report—Guidelines for the determination of brain death in infants and children: an update of the 1987 task force recommendations. *Pediatrics* 2011;128: e720–e740.  
doi: 10.1542/peds.2011-1511. PMID: 21873704.
13. Monteiro LM, Bollen CW, Van Huffelen AC, et al. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32: pp 1937–44.
  14. Bissonnette B, Leon JE. Transcranial Doppler in pediatrics. *J. Of Neurosurgical Anesthesiology*, 1991 ; 3 (1): 77.
  15. Melo JRT, Di Rocco F, Blanot S, Cuttaree H, Sainte-Rose C, Oliveira-Filho J, et al. Transcranial Doppler can predict intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injuries. *Childs Nerv Syst* 2011 ; 27(6):979-83.  
doi: 10.1007/s00381-010-1367-8. PMID: 21207041
  16. Bode H, Sauer M, Pingsheim W. Diagnoses of brain death by transcranial Doppler sonography. *Arch Dis Child* 1988; 63: pp1474–78.
  17. S. Blanot, J. Montmayeur, A. Salvadori, G. Ottonello, G. Orliaguet. Évaluation rétrospective de l'épreuve d'apnée chez l'enfant en mort encéphalique. *Méd. Intensive Réa* 2016 ; 25: pp 171–8.  
doi 10.1007/s13546-016-1222-3
  18. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, Ricolfi F, Kuoch V, Mourey F, Tenailon A, Dupas B. CT angiography for brain death diagnosis. *Am J Neuroradiol.* 2009; 30(8): pp 1566-70.  
doi: 10.3174/ajnr.A1614. PMID: 19406767
  19. SFNR, SFR, ABM. Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *J Neuroradiol* 2011; 38 : 36–9.
  20. Hindy C, Orliaguet G, Meyer P, et al. Pediatric brain death diagnosis in the view of organ donation in France. *Transplantation* 2009 ; 87(4):616–7.  
DOI: 10.1097/TP.0b013e3181963d91. PMID: 19307802
  21. Tachea A, Badeta N, Azizia A, Behra J, Verdyb S, Delabrousse E. Multiphase whole-body CT angiography before multiorgan retrieval in clinically brain dead patients: Role and influence on clinical practice. *Diagn Interv Imaging.* 2016; 97(6):657-65.  
doi: 10.1016/j.diii.2015.06.024; PMID: 27017096
  22. N. André-Obadia, P. Sauleau, F. Cheliout-Heraut, P. Conversf,, R. Debs, M. Eisermann, M. Gavaretl, J. Isnard, J. Jung, A. Kaminska, N. Kubis, M. Lemesle, L. Maillard, L. Mazzola, V. Michel, A. Montavont, S. N’Guyen, V. Navarro, D. Parain, B. Perin, SD. Rosenberg, H. Sediri, C. Soufflet, W. Szurhaj, D. Taussig, A. Touzery -de Villepin, L. Vercueil, M.D. Lamblin. Recommandations françaises sur l'électroencéphalogramme. *Neurophysiologie Clinique* 2014 ; 44, 515—612.  
doi.org/10.1016/j.neucli.2014.10.001
  23. Blanot S, Quéré R, Vergnaud E, Montmayeur J, Orliaguet GA. Mort encéphalique pédiatrique, nouvelles recommandations diagnostiques. *Anesthésie & Réanimation* 2016 ; Volume 2, Issue 5, pp 321-327.  
<https://doi.org/10.1016/j.anrea.2016.08.008>
  24. Blanot S, Gestion du donneur d'organes pédiatriques. *Réanimation* (2013) 22:S323-S335.  
doi 10.1007/s13546-012-0628-9
  25. C Okuyaz, H Birbicer, N Doruk, A Atici. Bispectral index in confirmation of brain death in children. *J. Child Neurology*; 2006, 21, 9, pp 799-801.  
doi 10.1007/s13546-012-0628-9. PMID: 16970889

26. Giani M, Scaravilli V, Colombo SM, Confalonieri A, Leo R, Maggioni E, Avalli L, Vargiolu A, Citerio G. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients Intensive Care Med 2016; 42: pp 72.  
DOI 10.1007/s00134-015-4105-6. PMID: 26556611
27. Jarrah RJ, Ajizian SJ, Agarwal S, Copus SC, Nakagawa TA. Developing a Standard Method for Apnea Testing in the Determination of Brain Death for Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Pediatric Case Series Pediatr Crit Care Med. 2014 Feb;15(2): pp 38-43.  
doi: 10.1097/PCC.000000000000006. PMID: 24201855
28. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, Byrnes MC, DeVita MA, Grissom TE, Halpern SD, Nakagawa TA et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. Crit Care Med. 2015 Jun;43(6):1291-325.  
doi: 10.1097/CCM.0000000000000958; PMID: 25978154
29. Finfer S1, Bohn D, Colpitts D, Cox P, Fleming F, Barker G. Intensive care management of paediatric organ donors and its effect on post-transplant organ function. Intensive Care Med. 1996 Dec;22(12):1424-32.  
PMID: 8986499
30. Pinsard M, Kerforne T, Mimos O. Conséquences de la mort encéphalique et réanimation du donneur d'organes. 2013; Sfar, Conférence d'actualisation.
31. Champigneulle B, Charpentier J. Conséquences cardiovasculaires de la mort cérébrale et prise en charge pour prélèvement d'organe(s) Réanimation 2015; 24: pp 140-151.  
doi 10.1007/s13546-015-1055-5
32. Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, et al (2006) Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. CMAJ 174: S13–32  
doi: 10.1503/cmaj.045131. PMID: 16534070
33. Dujardin KS, Mc Cully RB, Wijdicks EFM, et al. Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. J Heart Lung Transplant 2001; 20: pp 350–7  
doi.org/10.1016/S1053-2498(00)00193-5. PMID: 11257562
34. Paul JJ, Llyod YT, Shaddy RE, Minich LLA. Spectrum of left ventricular dysfunction in potential pediatric heart transplant donors. J. Heart Lung Transplant. 2003; 22, 5: 548-52.  
PMID: 12742417
35. Ferrera R, Hadour G, Tamion F et al. Brain death provokes very acute alteration in myocardial morphology detected by echocardiography : preventive effect of betablockers. Transplant Int 2011; 24: 300-6.
36. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. Hormonal therapy in the brain dead organ donor: experimental and clinical studies. Transplantation 2006; 82: 1396-401  
doi: 10.1097/01.tp.0000237195.12342.f1. PMID: 17164704
37. Casartelli M, Bombardini T, Simion D, Gaspari MG, Procaccio F. Wait, treat and see: echocardiographic monitoring of brain-dead potential donors with stunned heart. Cardiovascular Ultrasound. 2012;10:25–25.  
doi: 10.1186/1476-7120-10-25. PMID: 22721412
38. Krishnamoorthy V, Borbely X, Rowhani-Rahbar A, Souter MJ, Gibbons E, Vavilala MS. Cardiac Dysfunction Following Brain Death in Children: Prevalence, Normalization, and Transplantation. Pediatric Critical Care Medicine 2015;16(4):e107–12.

- doi: 10.1097/PCC.0000000000000397. PMID: 25828779
39. Coppere Z, Evaluation de la fonction myocardique de l'enfant en mort encéphalique. Mémoire de DES d'Anesthésie-Réanimation, 2016; Paris.  
[http://medias.desar.org/Memoires-Theses/Memoires/2016/c\\_Coppere\\_Zoe\\_web.pdf](http://medias.desar.org/Memoires-Theses/Memoires/2016/c_Coppere_Zoe_web.pdf)  
Accessed June 16, 2017
  40. Katz K, Lawler J, Wax J, O'Connor R, Nadkarni V. Vasopressin pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery. *Resuscitation*. 2000;47(1):33-40. PMID: 11004379
  41. Martikainen TJ, Kurola J, Kärjä V, Parviainen I, Ruokonen E. Vasopressor agents after experimental brain death: effects of dopamine and vasopressin on vitality of the small gut. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2449-56. doi:10.1016/j.transproceed.2010.04.060. PMID: 20832523
  42. Uribe M, Alba A, González G, Hunter B, Heine C, Iñiguez R, Cavallieri S, Flores L, Soto P, Auad H, Zuleta R, Acuña C. Pediatric liver transplant outcome using severe hypernatremic donors. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3726-7.  
doi: 10.1016/j.transproceed.2013.08.078. PMID: 24315009
  43. Kaseje N, McLin V, Toso C, Poncet A, Wildhaber BE. Donor hypernatremia before procurement and early outcomes following pediatric liver transplantation. *Liver Transpl*. 2015 Aug;21(8):1076-81.  
doi: 10.1002/lt.24145. PMID: 25902852
  44. Kisson N, Frewen TC, Bloch M, Gayle M, Stiller C. Pediatric organ donor maintenance: pathophysiologic derangements and nursing requirements. *Pediatrics*. 1989 Oct;84(4):688-93.  
PMID: 2780131
  45. Richmond ME, Easterwood R, Singh RK, Gilmore L, Beddows K, Zuckerman WA, Mc Feely ED, Chen JM, Addonizio LJ. Low-Dose Donor Dopamine Is Associated With a Decreased Risk of Right Heart Failure in Pediatric Heart Transplant Recipients. *Transplantation*. 2016 Dec;100(12):2729-2734.  
doi: 10.1097/TP.0000000000001059. PMID: 26784116
  46. Jeewa A, Manlihot C, Kantor PF, Mital S, Mc Crindle BW, Dipchand AI. Risk factors for mortality or delisting of patients from the pediatric heart transplant waiting list. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 462–468.  
doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.09.018. Epub 2013 Nov 1. PMID: 24183905
  47. Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée (JO du 25 novembre 2015).  
<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2015/10/29/AFSP1526242A/jo/texte>.  
Accessed June 16, 2017
  48. Delannoy Y, Averland B, Hédouin V, Ludes B, (1994) Recommandation de la Société française de médecine légale, prélèvements d'organes et décès médico-légaux. [http://sfmlasso.fr/images/docs/Recommandation\\_pmo.pdf](http://sfmlasso.fr/images/docs/Recommandation_pmo.pdf).  
Accessed June 16, 2017.
  49. Vergnaud E, Quéré R, Leboucher L, Meyer PG, Rey-Salmon C, Dhervilly L, Blanot S. Comment médecins et magistrats peuvent-ils optimiser le prélèvement d'organes pédiatriques en situation d'obstacles médico-légal ? *Gazette du palais* 2016, 15 novembre, 40: pp 19 – 23.
  50. Simpkin AL, Robertson LC, Barber VS, Young JD, (2009) Modifiable factors influencing relatives' decision to offer organ donation: systematic review. *BMJ* 338: b991.  
doi: 10.1136/bmj.b991. PMID: 19383730

51. Rodrigue JR, Cornell DL, Howard RJ. Pediatric organ donation: what factors most influence parents' donation decisions? *Pediatr Crit Care Med*. 2008; 9(2):180-5.  
doi: 10.1097/PCC.0b013e3181668605. PMID: 18477931
52. Coq JM. Corps d'enfants et dons d'organes. *Le Journal des Psychologues*. 2008/10 n° 263 | pages 63 à 66.  
doi : 10.3917/jdp.263.0063
53. iPubli-Inserm – Tumeurs cérébrales - Incidence et mortalité chez l'enfant  
[www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=34](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=34)
54. McMullan DM, Thiagarajan RR, Smith KM, Rycus PT, Brogan TV. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation outcomes in term and premature neonates *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jan;15(1):e9-e16. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182a553f3.
55. Hervey-Jumper SL, Annich GM, Yancon AR, Garton HJL, Muraszko KM, Maher CO. Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children *J Neurosurg Pediatrics* 2011; 7: pp 338–344.  
doi: 10.3171/2011.1.PEDS10443. PMID: 21456903
56. Cengiz P, Seidel K, Rycus PT, Brogan TV, Roberts JS. Central nervous system complications during pediatric extracorporeal life support: Incidence and risk factors *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 12: pp 2817-2824.
57. Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation: implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(5): pp 403-17. Review.  
doi: 10.2165/00003088-200342050-00001. PMID: 12739981
58. Isnardi DI, Olivero F, Lerda R, Guermani A, Cornara G. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to organ donation: a case report. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7): pp 2619-20.  
doi: 10.1016/j.transproceed.2013.07.015. PMID: 24034006
59. Pregernig A and Karam O, Potential Pediatric Organ Donors After Cardiac Death. *Transplant Proc*. 2016 Oct;48(8):2588-2591.  
doi: 10.1016/j.transproceed.2016.06.049; PMID: 27788786
60. Taylor K, Kim WT, Maharramova M, Figueroa V, Ramesh S, Lorenzo A. Intraoperative management and early postoperative outcomes of pediatric renal transplants. *Ped Anesth*. 2016; 26: 987-991.  
doi: 10.1111/pan.12979. PMID: 27535492
61. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V et al. Outcome of en bloc and single kidney transplantation from very young cadaveric donors. *Transplantation* 1997; 63(10): 1405-1410.  
PMID: 9175801
62. Maluf DG, Carrico RJ, Rosendale JD, Perez RV, Feng S. Optimizing recovery, utilization and transplantation outcomes for kidneys from small, ≤20 kg, pediatric donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013;13(10):2703-12.  
doi: 10.1111/ajt.12410. PMID: 24010942
63. Thomusch O, Tittelbach-Helmrich D, Meyer S, Drognitz O, Pisarski P. Twenty-year graft survival and graft function analysis by a matched pair study between pediatric en bloc kidney and deceased adult donors grafts. *Transplantation*. 2009;15,88(7):920-5.  
doi: 10.1097/TP.0b013e3181b74e84. PMID:19935464
64. Yu SJ., Liu HC., Song L, Dai HL, Peng FH, Peng LK. Dual Kidney Transplantation From Pediatric Donors to Adult Recipients *Transplantation Proceedings* 2015; 47: pp 1727-1731.  
doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.100. PMID: 26293041



65. Dave RV, Hakeem AR, Dawrant MJ, Ecuyer CL, Lewington AJ, Attia MS, Hostert L, Finlay E, Ahmad N. Renal Transplantation From Pediatric Donors in the United Kingdom. *Transplantation*. 2015 Sep;99(9):1968-75.  
doi: 10.1097/TP.0000000000000575. PMID: 25651310
66. Sharma A, Fisher RA, Cotterell AH, King AL, Maluf DG, Posner MP. En bloc kidney transplantation from pediatric donors: comparable outcomes with living donor kidney transplantation. *Transplantation*. 2011 Sep 15;92(5):564-9.  
doi: 10.1097/TP.0b013e3182279107. PMID: 21869746
67. Bhayana S, Kuo Y-F, Madan P, Mandaym S, Thomas PG, Lappin JA, et al. Pediatric en bloc kidney transplantation to adult recipients: more than suboptimal? *Transplantation*. 2010 Aug 15;90(3):248-54.  
doi: 10.1097/TP.0b013e3181e641f8. PMID: 20548262
68. Marañes A, Herrero JA, Marron B, Marques M, Cruceyra A, Portoles J, et al. Functional glomerular reserve in recipients of en bloc pediatric transplant kidneys. *Transplantation*. 1998 Mar 15;65(5):677-80.  
PMID : 9580118
69. Pelletier SJ, Guidinger MK, Merion RM, Englesbe MJ, Wolfe RA, Magee JC, et al. Recovery and utilization of deceased donor kidneys from small pediatric donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2006 Jul;6(7):1646-52.  
doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01353.x PMID: 16827866
70. Mohanka R, Basu A, Shapiro R, Kayler LK. Single versus en bloc kidney transplantation from pediatric donors less than or equal to 15 kg. *Transplantation*. 2008;86(2):264-8.  
doi: 10.1097/TP.0b013e318177894e; PMID: 1864548
71. Kayler LK, Magliocca J, Kim RD, Howard R, Schold JD. Single kidney transplantation from young pediatric donors in the United States. *Am J Transplant*. 2009;9(12):2745-51.  
doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02809; PMID: 20021480
72. Peng F, Yu S, Peng L, Xie X, Gao C, Tan L, DAI H, Guo Yong, Lan G, Wang Y, Tang X, Fang C, Nie M. Transplantation of en bloc kidneys from cardiac deceased small pediatric donors: 2 case reports and literature review *Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;39(2):204-8.  
doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2014.02.017. PMID: 24608394
73. Cicora F, Paz M, Mos FA, Petroni J, Roberti JE. Belatacept-based immunosuppression in a chagasic adult recipient of en bloc pediatric kidneys. *Transplantation*. 2014 Aug 27;98(4):e34-5.  
doi: 10.1097/TP.0000000000000282. PMID: 25140706
74. Raza SS, Ravula PK, Hakeem AR, Lodge PA, Baker RJ, Ahmad N. En bloc kidney transplant from young pediatric donors: a scope to increase the donor pool. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 2014;12(3):261-4.  
doi: 10.6002/ect.2013.0062. PMID: 24446706
75. Pape L, Hoppe J, Becker T, Ehrich JH, Neipp M, Ahlenstiel T, Offner G. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(9): pp 2596-600.  
PMID: 16861725
76. Zhao W-Y, Zhang L, Zhu Y-H, Chen Y, Zhu F-Y, Shen Q, et al. En bloc kidneys transplanted from infant donors less than 5 kg into pediatric recipients. *Transplantation*. 2014 Mar 15;97(5):555-8.  
doi: 10.1097/01.tp.0000437174.55798.0b; PMID: 24162253

77. Afanetti M<sup>1</sup>, Niaudet P, Niel O, Saint Faust M, Cochat P, Berard E. Pediatric en bloc kidney transplantation into pediatric recipients: the French experience. *Pediatr Transplant*. 2012 Mar;16:183-6.  
DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01654.x. PMID:22360402
78. Wang Z, Yap HK, Prabhakaran K, Tiong HY. Optimising utilisation of kidneys from very young deceased donors: the technique of en bloc kidney transplantation. *Singapore Med J*. 2015 Aug;56(8):e137-8.  
doi: 10.11622/smedj.2015128. PMID: 26310490
79. Winnicki E, Dharmar, Tancredi D, Butani L. Comparable Survival of En Bloc versus Standard Donor Kidney Transplants in Children *J Pediatr* 2016;173: pp 169-74.  
doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.054. PMID: 26898807
80. HY Wang, J Li, LS Liu, RH Deng, Q Fu, DSC Ko, HX Zhang, SX Deng, CX Wang. En bloc kidney transplantation from infant donors younger than 10 months into pediatric recipients *Pediatric Transplantation*. 2017;21(2).  
doi: 10.1111/petr.12845. PMID: 28042690
81. Yaffe HC, Friedmann P, KaylerLK:.Very small pediatric donor kidney transplantation in pediatric recipients *Pediatric Transplant*. 2017;21:e12924.  
doi: 10.1111/petr.1292. PMID: 28397368

# Chapitre 6

## ACCOMPAGNEMENT DES PROCHES

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b> <b>Email</b>	<b>Contribution</b>
JOSEPH Liliane	HU Paris Sud – Site Kremlin Bicêtre	Accompagnement des proches au cours des procédures de don d'organes.
Dr STRECKER Guillaume	CHRU Lille	
VERNAY Catherine	Centre Hospitalier Annecy Genevois	
Dr ROGIER Julien	CHU Bordeaux	Accompagnement des proches de donneurs à distance de la prise en charge.
Dr SAUTERAUD Alain	CHU Bordeaux	
DELOBBE Elsa	CHU Bordeaux	

L'accompagnement des proches d'un défunt est un des éléments d'humanité que chacun réalise lorsque cette circonstance particulière du deuil intervient. Pourtant ce chapitre n'existait pas dans la version précédente et il a semblé nécessaire de le faire, dans une époque où les protocoles définissent les rôles de chacun, où la technique de plus en plus présente et complexe peuvent rendre la temporalité de l'équipe de réanimation et de coordination aussi en décalage par rapport à celle des proches. Le législateur a lieu aussi dans l'arrêté de 2016 concernant l'abord des proches souhaité rappelé que l'accompagnement était dû qu'il y ait don d'organe ou non. Mais qu'elle est la place de la coordination des prélèvements et quel accompagnement proposer.

Cette question s'est avérée plus complexe, puisque 2 types de situations se présentent. Dans la plupart des situations le don d'organe est intégré dans une phase de deuil « normal », voir contribue à donner du sens. Néanmoins les proches ne sont pas une seule personne, une seule histoire, et c'est bien l'ensemble des situations des proches qui doivent être analysées si possible. Dans certains cas, ou chez certaines personnes le deuil peut s'avérer pathologique, souvent à plus long terme. Cette deuxième situation mieux étudiée par les psychologues ou psychiatres donne lieu à une prise en charge différente, où le rôle de la coordination va surtout être de détecter, de proposer un contact, de faire le lien avec des spécialistes. Le chapitre est donc divisé en 2 parties assez distinctes, et qui pourtant ont pour début la même situation.

Ce chapitre a donc pour objectif de porter un regard d'experts sur des prises en charge différentes qui ne relèvent pas toutes de la coordination hospitalière mais qui doivent être connues. Cet accompagnement doit être aussi un élément clé dans la confiance de la population dans notre système de santé et de greffe. La fin de vie est un soin. Tout soin mérite une évaluation, prévue par les grilles de débriefing, par l'analyse à posteriori et le questionnement sur sa propre qualité. L'empathie n'est pas innée, c'est une compétence relationnelle qui comme toute compétence se travaille et peut s'améliorer.

# I. Recommandations pour l'accompagnement des proches au cours des procédures de don d'organes

## Introduction

L'impact du deuil est mal connu et parfois même banalisé alors que des risques pour la santé existent. Notre société occidentale manque par ailleurs cruellement d'échanges collectifs, familiaux et individuels autour de la fin de la vie.

Se préparer à la mort d'un proche, l'accompagner, et, lorsque cela est possible échanger avec lui au sujet de ce qui advient, enfin, revoir sa dépouille après sa mort sont les moyens les plus efficaces et les plus tolérables affectivement pour commencer à vivre la période du deuil.

A l'hôpital, en particulier dans les services de soins critiques, les décès interviennent parfois de manière brutale dans des contextes violents qui ne permettent pas aux proches de se préparer (accident, suicide, arrêt cardiaque réfractaire).

Dans ce contexte, évoquer avec eux le deuil, son processus et sa temporalité devient un véritable enjeu de santé publique et un outil de prévention primaire.

Comment les soignants des coordinations hospitalières peuvent-ils s'emparer de cette question-là sans pour autant investir un champ du soin qui n'est pas strictement le leur, à partir de leurs missions de bases qui, pour rappel, sont :

- Coordonner et organiser les activités de prélèvements d'organes et de tissus.
- Recenser et prendre en charge les donneurs potentiels et leur entourage dans le respect du cadre réglementaire.
- Informer et former les professionnels et le grand public.

Pour répondre à cette question, il conviendra de définir le processus de deuil ainsi que sa temporalité dans sa résolution « attendue et normale ».

De manière transversale, nous verrons quelles sont les procédures de dons les plus exposantes au risque de deuil complexe.

Nous verrons enfin comment les soignants des coordinations, en appui du personnel de réanimation peuvent avoir une action préventive sur les risques de complication du deuil dans le temps de la prise en charge hospitalière du donneur potentiel et de ses proches.

## Le deuil : définition, trajectoire attendue et facteurs de risques

L'enjeu du deuil consiste en la transformation des liens uniques qui unissent l'endeuillé et le défunt.

Il s'agit, entre autres, de renoncer à un avenir commun avec la personne disparue, sans pour autant l'oublier totalement.

La plupart des personnes suivent une trajectoire normale du deuil, certaines connaissent des perturbations, autrement dit un blocage ou un ralentissement des processus dans leur cheminement naturel, caractéristique d'une complication du deuil.

### A. Définition

Le deuil peut être défini comme l'ensemble des réactions physiques, psychologiques, affectives et comportementales consécutives à la perte d'un être aimé.

Il désigne également la période de douleur et de chagrin qui suit la disparition.

Etymologiquement, le mot latin *dolere* (souffrir) est à l'origine du mot *dol* qui a donné en français « deuil », mais surtout « douleur ».

Cet état de déséquilibre normalement transitoire, engage un processus d'adaptation individuel qui mobilise des mécanismes psychiques défensifs, dont la visée est d'empêcher une rigidité morbide de s'installer.

Le deuil, dans son déroulement comme dans ses issues, est essentiellement conditionné par la relation qui unit l'endeuillé au défunt.

Les composantes de sa résolution demeurent donc, pour cette raison toujours **subjectives, individuelles et par conséquent difficilement comparables**.

### B. Deuil normal et travail de deuil

La trajectoire du deuil, bien que singulière, comprend certaines régularités communes à tous les individus.

En effet, selon Hanus [1, 2, 3], à qui ce texte se réfère tout particulièrement, le déroulement clinique du deuil s'articule en une succession de trois grandes phases qui se chevauchent au passage l'une de l'autre :

- **La première** constitue un état de choc marqué à la fois d'abattement et de manifestations émotionnelles aiguës.

La sidération inaugure souvent cette phase avec une attitude hébétée, figée.

L'information relative à la perte ne peut être analysée, car trop brutale.

Ainsi, des réactions

- de déni (refus complet de reconnaître la réalité),

- d'incrédulité [connaissance intellectuelle de la réalité versus refus (lié à l'affect) d'y croire), de colère et d'agressivité (décharge émotionnelle suivant l'accumulation de tension, de manière à repousser la réalité hors de soi) s'apparentent à des processus de sauvegarde permettant une mentalisation progressive de l'information et empêchant l'individu d'être totalement submergé par une charge émotionnelle trop intense.

Dans le temps de l'entretien « abord des proches », nous observons que ces manifestations sont d'autant plus présentes et manifestes que le temps entre l'hospitalisation du patient et l'annonce de sa mort est court. Les soignants de coordinations seront donc vigilants et actifs dans la restauration d'une temporalité mise à mal par l'évènement traumatique.

Dans cet objectif, ils encourageront le personnel de réanimation à annoncer l'extrême gravité de manière graduelle dans le cadre d'entretiens séquencés et courts, en amont de l'intervention de la coordination. Ils connaîtront parfaitement le dossier et auront préparé l'entretien avec les soignants de réanimation en charge du donneur potentiel et de ses proches avant sa mise en œuvre avec le réanimateur. Ils veilleront à instaurer un lien de confiance avec les proches par le biais d'une communication saine, afin d'aménager un climat propice à un accompagnement d'emblée adéquat, ingrédient constitutif essentiel de la prévention des complications du deuil.

Ils sauront qu'il est indispensable d'informer au mieux les proches des causes de la mort et des circonstances entourant celle-ci. Expliquer la mort lui donne du sens, l'inscrit dans un contexte spatio-temporel précis. La mort doit être comprise, circonscrite afin de favoriser la prise de conscience de la réalité de la perte, étape essentielle à l'entrée dans la première phase du deuil.

Cependant, les soignants auront en tête que la notion de « mort cérébrale » est propre à la culture savante et s'oppose à la sensibilité du tout-venant. Le patient, devenu défunt, n'a, à aucun moment changé d'aspect. Il reste le même, alors qu'il est mort et que plus rien ne sera jamais comme avant.

On peut dire que la mort encéphalique est contre-intuitive. Pour le tout-venant, soit on est mort, soit on ne l'est pas. Une mort qualifiée par les soignants devient au mieux étrange, au pire suspecte.

Dans tous les cas ce terme induit de la confusion et peut faire renaître des espoirs et des déceptions intenses. Les soignants auront donc conscience de l'écart de compréhension et s'ajusteront aux proches en adaptant leur vocabulaire.

Ils veilleront à ne pas les encombrer d'informations inutiles ou inaccessibles. Ils utiliseront le mot « mort », banniront à priori le vocabulaire technique et le concept de « mort encéphalique ».

Ils répondront aux questions posées et apporteront des précisions aux proches pour lesquels les explications médicales et techniques sont indispensables.

Ils utiliseront tous les supports visuels qui soutiendraient l'intégration psychique de la réalité de la mort (image du scanner cérébral, PV de mort).

Ils veilleront également à la rythmique de l'entretien et laisseront des silences pour permettre aux proches d'exprimer leurs émotions et leurs besoins (et ce, notamment après l'annonce de la mort). Une certaine solennité du ton et de l'attitude sera nécessaire dans la conduite de cet entretien, qui peut, par certains aspects s'apparenter à un rituel de passage.

Consacrer une attention particulière aux besoins émotionnels des individus tient un rôle prépondérant en matière de prévention.

Par conséquent, dans l'entretien abord des proches, les soignants veilleront à accueillir et à accompagner les émotions (y compris la culpabilité) sans les rationaliser ni les banaliser afin qu'elles trouvent au pire une voie de décharge adaptée et au mieux une voie de liaison subjective.

Ils s'assureront que chaque proche ait bien compris la mort avant d'entreprendre l'abord du don (risque de faire émerger des angoisses de morcellement du corps si la mort n'est pas comprise).

Pour se faire, il sera utile de garder un contact visuel avec chacun des proches et de ralentir la conduite de l'entretien à chaque fois que cela est utile.

Le coordinateur évaluera la pertinence de proposer une pause. Cette pause devra obligatoirement être cadrée (temps, lieu, contenu) par les soignants car les proches ne disposent pas de leurs ressources habituelles et ont besoin d'être guidés dans leur cheminement.

Dans les familles très conflictuelles, il conviendra de toujours accompagner les échanges afin de faire tiers entre les proches et ainsi éviter l'émergence de conflits indélébiles qui auraient irrémédiablement un impact négatif sur le deuil de chacun.

Il faudra sans cesse veiller à ce que la question du don d'organes ne cristallise pas des conflits antérieurs et ne soit donc pas instrumentalisée au service d'une répétition mortifère d'affrontements stériles.

Dans ces situations, il conviendra de ne jamais prendre parti et de recentrer les échanges sur le défunt afin de rendre les proches partenaires d'une décision importante et de dépasser ainsi les conflits (le rappel de la loi comme tiers secourable peut-être un levier apaisant).

Dans ces circonstances singulières, il faudra, autant que cela est possible, obtenir un consensus.

Les soignants seront alors conduits à reformuler et à qualifier les affects dans des entretiens souvent longs et éprouvants mais protecteurs pour les deuils à venir de chacun des proches.

Contenir et accompagner le clivage pour éviter la fracture au sein du groupe famille est un enjeu de soin important dans le contexte du don d'organes.

Enfin les soignants veilleront à conclure l'entretien « abord des proches » en énonçant la décision, par le biais d'une phrase simple qu'ils auront construite en amont et qui pourrait être :

- « Au regard des échanges, nous allons convenir ensemble de nous diriger vers un don » ou - « Au regard des échanges d'aujourd'hui, nous pouvons convenir que les conditions de la réalisation d'un don ne sont pas réunies, nous allons donc remplir ensemble les papiers qui consigneront cette décision.

Les proches doivent sentir que la décision prise est avant tout une décision médicale afin d'être dégagés le plus possible d'éventuels sentiments de culpabilité (en cas d'accord comme de refus).

- **La seconde phase** constitue l'étape centrale **du deuil** et correspond à un état dépressif réactionnel. La conscience de la perte n'est plus rejetée, au contraire elle domine l'individu par son omniprésence. Il s'agit d'une période marquée par l'exacerbation d'affects dépressifs contaminant l'intégralité de la vie du sujet. La symptomatologie dépressive est complète. Ainsi, d'importantes inhibitions telles qu'une réduction de l'élan vital, un ralentissement du cours de la pensée, de l'anhédonie, de la passivité, une perte d'initiative, sont présentes. L'humeur est atteinte avec un mélange de pessimisme et de découragement. La présence d'une douleur morale et d'affects anxieux compose également ce tableau dépressif, de même que des perturbations physiologiques touchant en particulier l'appétit, le sommeil, la sexualité, le tonus [4].

Cette étape est rarement visible pour le personnel de soins critiques (réanimation-coordination) qui intervient dans la phase aiguë. Il est, par ailleurs difficile de spéculer sur le cheminement personnel du deuil de chaque proche dans ce temps premier car, nous avons vu qu'il est impossible de généraliser.

En revanche, la coordination hospitalière peut parfaitement avoir une action préventive s'apparentant à de l'éducation thérapeutique en donnant, dans le temps de la prise en charge hospitalière, de la visibilité sur certaines étapes de la résolution du deuil méconnues du grand public et auxquelles les proches auront obligatoirement à se confronter avec parfois des sentiments intenses de solitude et d'isolement.



- Dire que le deuil **est un processus humain intégratif** qui, la plupart du temps se déroule de manière harmonieuse sans prise en charge spécifique peut offrir une perspective rassurante.

- Expliquer que le deuil est toujours coloré de la relation « réelle » au défunt et donc éminemment **subjectif** est tout à fait indispensable.

- Prévenir que **le deuil aspire littéralement toute l'énergie physique et psychique**, qu'il atteint « le cœur » et le corps en générant une profonde fatigue physique et un manque de désir pour la vie en général est également un élément important qui lèvera parfois les inévitables sentiments de culpabilité.

- Donner des repères **sur les réactions des enfants** en fonction de leurs âges est souvent très utile à l'harmonie familiale dans les suites directes de l'hospitalisation.

Il peut également s'avérer utile de remettre aux proches la brochure « *le deuil, une histoire de vie* » réalisée par le collectif inter associatif « autour du deuil » en juillet 2015.

Cette brochure [5] gratuite, facilement accessible, donne les repères simples et utiles pour comprendre le deuil.

Elle répertorie également les différents lieux d'implantation de « l'association vivre son deuil » et d'autres partenaires qui proposent des soutiens individuels et groupaux dispensés par des bénévoles formés à la clinique du deuil sur l'ensemble du territoire national.

Ces associations proposent gratuitement une écoute active, bienveillante et soutenante.

Elles aident les proches à repérer la singularité du deuil qu'ils traversent et orientent vers un professionnel ou une structure adaptée lorsque cela est nécessaire.

- **La phase de terminaison**, ultime étape du deuil, est marquée par la possibilité de se souvenir du défunt sans douleur excessive ni débordement, par un rétablissement des intérêts habituels abandonnés et enfin, par la capacité de s'investir dans de nouvelles relations.

### C. Facteurs de risque de complication du deuil

L'adaptabilité au traumatisme que représente la perte d'un être cher varie d'une personne à l'autre étant données les différentes dimensions impliquées dans ce processus (individuelles, sociales, culturelles).

Dans la plupart des cas, l'issue du deuil est favorable, néanmoins, dans une petite proportion, certains deuils tendent à se compliquer ou relèvent de la pathologie. L'identification de différents **facteurs de risque** contribue à prévenir les deuils susceptibles de complications (certains peuvent concerner directement les proches de donneurs)

En voici une liste non exhaustive :

- circonstances liées à la perte : suicide, mort brutale, inattendue, violente, parfois catastrophique, disparition, mort multiple de plusieurs proches ;
- répétitions des deuils et séparations ;
- lien affectif, type de relation avec la personne perdue : particulièrement marquée par la dépendance et l'ambivalence ;

- âge : en particulier enfants et personnes âgées ;
- perte d'un enfant ;
- période de crise ou de déséquilibre : maladie, crise morale, difficulté sociale (exemple : chômage), deuil en cours ;
- troubles de la personnalité sans pathologie déclarée ;
- antécédents psychiatriques ;

## Conclusion

Des études récentes montrent que les proches des donneurs d'organes sont mieux protégés du risque de deuil complexe [6].

Et, en effet, nous pouvons penser qu'à l'hôpital, les proches des donneurs d'organes sont mieux accompagnés (psychologiquement) par les équipes (réanimation-coordination) que les autres proches de morts « ordinaires » quotidiennes.

La disponibilité psychique mais également réelle (c'est-à-dire en temps consacré) des équipes de coordination ainsi que leurs capacités relationnelles acquises par la formation initiale et l'expérience leur permettent d'être thérapeutiques (car empathiques et contenant) avec les proches dans le temps initial du trauma.

On sait désormais que cette attention bienveillante est un facteur favorisant la résolution du deuil à venir. L'entretien « abord des proches », véritable acte de soin, soutient le deuil en fournissant la possibilité pour les proches d'être accueillis et accompagnés dans leur chagrin dans un moment de profond chaos.

Les coordinateurs conduisent cet entretien en appui sur le modèle dispensé dans la formation de base des coordinateurs hospitaliers de France (modèle des trois postures : garant- soignant-passeur).

La connaissance des différents facteurs de risque de complication de deuil, nous conduit toutefois à recommander d'avoir une attention toute particulière pour :

- Les proches **du DDACM2**, procédure qui contient une potentialité traumatique forte compte tenu de sa temporalité extrêmement courte.

Il serait tout à fait pertinent de systématiser une consultation pour les proches à 1 mois avec l'urgentiste du pré-hospitalier, le réanimateur et un psychologue formé à l'écoute familiale et au deuil dans les centres qui poursuivent cette activité.

Cette consultation aura une visée préventive et/ou de ré-adressage pour un éventuel suivi adapté aux besoins des proches.

- Les proches **du DDME du sujet jeune (avec passage en EME rapide 48-72h)**. Cette temporalité brève conjuguée à l'injustice d'une mort trop précoce et totalement inattendue peut également conduire vers des états de deuils complexes.

Il conviendra alors d'apporter un soin particulier dans la conduite de l'entretien, en respectant et en s'adaptant au rythme des proches.

Il sera utile de donner des repères sur le déroulement du deuil (éducation thérapeutique)

- Les proches **du donneur pédiatrique**.

## Références

1. Hanus M. Les deuils dans la vie, Deuils et séparations chez l'adulte et chez l'enfant. Paris : Maloine, 2003.
2. Hanus M. *Deuils normaux, deuils compliqués, deuils pathologiques*. Frontières 1997 ; 9 (3):5-9.
3. Hanus M. *Parlons de la mort et du deuil dans la vie*. Frison Roche, 1998.
4. Philippin Y. Deuil normal, deuil pathologique et prévention en milieu clinique. InfoKara, 2006/4 (21): 163-166.
5. "Le deuil, une histoire de vie" brochure réalisée par le collectif interassociatif « autour du deuil ». contact@empreintes-asso.com.
6. Kentish-Barnes N, Chevret S, Cheisson G, Joseph L, Martin-Lefèvre L, Si Larbi AG, Viquesnel G, Marqué S, Donati S, Charpentier J, Pichon N, Zuber B, Lesieur O, Ouendo M, Renault A, Le Maguet P, Kandelman S, Thuong M, Floccard B, Mezher C, Galon M, Duranteau J, Azoulay E. Grief symptoms in relatives who experienced organ donation request in the ICU. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sept 15;198(6):751-758.

## Lectures complémentaires

- Thomas L V, *Rite de mort : pour la paix des vivants*, Fayard, 1996.
- Grassin M, Pochard F. *La mort assistée : anthropologie et éthique de fin de vie au XXI ème siècle*. Cerf, 2017.
- Gruat R, Biccocchi C. Consentement présumé et accueil de la famille et des proches. Laennec 2010;4 (58):37-47.
- Thomas LV. Les mécanismes sociaux et psycho-sociaux du travail de deuil. Jusqu'à la mort accompagner la vie 2015;2(121):19-30.
- Bacqué M-F, Hanus M, *Le deuil*, Paris, PUF, collection Que sais-je, 2000, réédition 2009.
- Romano H. Accompagner les proches des personnes confrontées à la mort violente d'un proche. Jusqu'à la mort accompagner la vie 2017;3(130):15-24.
- La pratique du prélèvement d'organes : rapport au corps et incidences subjectives Elsa Lannot Dans Psychologie Clinique 2012/1 (n° 33), pages 69 à 79.

## II. Accompagnement des proches de donneurs à distance de la prise en charge : comprendre le deuil compliqué

### Introduction

Il est primordial pendant la phase de réanimation que la prise en charge des proches de donneurs soit coordonnée pour limiter le risque de survenue ultérieure de psychopathologies chez ces derniers [1, 2]. S'il existe une certaine disparité dans l'accompagnement des proches dans la phase qui précède le don, la phase postérieure est, la plupart du temps, marquée par une vacuité totale de suivi.

En effet, le Décret n°2016-1118 du 11 août 2016 a clarifié l'attendu et le rôle des différents acteurs lors de l'entretien avec les proches, et ainsi permis une meilleure homogénéité de la prise en charge de l'entourage du donneur potentiel, mais il n'aborde pas la question d'un accompagnement ultérieur : dans la période post-don, il existe seulement une obligation faite aux coordinations de transmettre, aux proches qui en font la demande, des nouvelles anonymes des receveurs en s'appuyant sur le logiciel Infoservice de Cristal.

La Journée du 22 juin, dédiée au don d'organes, est émaillée d'actions destinées à sensibiliser le grand public : certaines coordinations s'en sont saisies pour organiser des manifestations de remerciement des donneurs en conviant leurs proches à des rencontres avec les équipes de greffe, des rassemblements et des moments de recueillement autour des lieux de mémoire créés dans les hôpitaux.

Si cette évolution va, indéniablement, dans le bon sens et permet d'initier le comblement d'un vide béant, elle reste encore balbutiante et ces réunions exceptionnelles.

Il est, bien sûr, parfois difficile aux équipes de prélèvement ou de greffe de se confronter, à distance du don, à ces proches endeuillés, nos formations médicales et paramédicales ne nous y ayant pas préparés, mais l'absence de recommandations formalisées n'aide pas à l'instauration d'un suivi pourtant nécessaire quand on mesure la détresse dans laquelle, bien souvent, on retrouve ces familles.

Du côté des transplantés et des donneurs vivants, la prise en charge par des équipes spécialisées, recommandée par les textes légiférant la greffe, a permis de minimiser l'impact psychologique et les représentations négatives liés à la greffe : il est facile d'imaginer, sans pour autant être formé à la psychopathologie, que les bouleversements vécus par les proches des donneurs décédés sont au moins aussi importants, notamment lorsqu'ils ont vécu la phase de réanimation et donc l'échec de celle-ci [3, 4, 5, 6, 7].

Il existe peu de littérature spécialisée portant sur le devenir des proches de donneurs d'organes décédés mais des études menées sur les familles de patients décédés en réanimation, donc dans une situation similaire, montrent que la prévalence de troubles psychologiques de tous types est très élevée [8].

Le principal problème rencontré chez ces familles est la survenue d'une pathologie décrite depuis plus d'une trentaine d'années [8, 9, 10, 11, 12], le deuil pathologique, mais aussi de psychopathologies liées à la brutalité de l'évènement telles que le syndrome de stress post-traumatique ou des épisodes dépressifs sévères.

Il est important de connaître ces entités nosographiques car, si elles restent rares dans les cas de décès habituels (maladies, vieillesse), elles sont fréquentes dans le cas de deuils soudains, voire violents à l'origine de la plupart des dons d'organes.

Dans les cas extrêmes, elles ont un impact direct sur l'espérance de vie des proches en favorisant certaines conduites à risque et même la survenue de maladies mortelles [13, 14, 15].

Il conviendrait donc de faire évoluer les recommandations sur la prise en charge des proches de donneurs [16] afin que les personnels des coordinations soient formés et connaissent l'existence de ces processus complexes de deuil et ainsi de pouvoir orienter ces personnes, dont ils sont les interlocuteurs privilégiés, vers des thérapeutes spécialisés.

## **A. Processus d'adaptation à la perte : le DEUIL**

Il est important de définir le deuil et d'en connaître les manifestations pour distinguer les situations normales, on parle alors de « deuil fluide », des situations complexes ou pathologiques.

La prévalence du deuil pathologique est de 2 à 4% dans la population générale, elle peut atteindre 78% dans les situations extrêmes [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23] au cours desquelles le décès est inattendu et brutal, contexte presque toujours rencontré chez les donneurs d'organes.

Le deuil, tout comme le mot « douleur », trouve son origine étymologique dans le mot latin « dolere ». C'est un processus normal défini comme « un état affectif douloureux provoqué par la mort d'un être aimé ».

On assiste à une succession d'états émotionnels, dont la chronologie peut être désordonnée mais qui commence le plus souvent, dans les décès de survenue brutale, par un état de choc dit « de sidération » qui peut durer de quelques heures à quelques jours, se caractérisant par un refus de la réalité, un blocage des fonctions psychiques avec une anesthésie des affects et un émoussement des perceptions suivi d'une décharge émotionnelle : c'est lors de cette confrontation « incroyable » avec la mort que les coordinations rencontrent, pour la première fois, les proches des donneurs.

Peuvent survenir ensuite, de façon variable selon les individus, les manifestations d'un chagrin profond avec une humeur dépressive, un ralentissement psychomoteur et des signes somatiques tels les troubles du sommeil et de l'appétit, mais aussi des sentiments de colère ou d'injustice importants : ces symptômes, mêmes intenses, sont normaux dans les mois qui suivent le décès tant qu'ils n'affectent pas la capacité de survie de l'endeuillé.

Enfin, ces symptômes s'estompent et la douleur doit se dissiper : le deuil aigu se termine quand l'endeuillé peut évoquer l'être perdu sans être envahi par sa détresse.

Habituellement, le deuil est spontanément résolutif : si sa durée peut varier d'un individu à un autre, « on considère, en général, qu'au bout d'un an, un chemin doit avoir été parcouru » [24].

Ce chemin peut toutefois s'interrompre, le processus s'enrayer, le deuil devenant alors compliqué ou persistant, pathologique.

En 2013, le deuil pathologique apparaît dans le DSM-5 sous la notion de « deuil complexe et persistant » [25, 26] : on parle de deuil complexe et persistant lorsqu'un sujet a fait l'expérience du décès d'une personne proche et qu'il présente des symptômes cliniquement significatifs et disproportionnés pour sa culture, responsables d'une incapacité fonctionnelle importante, ceci pratiquement tous les jours. Le deuil complexe

persistant est diagnostiqué si les symptômes persistent au-delà de douze mois (six mois chez l'enfant). Les symptômes caractéristiques sont ceux d'une nostalgie et de ruminations envahissantes associées à une réaction de détresse intense et à des perturbations marquées dans les relations sociales et dans sa propre existence.

## **B. Evaluer le deuil**

Le deuil complexe et persistant est donc une association de symptômes ayant comme base des éléments dépressifs mais ce n'est pas une dépression : les outils pour le mesurer sont donc spécifiques tout comme son traitement.

Jusqu'aux travaux de Prigerson en 1995, les échelles élaborées étaient peu discriminantes et les collègues de psychiatrie référençaient et quantifiaient le deuil comme un syndrome dépressif parmi les autres [27]. Prigerson démontre alors qu'en dehors des symptômes d'anxiété et de dépression habituels, les endeuillés présentent un troisième groupe de symptômes en lien exclusif avec leur défunt : ce sont la préoccupation due aux pensées de la personne décédée, sa recherche et sa nostalgie, l'incrédulité à propos de sa mort, les pleurs, la sensation non seulement d'avoir été assommés par cette mort mais également de ne pas pouvoir l'accepter [10, 11].

Elle élabore donc une nouvelle échelle, l'ICG, Inventory of Complicated Grief [10], qui exclut les symptômes relatifs à l'anxiété et la dépression et inclut les composantes émotionnelles, cognitives et comportementales en rapport avec le deuil. Composée de 19 items notés de 0 (jamais) à 4 (toujours), elle mesure la persistance du sentiment de colère et la non-acceptation de la mort, les signes de mélancolie et d'apathie, les sentiments de solitude et de vide, la difficulté à créer de nouveaux liens, la persistance d'obsessions, d'hallucinations, l'existence d'un phénomène d'identification au défunt (mimétisme somatique). Cette échelle est actuellement la plus utilisée dans la littérature scientifique et par les spécialistes du deuil [10, 28].

Un score ICG supérieur à 25 traduit une altération significative dans le fonctionnement du sujet et fait craindre un deuil compliqué.

Le deuil complexe et persistant, notamment lors des décès inattendus, s'accompagne souvent d'autres pathologies psychiatriques telles que le syndrome de stress post-traumatique (PTSD), souvent présent lors de la phase du don d'organes, ou les épisodes dépressifs : il convient donc de les différencier à l'aide d'échelles plus pointues (PCL-S pour le syndrome de stress post-traumatique [29, 30] ou IDS-SR [31], entre autres, pour la dépression) afin de les traiter au mieux : en effet, le deuil ne nécessite pas de prise en charge pharmacologique, contrairement à la dépression, par exemple, mais une thérapie cognitivo-comportementale par un thérapeute spécialisé.

## **C. Pourquoi rechercher le deuil compliqué chez les proches de donneur : le deuil compliqué en réanimation**

Depuis plusieurs années, des études américaines mais aussi françaises se sont intéressées à l'impact du décès d'un proche en réanimation sur son entourage : elles ont démontré que nombre de membres de ces familles

présentaient des signes de dépression, d'anxiété, de deuil compliqué ou encore de PTSD. L'ensemble de ces symptômes a été regroupé sous l'entité nosographique de « post-intensive care syndrome family ».

En 2013, l'étude française « PRESENCE » s'est intéressée à la prise en charge de ces familles et a démontré une amélioration notable de leurs symptômes psychopathologiques lorsqu'il leur avait été possible de rester auprès de leur proche en arrêt cardiaque pendant la réanimation cardio-pulmonaire pré-hospitalière.

Après 1 an, il a été constaté une diminution significative du nombre de PTSD, syndromes dépressifs et de deuils compliqués mesurés selon l'échelle ICG sur les 570 proches inclus [32, 33].

Il a fallu attendre 2015 pour qu'une équipe française étudie le deuil compliqué en réanimation sur une cohorte de 147 proches. Sa prévalence et ses facteurs de risque chez des proches de personnes décédées dans une des 41 réanimations médicales participantes ont été analysés. Dans cette population, la prévalence de deuil compliqué selon l'échelle ICG est de 52 % [8].

Cependant, cette étude a été menée dans des réanimations médicales où la moyenne d'âge et la durée de séjour des patients sont plus élevées que dans les réanimations traumatologiques et chirurgicales qui accueillent le plus souvent les donneurs d'organes.

Les circonstances brutales de décès et l'âge du défunt étant connus comme des facteurs aggravants de risque de deuil complexe et persistant, on peut en déduire que sa prévalence est plus élevée dans ces réanimations mais en l'absence d'études représentatives, bien que l'on note un intérêt croissant pour le sujet, on suppose une prévalence au moins égale.

## **D. Facteurs de risque de survenue d'un deuil compliqué**

Les facteurs de risque décrits dans la littérature sont : l'âge du défunt, de son proche, leur relation, les circonstances de décès [14].

- Plus le défunt est jeune, plus le risque de survenue d'un deuil complexe et persistant chez les proches est important.
- Le proche est plus exposé s'il est de sexe féminin, que c'est une femme de plus de 61 ans (score ICG élevé selon Kersting-2011 [18]) ou au contraire, jeune (Stroebe dans une revue de la littérature publiée en 2007 [13]).

Les autres facteurs de risque sont des antécédents de pathologie psychiatrique, notamment le syndrome dépressif et l'insécurité affective dont l'anxiété de séparation est l'élément le plus connu, la précarité socio-économique (association statistiquement significative entre deuil compliqué et revenu mensuel inférieur à 1250 €), l'isolement consécutif au décès, le fait de ne plus avoir d'enfant en vie [21], les pertes majeures antérieures (famille, proches).

- La relation, le lien de parenté vont également risquer de compliquer le deuil : la perte d'un enfant ou d'un époux est liée à un score ICG plus élevé et il a été clairement démontré que les « désenfantés » et les veuves avaient une espérance de vie restreinte avec notamment un taux de suicide plus élevé [21].

- Enfin, le contexte de survenue du décès est déterminant : la mort soudaine et inattendue telle que la mort traumatique ou violente (accident, suicide, homicide) est un facteur de risque de morbidité psychiatrique chez les proches [15].

En 2010, une équipe japonaise a retrouvé différents facteurs de risque de survenue d'un deuil compliqué dont le fait que le décès ait lieu à l'hôpital [17].

L'annonce du décès est difficilement évaluable mais joue certainement un rôle dans la survenue du deuil compliqué si l'on en croit l'étude française de 2015 qui soulignait que le manque de communication entre l'équipe médicale et les accompagnants et la prise en charge par un réanimateur ayant eu son diplôme avant 2009 constituaient également des facteurs de risque [8].

## **E. Le don d'organes, facteur de risque de deuil compliqué ?**

Après cet inventaire non exhaustif des facteurs de risque de survenue d'un deuil compliqué, force est de constater que les donneurs d'organes réunissent la plupart des critères susceptibles d'entraîner cette pathologie : la moyenne d'âge des donneurs en France en 2015 était de 57,1 ans [34], les morts encéphaliques surviennent en réanimation, le décès est inattendu, soudain voire traumatique ou violent.

Pour autant, les rares études sur le sujet n'ont pas démontré que le don d'organes est un facteur de risque supplémentaire.

En effet, une étude hollandaise datant de 2002 a recherché l'apparition de PTSD ou de syndrome dépressif caractérisé chez les proches de personnes décédées en réanimation : sur 96 personnes contactées 6 mois après le décès, 36 avaient vécu le PMO de leur défunt. Les résultats de l'étude étaient comparables entre les proches de personnes prélevées et ceux de personnes non prélevées, sans différence significative [35].

En juin 2013, nous avons réalisé une étude préliminaire au CHU de Bordeaux à l'occasion de la journée annuelle de remerciement des donneurs d'organes et de leurs proches. Sur 60 participants, 18 ont complété le questionnaire ICG, 5 hommes et 13 femmes dont la moyenne d'âge était de 50 ans, l'intervalle de temps écoulé depuis le décès étant en moyenne de 28 mois. Le score moyen de l'ICG était de 38.3 et 15 sujets sur 18 présentaient un score pathologique, soit 83%.

Une étude complémentaire prospective a été menée confirmant ces résultats préliminaires avec un taux de score pathologique à l'ICG de 55%, faisant suspecter un deuil compliqué, soit un résultat très proche de l'étude de référence menée en réanimation dont le taux était de 52% [36].

Plus récemment, l'équipe de famiréa a publié un travail portant sur le vécu des proches de donneurs après le don tant sur un plan précoce que tardif en utilisant une évaluation à 9 mois de ces personnes par l'ICG. L'objet de ce travail était de comparer le vécu du deuil dans 2 groupes distincts : un composé de proches ayant rapporté une non opposition au don et un autre avec opposition. Ils ne trouvaient pas de différence significative sur le deuil compliqué à 9 mois entre les 2 groupes composés respectivement de 99 et 22 proches avec un taux de deuil compliqué de 52% dans le groupe non opposition et 67% dans le groupe contrôle [37]. Un point très intéressant dans cet article concerne une analyse de sous-groupe considérant la prévalence du deuil compliqué en fonction de la compréhension de l'état de mort encéphalique chez ces proches : il existe significativement plus de deuil compliqué chez les proches n'ayant pas compris l'état de mort encéphalique ce qui constitue probablement une piste de réflexion importante dans le sujet de la prise en charge et plus globalement du don d'organes sur personnes décédées.



Cette concordance, si elle a le mérite de prouver l'absence de sur-risque lié au don d'organes, pose le problème des réponses à apporter à ces proches de personnes décédées en réanimation, prélevées ou non, qui, pour plus de la moitié d'entre eux, souffrent intensément.

## **F. Le traitement du deuil complexe et persistant**

La thérapie cognitive et comportementale (TCC) est la mieux adaptée au traitement du deuil compliqué [38, 39] : les traitements pharmacologiques quant à eux, semblent ne pas avoir d'effet. Contrairement aux benzodiazépines, les antidépresseurs augmentent l'adhérence des patients aux psychothérapies et par conséquent leur réponse.

En 2010, une méta-analyse réalisée sur quatorze études randomisées démontre que contrairement à une prise en charge à la suite du diagnostic de deuil compliqué, une thérapie préventive ne diminue pas l'apparition des symptômes [38, 39]

## **Conclusion :**

Dans de nombreuses études, le deuil compliqué apparaît comme facteur de risque de morbidité et de mortalité. En effet, il est associé à la survenue de complications physiques (consommation accrue d'alcool, changement dans les habitudes alimentaires, hypertension artérielle) voire même dans l'apparition de pathologies cancéreuses. Il est également lié à une souffrance mentale et est à l'origine de syndromes dépressifs, d'une désinsertion sociale et d'idées suicidaires avec un taux de suicide plus élevé dans les populations d'endeuillés [40, 41]. Il est donc important de le diagnostiquer et de le prendre en charge.

En raison des circonstances traumatiques ou inattendues de survenue du décès chez les donneurs potentiels d'organes en état de mort encéphalique, les proches rencontrés ont des risques accrus de développer un deuil compliqué ayant des conséquences psychologiques, physiques et sociales invalidantes.

Certaines études démontrent que le diagnostic précoce d'un deuil compliqué, dès 6 mois après la perte, et la prise en charge par un spécialiste des symptômes, permettent de soigner efficacement les endeuillés afin de rétablir la fluidité du deuil et de continuer à vivre.

L'image des coordinations n'a pas toujours été bonne auprès des autres professionnels de l'hôpital, une prise en charge bienveillante et humaine des proches endeuillés pourrait être un axe majeur d'amélioration de l'image de nos services en montrant la continuité dans le temps de nos démarches.

Interlocuteurs privilégiés des proches de donneurs d'organes à distance du don, notamment auprès de ceux qui demandent des nouvelles des receveurs lors des anniversaires de décès de leur proche, les membres des coordinations doivent être sensibilisés et formés à la détection du deuil complexe et persistant afin de pouvoir orienter ces endeuillés selon des modalités qui restent à définir (par le biais d'un médecin traitant, d'un psychologue hospitalier dédié...etc.) vers des thérapeutes spécialisés.

Enfin, sur un plan éthique, il paraît difficilement concevable de ne pas proposer de prise en charge à des personnes dont le risque de survenue d'une pathologie grave est multiplié par dix surtout si l'on considère que par son geste, leur proche a participé à une démarche citoyenne de prise en charge de malades en attente de transplantation.

## Références

- 1 Lautrette A, Azoulay E et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Eng J Med* 2007; 356:469-75.
- 2 J R Curtis et al. Randomized trial of communication facilitators to reduce family distress and intensity of end of life care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(2):154-162.
- 3 Anderson WG, Arnold RM, Angus DC, et al. Posttraumatic stress and complicated grief in family members of patients in the intensive care unit. *J Gen Intern Med*. 2008 Nov;23(11):1871-6.
- 4 Siegel MD, Hayes E, Vanderwerker LC, Loeth DB, et al. Psychiatric illness in the next of kin of patients who die in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1722-8.
- 5 Warren AM, Rainey EE, Weddle RJ, et al. The intensive care unit experience: Psychological impact on family members of patients with and without traumatic brain injury. *Rehabil Psychol*. 2016 May;61(2):179-85.
- 6 Dithole K, Thupayagale-Tshweneagae G, Mgutshini T. Posttraumatic stress disorder among spouses of patients discharged from the intensive care unit after six months. *Issues Ment Health Nurs*. 2013 Jan;34(1):30-5.
- 7 Sundararajan K, Martin M, Rajagopala S, et al. Posttraumatic stress disorder in close Relatives of Intensive Care unit patients' Evaluation (PRICE) study. *Aust Crit Care Off J Confed Aust Crit Care Nurses*. 2014 Nov;27(4):183-7.
- 8 Kentish-Barnes N, Chaize M, Seegers V, et al. Complicated grief after death of a relative in the intensive care unit. *Eur Respir J*. 2015 Jan 22.
- 9 Shear M. Complicated grief. *N Eng J Med* 2015; 372: 153-60.
- 10 Prigerson HG, Frank E, Kasl SV, et al. Complicated grief and bereavement-related depression as distinct disorders: preliminary empirical validation in elderly bereaved spouses. *Am J Psychiatry*. 1995 Jan;152(1):22-30.
- 11 Prigerson HG, Maciejewski PK, Reynolds CF, et al. Inventory of Complicated Grief: a scale to measure maladaptive symptoms of loss. *Psychiatry Res*. 1995 Nov 29;59(1-2):65-79.
- 12 Shear KM, Jackson CT, Essock SM, et al. Screening for complicated grief among Project Liberty service recipients 18 months after September 11, 2001. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2006 Sep;57(9):1291-7.
- 13 Stroebe M, Schut H, Stroebe W. Health outcomes of bereavement. *Lancet*. 2007 Dec 8;370(9603):1960-73.
- 14 Bruinsma SM, Tiemeier HW, Verkroost-van Heemst J, et al. Risk factors for complicated grief in older adults. *J Palliat Med*. 2015 May;18(5):438-46.
- 15 Lundin T. Morbidity following sudden and unexpected bereavement. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1984 Jan;144:84-8.
- 16 SRLF, SFAR, Agence de Biomédecine. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique en vue de prélèvements d'organes et de tissus, TEXTE DES RECOMMANDATIONS, Actualisation Conférence d'experts [Internet]. 2005.
17. Fujisawa D, Miyashita M, Nakajima S, et al. Prevalence and determinants of complicated grief in general population. *J Affect Disord*. 2010 Dec;127(1-3):352-8.
18. Kersting A, Brähler E, Glaesmer H, et al. Prevalence of complicated grief in a representative population-based sample. *J Affect Disord*. 2011 Jun;131(1-3):339-43.
19. Nakajima S, Ito M, Shirai A, et al. Complicated grief in those bereaved by violent death: the effects of

- post-traumatic stress disorder on complicated grief. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012 Jun;14(2):210–4.
20. Momartin S, Silove D, Manicavasagar V, et al. Complicated grief in Bosnian refugees: associations with posttraumatic stress disorder and depression. *Compr Psychiatry*. 2004 Dec;45(6):475–82.
  21. Dyregrov K, Nordanger D, Dyregrov A. Predictors of psychosocial distress after suicide, SIDS and accidents. *Death Stud*. 2003 Mar;27(2):143–65.
  22. Schaal S, Jacob N, Dusingizemungu J-P, et al. Rates and risks for prolonged grief disorder in a sample of orphaned and widowed genocide survivors. *BMC Psychiatry*. 2010;10:55.
  23. Neria Y, Gross R, Litz B, et al. Prevalence and psychological correlates of complicated grief among bereaved adults 2.5–3.5 years after September 11th attacks. *J Trauma Stress*. 2007 Jun;20(3):251–62.
  - 24 Sauteraud A. *Vivre après ta mort, psychologie du deuil*. Edition Odile Jacob
  - 25 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2016 May 22].
  - 26 Publishing AP. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* [Internet]. Elsevier Health Sciences France; 2015 [cited 2016 Feb 17]. Available from: <http://public.ebib.com/choice/PublicFullRecord.aspx?p=4337396>
  - 27 Bourgeois M-L. *Etudes sur le deuil. Méthodes qualitatives et méthodes quantitatives*. *Ann Méd-Psychol*. 2005 Décembre;164:278–91.
  - 28 Bourgeois ML. *Les deuils pathologiques, traduction et validation de l'inventaire de deuil compliqué (ICG de Prigerson et al.)*. Thèse de doctorat de psychologie n° 947.
  - 29 Ventureyra VAG, Yao S-N, Cottraux J, et al. The validation of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale in posttraumatic stress disorder and nonclinical subjects. *Psychother Psychosom*. 2002 Feb;71(1):47–53.
  - 30 Yao S-N, Cottraux J, Note I, et al. [Evaluation of Post-traumatic Stress Disorder: validation of a measure, the PCLS]. *L'Encéphale*. 2003 Jun;29(3 Pt 1):232–8.
  - 31 Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, et al. The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res*. 1986 May;18(1):65–87.
  - 32 Jabre P, Tazarourte K, Azoulay E, et al. Offering the opportunity for family to be present during cardiopulmonary resuscitation: 1-year assessment. *Intensive Care Med*. 2014 Jul;40(7):981–7.
  - 33 Jabre P, Belpomme V, Azoulay E, et al. Family presence during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*. 2013 Mar 14;368(11):1008–18.
  - 34 Agence de Biomédecine. *Suivis et prédictions de l'activité de prélèvement de donneurs, décembre 2015* [Internet]. Available from: [http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/internet\\_decembre-2.pdf](http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/internet_decembre-2.pdf)
  - 35 Cleiren MPhD, Van Zoelen AAJ. Post-mortem organ donation and grief: a study of consent, refusal and well-being in bereavement. *Death Stud*. 2002 Dec;26(10):837–49.
  - 36 Rogier J. Complicated grief and organ donation. Assessment of donors' relatives after six month. *BO077 Transplant International*. 2017 Vol 30(Suppl 2) 165-346 p189.
  - 37 Kentish-Barnes N, Chevret S, Cheisson G, Joseph L, Martin-Lefevre L, Si Larbi A, Viquesnel G, Marque S, Donati S, Julien Charpentier J, Pichon N, Zuber B, Lesieur O, Ouendo M, Renault A, Le Maguet P, Kandelman S, Thuong M, Floccard B, Mezher C, Galon M, Duranteau J, Azoulay E; *Grief Symptoms in Relatives Who Experienced Organ Donation Requests in the ICU*. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 198, Iss 6, pp 751–758, Sep 15, 2018.
  - 38 Wittouck C, Van Autreve S, De Jaegere E, et al. The prevention and treatment of complicated grief: a

- meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 2011 Feb;31(1):69–78.
- 39 Shear MK, Wang Y, Skritskaya N, et al. Treatment of complicated grief in elderly persons: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014 Nov;71(11):1287–95.
- 40 Boelen PA, Prigerson HG. The influence of symptoms of prolonged grief disorder, depression, and anxiety on quality of life among bereaved adults: a prospective study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Dec;257(8):444–52.
- 41 Prigerson HG, Bierhals AJ, Kasl SV, et al. Traumatic grief as a risk factor for mental and physical morbidity. *Am J Psychiatry.* 1997 May;154(5):616–23.

# **PARTIE 4**

**LOGISTIQUE**

**ET**

**PROBLÈMES TECHNIQUES**

# Chapitre 1

## RÉGULATION, RÉPARTITION, DOSSIER DONNEUR, TRANSPORT

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr LAMOTTE Christian	Agence de la biomédecine	
Mme JOSEPH Liliane	Le Kremlin Bicêtre / Paris	
Dr HUOT Olivier	Agence de la biomédecine	

Le processus de prélèvement d'organe en vue de greffe associe plusieurs étapes qui vont de l'identification du donneur jusqu'à la greffe et au rendu du corps à la famille [1].

L'objectif principal est de proposer aux patients en attente de greffe des greffons sécurisés et de qualité.

Cette activité est donc encadrée par des nombreux textes réglementaires destinés comme le précise la directive européenne 2010/53/EU [2] à pourvoir « un cadre de qualité et de sécurité couvrant toutes les étapes de la chaîne qui vont du don à la transplantation ou à l'élimination ».

Ce chapitre décrit les processus correspondant à la collecte et la transmission aux équipes de greffe d'informations sécurisées concernant le donneur (régulation-qualification) et aux modalités d'attribution et de transport des organes destinés aux patients en attente de greffe.

## I. Régulation-Qualification

Le processus décrit ici comme processus de régulation décrit l'étape qui se déroule en amont de l'allocation des greffons en interaction avec les acteurs du prélèvement et de la greffe et l'Agence de la biomédecine. Il se termine par la qualification [3] des donneurs et des organes en vue de leur attribution aux équipes de greffe quel que soit le type de donneur (Donneur à cœur battant ou après arrêt circulatoire).

Le prélèvement et la greffe d'organe s'appuient principalement sur le logiciel CRISTAL géré par l'Agence de la biomédecine qui analyse les données de 2 dossiers informatisés (dossier CRISTAL « receveur » et dossier CRISTAL « donneur »).

L'étape de régulation permet la création du dossier CRISTAL donneur à partir des données saisies par les personnels de coordination de l'établissement autorisé au prélèvement. L'Agence de la biomédecine assure H24 par ses services régionaux (SRA) la vérification de la cohérence des données et le contrôle des éléments réglementaires obligatoires.

Les points clés sont : [1]

- L'affirmation du diagnostic de la mort que ce soit dans le cadre de la mort encéphalique ou après arrêt circulatoire, la rédaction d'un constat de mort selon la réglementation en vigueur [1] et le type de prélèvement attendu.
- La vérification de la non opposition du donneur selon les termes prévus par la réglementation en vigueur. La modalité principale d'expression de l'opposition est l'inscription sur le registre national des refus qui est interrogé par une personne autorisée de l'établissement de santé.

- L'application des règles de sécurité sanitaire propres au prélèvement d'organe et /ou de tissus.
- L'application de la réglementation concernant les mineurs, les personnes protégées, et les démarches médico-légales.
- L'analyse de l'histoire clinique, des antécédents personnels et familiaux, de la cause de la mort, des examens cliniques et paracliniques ainsi que des traitements du donneur.
- La réalisation des typages indispensables à l'appariement : HLA et au groupe sanguin.
- L'application des règles de sélection clinique des donneurs [4] :  
Les équipes en charge du donneur doivent recueillir le maximum d'informations auprès des proches [5] ou des médecins du donneur qui doivent être systématiquement contactés y compris, si nécessaire, après le prélèvement. L'objectif est de permettre la meilleure évaluation possible du donneur et des organes. La notion de bénéfice/risque permet cependant d'envisager un prélèvement en présence d'un nombre restreint d'informations médicales [2], L'ensemble des données seront répertoriées et validées dans le dossier CRISTAL donneur.

La réalisation d'une évaluation du donneur et des organes avec les moyens d'imagerie disponibles est recommandée ainsi qu'une analyse séniorisée. Les images peuvent être insérées dans le dossier informatique partagé CRISTAL donneur pour consultation par les équipes de greffe.

La décision finale de prélevabilité du donneur et des organes repose sur une concertation entre les médecins assurant sa prise en charge, l'équipe de coordination hospitalière, le médecin du service régional de l'Agence de la biomédecine et les équipes chirurgicales de prélèvement et de greffe [1]. Cette décision doit s'appuyer sur toutes les expertises disponibles : équipes locales ou de référence dans le cas de pathologies complexes, centres experts maladies rares, afin de limiter le nombre de prélèvements non suivis de greffes.

## II. Répartition

Ce processus a pour objectif, une fois le processus de qualification finalisé, d'attribuer dans les meilleurs délais les greffons en respectant le meilleur appariement possible donneur/receveur au regard des règles de répartition [7].

Le processus de répartition s'applique à l'ensemble des activités dont le point de départ est la prise de connaissance d'un dossier qualifié et qui se termine avec l'attribution d'un greffon à un receveur [3].

Ce processus est sous la responsabilité de l'Agence de la biomédecine [6] qui a mis en œuvre une plateforme nationale de répartition des greffons (PNRG) en inter relation H24 avec les équipes de greffe et les équipes de coordinations. Cette plateforme est en lien avec le registre national des refus (RNR) et la Liste nationale d'attente.

L'ABM met en œuvre les règles nationales de répartition des greffons qui sont actualisées périodiquement [7] avec les professionnels qui se réunissent sous l'égide de l'Agence de la biomédecine.

Le pôle national de répartition des greffons gère avec les experts l'attribution de priorités selon les règles de répartition, et le suivi immédiat du devenir des greffons et des greffes.



La plateforme vient aussi en soutien des coordinations hospitalières lors des transports extrarégionaux en organisant la récupération et l'acheminement des échantillons biologiques afin de réaliser les examens nécessaires à la réalisation des tests de compatibilité entre donneur et receveur.

Sur le plan opérationnel, les dossiers donneurs et receveurs sont analysés par le système d'information CRISTAL avec la prise en compte des différents paramètres saisis par les équipes. Ceci permet, en application des règles de répartition, de classer les receveurs selon une liste d'aide au choix qui déterminera l'appel des équipes de greffe par le PNRG pour proposition d'un greffon.

Suite à cet appel, les équipes de greffe ont accès au dossier donneur anonymisé (incluant les examens biologiques et radiologiques) et prennent, au vu des éléments transmis la décision d'accepter le greffon pour un patient donné. La décision de greffer un patient n'interviendra qu'une fois le prélèvement réalisé et le greffon réévalué.

### **III. Echanges internationaux**

La plateforme nationale de répartition a pour interlocuteurs les autres organisations d'attribution des organes (Organisations nationales ou supra nationales comme Euro-transplant) afin de mettre en œuvre des échanges d'organes non utilisés en France ou la réception d'organes venant des autres pays.

Le support informatique d'échanges au niveau européen est la plateforme FOEDUS EOEO qui utilise un dossier standardisé selon la réglementation en vigueur [8] ainsi qu'un formulaire de suivi.

### **IV. Dossier donneur**

Le dossier CRISTAL donneur, géré par l'Agence de la biomédecine est le support informatique d'échanges des informations destinées à la qualification du donneur et la proposition des organes.

Le support est différent selon la typologie du donneur, EME ou après arrêt circulatoire de catégorie Maastricht M1-M2 ou M3 [9, 10].

Il est élaboré par l'équipe de coordination de l'établissement de santé autorisé à partir du dossier médical en collaboration avec l'équipe de prise en charge du donneur et le service H24 des services régionaux de l'Agence de la biomédecine (SRA).

Il permet un recueil de toutes les informations nécessaires à la qualification dont notamment les éléments recueillis lors du processus de qualification (documents réglementaires, imagerie, biologie.)

Un certain nombre d'informations porteuses potentielles de risque font l'objet de contrôles automatisés (saisies obligatoires) ou de doubles saisies (Groupe sanguin ABO ou HLA).

Le dossier CRISTAL fait l'objet d'une relecture croisée par le SRA afin de vérifier la cohérence des données saisies avant qualification.

Des données d'imagerie anonymisées (TDM, Coronarographie, échographies, doppler) peuvent être intégrées au dossier sous la dénomination CRISTAL images et peuvent être consultées et téléchargées par les équipes de greffe.

Le dossier CRISTAL donneur ne peut être consulté que par des personnes autorisées : personnels de l'Agence de la biomédecine, équipes de coordination, et équipes de greffe auxquelles les organes sont proposés à partir d'un format anonymisé.

Il est recommandé que le dossier CRISTAL donneur soit complété de la manière la plus exhaustive possible sous contrôle d'un médecin.

Le dossier CRISTAL donneur est aussi le support de la traçabilité du prélèvement chirurgical d'organes et/ ou de tissus.

## V. Transport

L'organisation des transports des équipes de prélèvement est sous la responsabilité des équipes qui choisissent la modalité la plus adaptée aux contraintes de distance et de temps.

Une coordination des acteurs entre eux et une collaboration transparente est nécessaire afin d'éviter tout retard préjudiciable au processus de prélèvement.

Les conditions de transport des organes sont décrites dans les règles de bonnes pratiques [1] qui précisent notamment : « Le transport des organes en vue de greffe est soumis, afin de limiter au maximum la durée de l'ischémie froide, à des contraintes de temps qui lui confèrent un haut degré de priorité ».

En pratique les ressources utilisées doivent « tenir compte des exigences de délai propres à la conservation de chaque type d'organes » [1].

Elles sont multi modales, de la voie terrestre ferroviaire ou aérienne en fonction des distances, des conditions météorologiques ou des disponibilités.

Le récipient de transport, les modalités de conditionnement d'étiquetage et de traçabilité doivent correspondre à la réglementation et recommandations en vigueur [1].

Tout évènement indésirable dans le processus de transport doit faire l'objet d'une déclaration de biovigilance/matériovigilance.

## Références

1. Arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.
2. DIRECTIVE 2010/45/UE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 7 juillet 2010 relative aux normes de qualité et de sécurité des organes humains destinés à la transplantation.
3. Processus management certification ISO 9001-2008 Agence de la biomédecine  
« Le processus Qualification s'applique à l'ensemble des activités de recherche de collecte, de vérification de la cohérence des informations et de validation de la saisie des données permettant d'aboutir à la qualification du donneur et des organes. Il est déclenché par la réception d'un appel de la coordination hospitalière et prend fin avec la transmission du dossier à la plateforme ».
4. Arrêté du 4 novembre 2014 fixant les modalités de sélection clinique des donneurs d'organes, de tissus et de cellules.
5. Arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus.  
« Afin de satisfaire aux exigences de qualité et de sécurité, cet entretien permet aussi à la coordination hospitalière de prélèvement d'organes et de tissus (CHPOT) de recueillir des informations sur les antécédents médicaux de la personne décédée et les circonstances du décès, et de réduire ainsi les risques de transmission d'une pathologie infectieuse ou chronique. Le prérequis médical est que le décès et les antécédents médicaux soient compatibles avec le prélèvement selon les règles fixées dans l'arrêté du 29 octobre 2015 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalités thérapeutiques sur personne décédée ».
6. Article L 1418.1 du CSP.
7. Procédures d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée mise à jour octobre 2014.
8. Arrêté du 4 avril 2014 établissant des procédures d'information pour l'échange entre Etats membres de l'Union Européenne d'Organes Humains destinés à la transplantation.
9. Procédures M2 : Protocole prélèvement rénal DDAC V16 DGMS/DPGOT Juin 2012 ; Protocole prélèvement hépatique DDAC V16 DGMS/DPGOT Juin 2012.
10. Procédure M3 : Protocole – Prélèvement d'organes Maastricht III – DGMS/DPGOT – Version N°6 Mai 2016.

## Chapitre 2

# LA CIRCULATION RÉGIONALE NORMOTHERMIQUE

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr VIDECOQ Michel	CHU Nantes	

La circulation régionale normothermique (CRN) est un circuit de circulation extracorporelle clos sans aspiration et sans interface air sang. Cette technique permet de minimiser les lésions cellulaires liées à l'ischémie de l'arrêt circulatoire. Elle a montré un bénéfice sur la fonction primaire et la survie des greffons rénaux en DDAC-M2, elle est obligatoire pour les DDAC-M3. Son implantation est réalisable en chambre de réanimation ou au bloc opératoire.

Elle se compose

- d'une pompe centrifuge à flux continu, laminaire.
- d'un oxygénateur à membrane ventilé par une alimentation en gaz : oxygène et air comprimé (3 bars) détendue par un mélangeur air/oxygène permettant de régler de débit et la FIO<sub>2</sub> du gaz de ventilation.
- d'un circuit sanguin composé d'une ligne veineuse de retour vers l'oxygénateur et d'une ligne artérielle en aval de l'oxygénateur et de deux canules, la canule artérielle est introduite dans l'artère iliaque et la canule veineuse multiperforée est introduite dans la veine iliaque et l'extrémité est positionnée dans l'oreillette droite.

On peut ajouter à ce circuit :

- un échangeur thermique qui permet de maintenir la température et éviter de grandes variations thermiques,
- d'un capteur de pression connecté sur la ligne artérielle pour évaluer la pression de perfusion des organes abdominaux (pression mesurée en amont de la canule artérielle-gradient de perfusion dynamique fonction du débit de perfusion et de la taille et de la longueur de la canule artérielle).

La pompe non occlusive fonctionne par effet vortex (le débit de la CRN dépend de la vitesse de rotation de la pompe, de la taille/longueur des canules et de la précharge et de la postcharge, il est mesuré par un capteur ultrasonique ; la vitesse de rotation de la pompe ne donne pas d'indication de débit). Il est recommandé d'utiliser des canules et un circuit non prétraités conçus pour le prélèvement d'organes sur DDAC, qui coûtent moins cher que les circuits prétraités. Compte tenu des impératifs de remplissage durant le temps de CRN, le circuit doit être conçu pour le réaliser facilement (ligne de remplissage). Le matériel à usage unique comprend :

- l'oxygénateur, la connexion au circuit de gaz et les lignes veineuse et artérielle (3/8-3/8 de pouce) ;
- une canule artérielle armée (21-23 Fr) placée dans l'artère iliaque par abord percutané ou chirurgical du scarpa. Un modèle de canule artérielle permet l'introduction de l'occluseur aortique par un site d'introduction latéral muni d'un joint torique qui permet de n'aborder qu'un seul scarpa (gain de temps et possibilité d'ajuster secondairement la position de l'occluseur). Si l'on ne dispose pas de ce type de canule aortique, l'occluseur aortique (ballon d'occlusion 30ml-8F-120 cm ou sonde de Fogarty 30ml-8F-90cm) doit être introduit par la technique de seldinger via un desilet 10 ou 12 F par un second abord artériel controlatéral ;
- une canule veineuse armée multiperforée (23 à 25 Fr) d'une longueur adaptée pour que l'extrémité soit placée dans l'oreillette droite. En cas de prélèvement pulmonaire, la canule peut être reculée dans la veine cave inférieure afin de clamper la jonction oreillette droite-VCI.

# I. Techniques d'implantations

Lors d'un prélèvement de DDAC-M2, l'abord artériel et veineux est nécessairement chirurgical car le donneur est en arrêt circulatoire au moment de son arrivée à l'hôpital. Les tentatives d'abord percutané des donneurs en arrêt circulatoire complet sont généralement suivies d'échec.

Pour un DDAC-M3, en l'absence d'opposition au prélèvement, la mise en place des introducteurs (désilets) permettant un abord percutané artériel et veineux doit être réalisée après la décision de l'AT et avant la survenue de l'arrêt circulatoire.

Avant la mise en œuvre de l'AT, un désilet armé de diamètre 5F longueur 18 cm, est placé sous repérage échographique dans l'artère fémorale gauche de préférence (opérateur droitier). L'extrémité de ce désilet doit être dans l'aorte et ne pas être en butée dans la bifurcation fémorale. Il est placé de façon à obtenir un reflux facile et une courbe de pression artérielle de bonne qualité. Il est fixé pour ne pas se déplacer. Après le décès par arrêt circulatoire, ce désilet artériel permet le passage facile du guide métallique de la canule artérielle de CRN (aiguille introductrice calibre 18 G). Un second désilet armé 5F /18 cm est inséré sous échographie dans la veine fémorale du même côté (un opérateur) ou de l'autre côté (2 opérateurs). Ce désilet permet le passage sans frottement de l'introducteur de la canule veineuse (l'aiguille introductrice calibre 18 gauge).

Un bolus d'héparine de 300 Unités/kg suivi d'un flush est injecté au début de la procédure d'AT, et au plus tard lorsque la pression artérielle moyenne passe en dessous de 45 mmHg par le désilet veineux fémoral dont on a testé préalablement le reflux.

Le matériel de CRN est préparé et le circuit soigneusement purgé de toutes les bulles d'air. Le liquide d'amorçage est du sérum physiologique ou un soluté de type Hémosol (apport de 35 mmol/L de bicarbonate de sodium) et de l'héparine non fractionnée (5000 UI/litre).

Les canules de CRN ne peuvent être posées qu'après la constatation du décès.

La technique de pose des canules peut être chirurgicale pure (absence de pose préalable de désilets comme pour la procédure de DDAC-M2), percutanée ou mixte.

- Chirurgicale pure : incision du scarpa (droit), dissection et repérage de l'artère et de la veine qui sont mis sur lacs.
  - o (1) pour la canule veineuse : positionnée dans l'oreillette droite
    - Mesurer la hauteur à introduire (scarpa-mamelon)
    - Cathétériser la veine avec l'aiguille
    - Introduire le guide et retirer l'aiguille
    - Monter la canule sur son introducteur blanc et la glisser sur le guide **en vérifiant pas à pas que le guide n'est pas coudé et coulisse librement**
    - Retirer l'introducteur blanc + le guide
    - Mettre un clamp sur la partie non armée, transparente de la canule (clamp here)
    - Oter l'embout bleu
    - Resserrer la soie autour de la canule pour assurer l'étanchéité du circuit puis fixer la ligne

- (2) pour la canule artérielle : positionnée en iliaque juste avant la bifurcation selon la longueur de la canule, pour ne pas gêner la montée de l'occluder aortique
  - Cathétériser l'artère avec l'aiguille
  - Introduire le guide puis ôter l'aiguille
  - Monter la canule sur son introducteur blanc et la glisser sur le guide **en vérifiant pas à pas que le guide n'est pas coudé et coulisse librement**
  - Retirer l'introducteur blanc et le guide en maintenant fermement la canule en place dans le vaisseau
  - Mettre un clamp sur la partie souple non armée, transparente de la canule (clamp here)
  - Oter l'embout rouge
  - Resserrer la soie autour de la canule pour assurer l'étanchéité du circuit puis fixer la ligne.
  
- Percutanée pure (nécessite la pose préalable de désilets fémoraux)
  - Retirer le cache blanc au bout du désilet
  - Rétracter l'extrémité « queue de cochon » du guide métallique du kit d'introduction percutanée dans l'embout conique bleu, puis utiliser celui-ci pour passer la membrane du désilet et introduire le guide métallique ; garder une longueur de [canule +20 cm] à l'extérieur
  - Retirer le désilet après avoir coupé la voie de perfusion latérale, **en maintenant le guide en place**
  - Faire une petite incision du vaisseau au bistouri froid le long du guide (tranchant vers le haut), dilater la paroi vasculaire en utilisant les 4 tailles croissantes de dilateur
  - Monter la canule sur son introducteur blanc et la glisser sur le guide en vérifiant pas à pas que le guide n'est pas coudé et coulisse facilement lors d'un mouvement de va et vient de 4 cm)
  - Retirer l'introducteur blanc et le guide
  - Mettre un clamp sur la partie non armée de la canule (clamp here)
  - Oter l'embout bleu ou rouge
  - Fixer les canules à la peau afin qu'elles ne bougent pas et que la canule artérielle ne sorte pas de l'artère iliaque lors de la mise en route de la CRN
  
- Technique mixte :
  - Dénudation chirurgicale des vaisseaux sur quelques cm.
  - Même procédure que la pose percutanée mais en gardant un contrôle visuel de la montée du guide, des dilateurs et des canules dans les 2 vaisseaux.

La vérification de l'emplacement des canules par scopie ou échographie est utile mais pas indispensable. Les canules sont raccordées aux lignes veineuses et artérielles en chassant les bulles d'air en ajoutant du liquide avec une seringue ou une poire car certains oxygénateurs n'ont pas de système de purge automatique.

Si un prélèvement hépatique, pancréatique et/ou pulmonaire est envisagé, il est nécessaire de démarrer la circulation régionale normothermique dans les 10 à 15 mn qui suivent le constat de décès (arrêt circulatoire + 5 min de temps d'observation), afin que le délai d'ischémie chaude fonctionnelle de moins de 30 minutes soit respecté. L'évolution actuelle recommande de contrôler dans le protocole français la durée d'asystolie (Cf. DDAC M3 – [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v7\\_guide\\_ddac\\_miii\\_novembre\\_2019.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v7_guide_ddac_miii_novembre_2019.pdf)) lié à la période de mise en place des cumuls.

**(Annexe 1 - Schémas des différentes phases du prélèvement selon les organes).**

Un débit de CRN insuffisant (mesuré par le capteur de débit) peut correspondre à :

- une diminution du retour veineux (hypovolémie, obstacle sur la ligne veineuse, mauvais positionnement de la canule veineuse)
- un mauvais positionnement de la canule artérielle
- une thrombose massive intra aortique.

## II. Réglages de la CRN

- Les objectifs du débit de perfusion régionale sont indiqués dans les tableaux ci-dessous :

**Tableau 1. Valeur indicative de débit sanguin normal selon poids/taille (en l/min)**

CORPS ENTIER		POIDS en kg						
		50	60	70	80	90	100	110
Taille en cm	150	3.5	3.8	4.1	4.4	4.6	4.9	5.1
	160	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8	5.1	5.3
	170	3.7	4.0	4.4	4.7	4.9	5.2	5.5
	180	3.8	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.6
	190	3.9	4.3	4.6	4.9	5.2	5.5	5.8
	200	4.0	4.4	4.7	5.1	5.4	5.7	5.9

- La FiO<sub>2</sub> de la ventilation de l'oxygénateur est réglée à 50 % au démarrage de la perfusion afin d'éviter une éventuelle hyperoxie et donc une possible toxicité de l'oxygène pour les organes abdominaux qui viennent d'être soumis à une phase d'anoxie d'environ 30 min en normothermie. La FiO<sub>2</sub> est ensuite ajustée en fonction des mesures de gazométrie.



- Maintien d'un transport d'oxygène adapté à la perfusion des organes : l'hémoglobinémie est maintenue entre 6 – 8 g/dl, avec au besoin transfusion de concentrés globulaires.

**Tableau 2. Objectifs de débit sanguin sur CRN selon poids/taille du patient (en l/min)**

FOGARTY EN PLACE		POIDS en kg						
		50	60	70	80	90	100	110
Taille en cm	150	2.6	2.8	3.1	3.3	3.5	3.7	3.9
	160	2.7	2.9	3.2	3.4	3.6	3.8	4.0
	170	2.8	3.0	3.3	3.5	3.7	3.9	4.1
	180	2.8	3.1	3.4	3.6	3.8	4.0	4.2
	190	2.9	3.2	3.5	3.7	3.9	4.1	4.3
	200	3.0	3.3	3.5	3.8	4.0	4.2	4.4

- Le rapport ventilation/perfusion de l'oxygénateur est réglé à 2/1 pendant les 10 premières minutes de perfusion pour compenser l'acidose respiratoire à la phase initiale puis ajusté à 1/1 (c'est-à-dire, la CRN tourne à 3l/mn, le débit du mélange gazeux est de 3l/mn). Le réglage du rapport ventilation perfusion est ajusté en fonction des résultats des gazométries artérielles et veineuses pour obtenir des valeurs de capnie dans les limites de la normale en normothermie.

- La circulation régionale est dite normothermique mais en l'absence de réchauffement actif ; la température de perfusion est celle de l'air ambiant. Dans les enquêtes de pratique, la température est très rarement monitorée

### III. Surveillance durant la CRN

- Surveillance clinique :

- Efficacité de la sonde d'occlusion aortique : la partie supérieure du corps ne doit pas être perfusée, tandis que la partie inférieure est bien perfusée (temps de recoloration, réseau veineux du membre inférieur controlatéral à la canulation bien rempli, réapparition éventuelle de la diurèse (donc pose de sonde urinaire)

- Surveillance du site ponction à la recherche d'hémorragie, de mobilisation intempestive des canules

- Surveillance biologique : à 10 minutes de perfusion puis toutes les heures : Gazométries artérielles+/-veineuses

## IV. Durée optimale de la CRN ?

Actuellement la durée optimale de reconditionnement par CRN n'est pas établie par des données cliniques. Il n'existe aucune recommandation à l'échelle européenne ; les durées et les protocoles de CRN varient entre les pays [1]. Cette durée varie de 2h de CRN en Angleterre [2], 3h en Suisse [3], 4h en Espagne et en France [4] jusqu'à 6h en Italie [5]. Néanmoins des données expérimentales récentes tendraient reconditionner les organes intra-abdominaux par une durée de 4h [6]. La durée optimale de CRN, dépend également, en partie, de la durée du temps entre le décès et la canulation CRN ; cette durée varie entre les pays [1].

Plusieurs travaux expérimentaux sont en faveur d'une part d'un délai minimum de reperfusion en normothermie pour permettre la récupération des lésions induites par les 30 à 120 minutes d'ischémie chaude et d'autre part d'un délai maximal du fait de la recirculation des cytokines et de microthrombi venant des territoires exclus de la perfusion et en voie de nécrose. Dans l'état actuel de nos connaissances, pour que le bénéfice de la perfusion normothermique in situ soit optimal, la durée de CRN devrait être au moins d'une heure et durer moins de 4 heures. L'ONT a présenté les derniers résultats de la greffe hépatique à partir de donneurs DDAC-M3 en Espagne lors du 17<sup>ème</sup> congrès du donneur décédé après arrêt circulatoire à Barcelone en octobre 2016. Cette agence a présenté un taux d'échec de plus de 30 % dans un contexte de programme national n'imposant pas la CRN pour le prélèvement et la greffe hépatique. Une évolution des recommandations est en cours en Espagne.

Il faut aussi attribuer à la CRN le taux très bas de reprise de fonction retardée en greffe rénale en France qui est de 9% contre 57 % en Espagne et plus de 70 % dans la plupart des séries anglosaxonnes publiées. Enfin on rappelle que l'analyse par modèle logistique a démontré le rôle significativement protecteur du recours à la CRN sur le risque de non fonction primaire ou de perte du greffon rénal à 1 an ou de fonction rénale médiocre pour la cohorte française des greffes rénales issues de donneurs DDAC-M2.

## V. Le transport au bloc opératoire

Lorsque la CRN a été installée, les proches peuvent revenir se recueillir auprès du défunt, avant qu'il ne soit transféré du lieu où la CRN a été mise en place, généralement sa chambre de réanimation, à la salle d'opération où la procédure chirurgicale de prélèvement va être faite. Le donneur n'est plus ventilé, le seul équipement technique est la pompe de CRN qui fonctionne sur batterie et le circuit de CRN, ventilé par une bouteille d'oxygène pendant le temps de transport seulement (FIO2 1).

## VI. Le prélèvement des organes abdominaux

La procédure chirurgicale de prélèvement des organes abdominaux est fortement simplifiée par la présence de la CRN. Aucune canulation artérielle et veineuse n'est nécessaire pour procéder au lavage des organes par le soluté de préservation des organes, de dernière génération selon le protocole national. Après l'arrêt de la perfusion par la CRN qui marque le début du temps d'ischémie froide, le circuit de retour veineux est ouvert

pour permettre le drainage veineux du sang circulant du donneur puis du liquide de lavage et de préservation. Le soluté de préservation des organes abdominaux est perfusé via le circuit artériel de la CRN avec un débit strictement contrôlé (de 0,5 à 1 l/min). Ce débit doit être maintenu assez bas lors d'un prélèvement pancréatique pour éviter l'apparition d'un œdème pancréatique. Si le chirurgien préleveur l'estime nécessaire, la sonde d'occlusion aortique peut être retirée pour permettre de positionner un clamp chirurgical sur l'aorte abdominale au ras du diaphragme, réduisant ainsi au strict minimum le territoire vasculaire dans lequel le liquide de préservation est perfusé.

## VII. Les spécificités du prélèvement pulmonaire

Le prélèvement pulmonaire n'est pas incompatible avec la poursuite de la perfusion des organes abdominaux par la CRN.

Dans la mesure où les poumons ne sont pas revascularisés par la CRN, le seul moyen de protection pulmonaire contre l'ischémie chaude est la réintubation post mortem pour reexpandre les poumons et y insuffler un mélange air oxygène à FiO<sub>2</sub> 50 % et y maintenir une CRF avec ce gaz.

Le comité technique du prélèvement pulmonaire a imposé un délai maximal de 1 heure entre l'arrêt circulatoire et la préservation des poumons par le lavage au Perfadex et le refroidissement topique par le remplissage des plèvres au sérum physiologique glacé. Cette contrainte de temps est dictée par le souci de ne pas risquer une non fonction primaire du greffon et une phase prolongée d'ischémie bronchique (qui peut être prévenue en positionnant le ballon d'occlusion aortique assez haut dans l'aorte pour que les artères bronchiques, branches des intercostales soient perfusées par la CRN). Ce délai extrêmement court pendant lequel il faut respecter le temps d'observation de 5 min obligatoire pour déclarer le décès, la pose des canules de CRN et du ballon d'occlusion aortique, le transport du donneur décédé en salle d'opération, l'installation sur la table d'opération, le champage et la sternotomie est un obstacle réel au développement des prélèvements pulmonaires de DDAC-M3. L'avenir dira s'il s'agissait d'une précaution excessive dans la mesure où les poumons prélevés bénéficient ensuite d'une période de reconditionnement ex vivo qui permet de juger de leur capacité de transfert d'oxygène.

La technique de prélèvement des poumons a deux variantes dépendant des préférences du chirurgien préleveur.

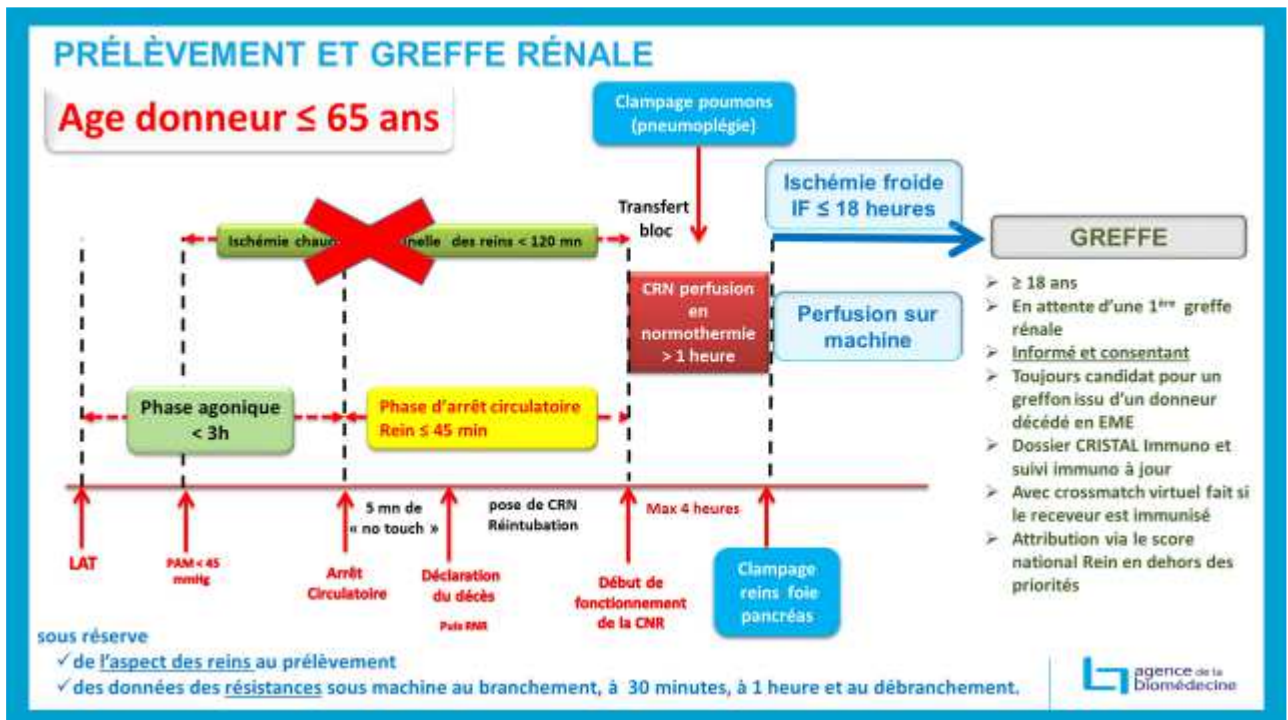
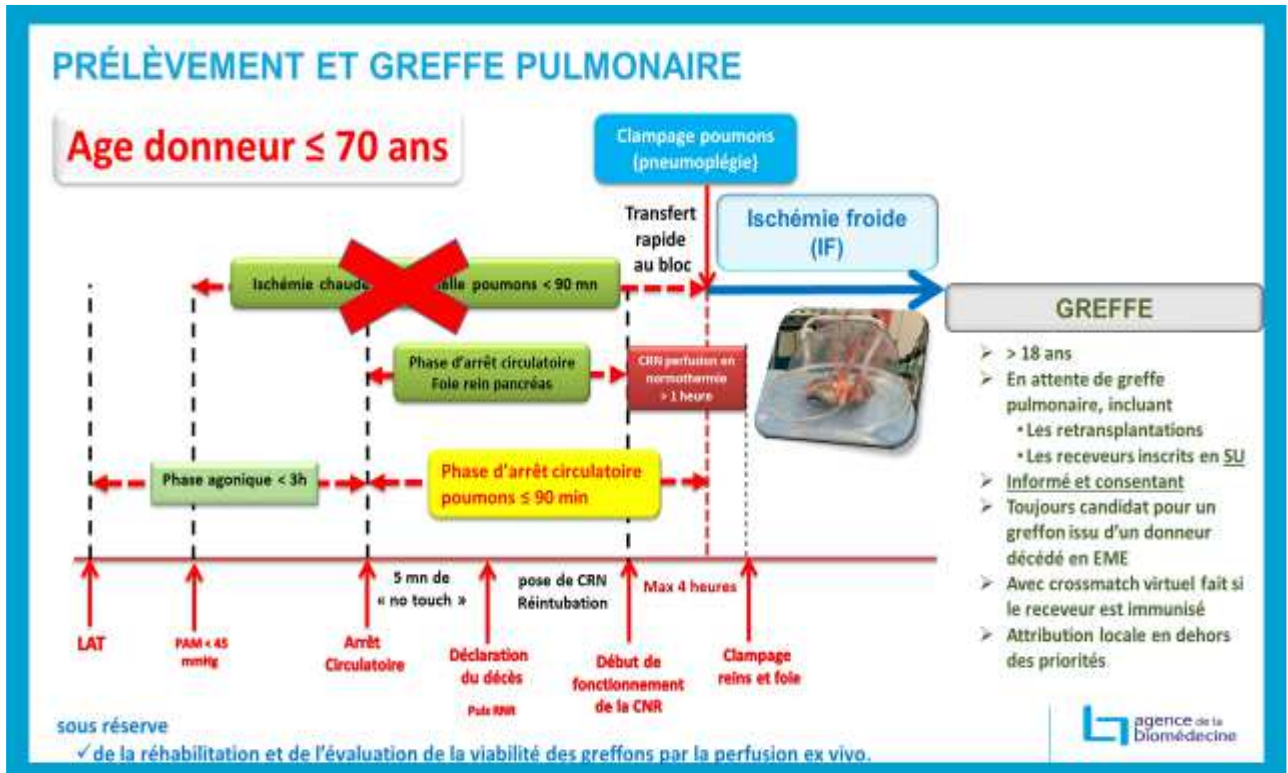
Soit le prélèvement pulmonaire est fait juste après le flush par le Perfadex + Flolan. Pour que la CRN ne désamorçe pas, de façon à poursuivre la perfusion des organes abdominaux jusqu'à leur prélèvement, il est nécessaire de :

- 1/ faire une expansion volémique si besoin
- 2/ retirer l'extrémité distale de la canule cave inférieure sous l'oreillette droite (OD) de façon à pouvoir introduire un clamp sur la VCI au ras de l'OD
- 3 /clamper/suturer la VCI puis la VCS au ras de l'OD avec une pince agrafeuse linéaire coupante (pince TA) de façon à éviter toute prise d'air via le territoire cave supérieur
- 4/ maintenir l'intégrité du réseau azygos qui permet le drainage veineux du territoire cave supérieur vers le territoire cave inférieur
- 5 / clamper/suturer l'aorte et la trachée avec une pince agrafeuse linéaire coupante pour pouvoir libérer le bloc cœur poumon

Soit le prélèvement pulmonaire du poumon flushé au Perfadex et refroidi est différé après les prélèvements du foie et des reins.

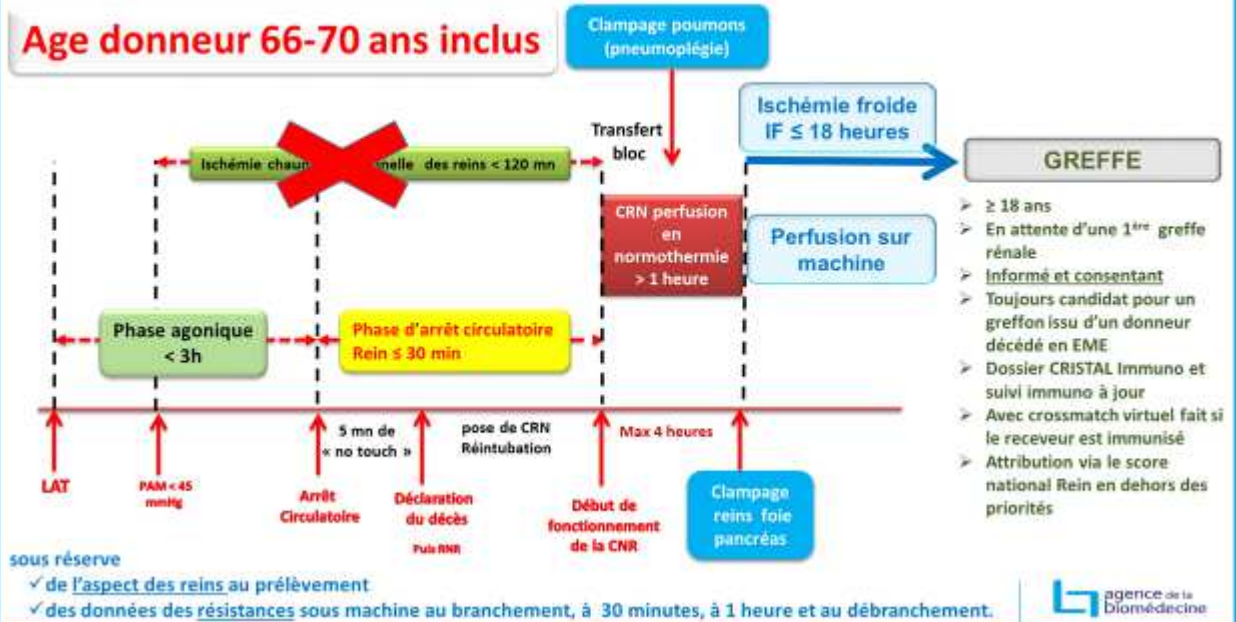
Les poumons sont ensuite évalués par une technique de reconditionnement ex vivo, soit par la technique de Toronto dès l'arrivée du greffon sur le lieu de prélèvement, soit par perfusion par la machine OCS qui permet de perfuser les poumons juste après leur prélèvement dans la salle d'opération où a lieu le PMO.

## Annexe 1. Schémas des différentes phases du prélèvement selon les organes



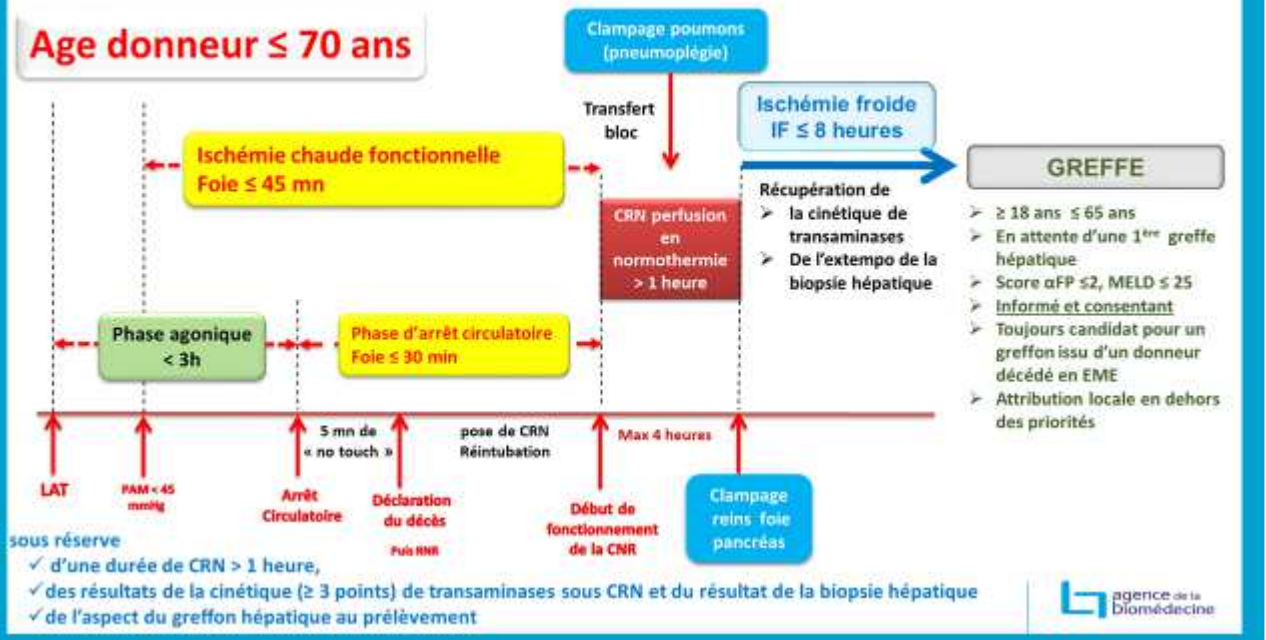
## PRÉLÈVEMENT ET GREFFE RÉNALE

Age donneur 66-70 ans inclus



## PRÉLÈVEMENT ET GREFFE HÉPATIQUE

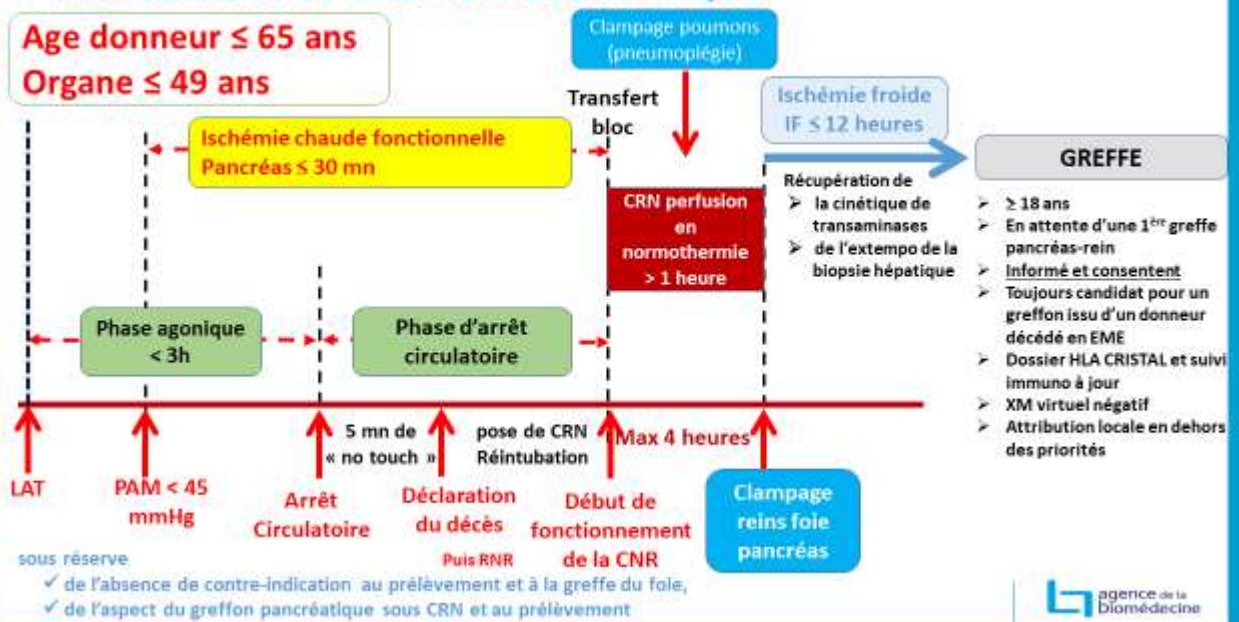
Age donneur ≤ 70 ans





## PRÉLÈVEMENT ET GREFFE PANCRÉATIQUE

Age donneur ≤ 65 ans  
Organe ≤ 49 ans



## Annexe 2.

### REGLAGE CRN AU DEMARRAGE

**Vitesse pompe** : (en général, entre 3000 et 4000 trs/min) à adapter pour un débit initial selon poids/taille du patient (cf tableau n°1) jusqu'à la mise en place de la Fogarty

puis baisser l'objectif de débit de 1/4 (cf tableau n°2) quand sonde de Fogarty en place (ballonnet rempli avec 30 ml de sérum physio pour occlure l'aorte)

**FiO2** = 50% (à majorer si PaO2 < 10 kPa sur BGA de référence)

**Débit de gaz** (=balayage) = **2 fois** le débit sanguin obtenu sur la CRN (à diminuer selon bilans gazeux suivants)

**Bicarbonate** : passer systématiquement **1 ml/kg de Bicarbonate molaire (8,4%)** pour traiter l'acidose métabolique induite par la période de bas débit pré et per-mortem.

**Puis surveillance biologique à 10 minutes, 1h et 2h après démarrage (cf. au recto)**

### OBJECTIF DE DEBIT

(selon tableau n°2)

#### ***D < objectif – 0,5l/min***

(retour veineux par à-coups sur la ligne veineuse)

**Remplissage pour maintenir la volémie :**

**Hémosol 1L par 1L** (jusqu'à la fin de poche de priming)

Puis **transfusion sanguine**

2 CGR (isogroupe – phénotypé) + 2 PFC

Possibilité de remplissage à nouveau avec gélofusine 500ml

+ 2 autres PFC et +/- bicar 8,4% (en fonction des GDS)

**Si nécessité de remplissage > 2L sur 30 mn**

Néosynéphrine IVSE ampoule de 5ml dosée à 50 gamma/ml

#### ***D > objectif + 0,5 l/min***

Baisser la vitesse de la pompe par paliers de 500 Trs/mn

Réévaluation régulière

### SURVEILLANCE

**Surveillance clinique de la bonne perfusion tissulaire (quand Fogarty occlusive)**

Haut du corps ischémique (blanc, cyanosé)

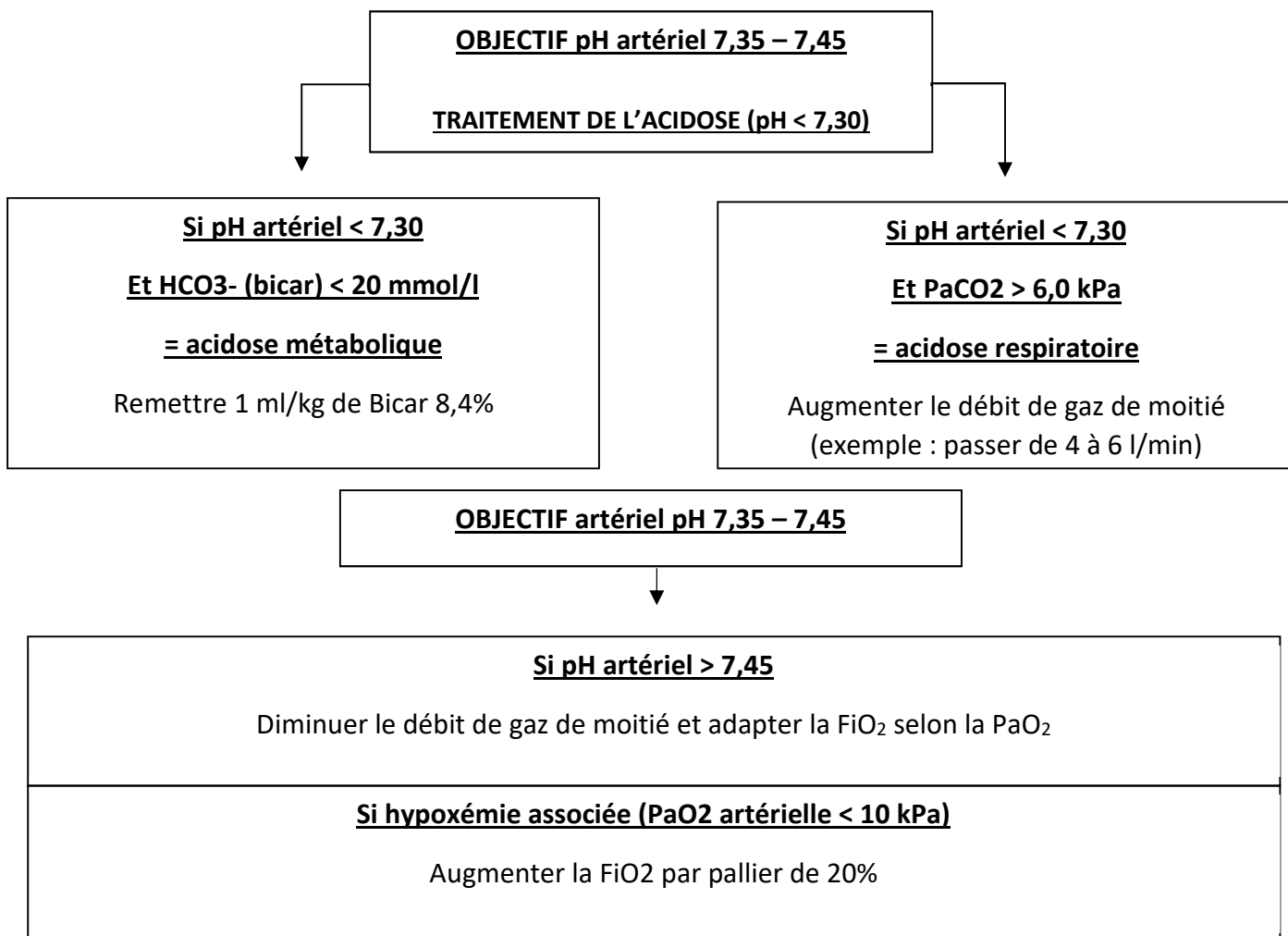
Bas du corps coloré

+ **surveillance radiologique** du positionnement de la sonde par cliché radio au lit du patient

**Surveillance biologique :**

- **à 10 minutes (après administration de 1ml/kg de Bicar molaire)** : Gaz du sang artériel et veineux + ionogramme sanguin + lactates + bilan hépatique
- **à 1h du démarrage** : BGA + BGV + iono + lactates + bilan hépatique
- **à 2h et éventuellement 3h du démarrage** : BGA + BGV + iono + lactates





### **ATTENTION**

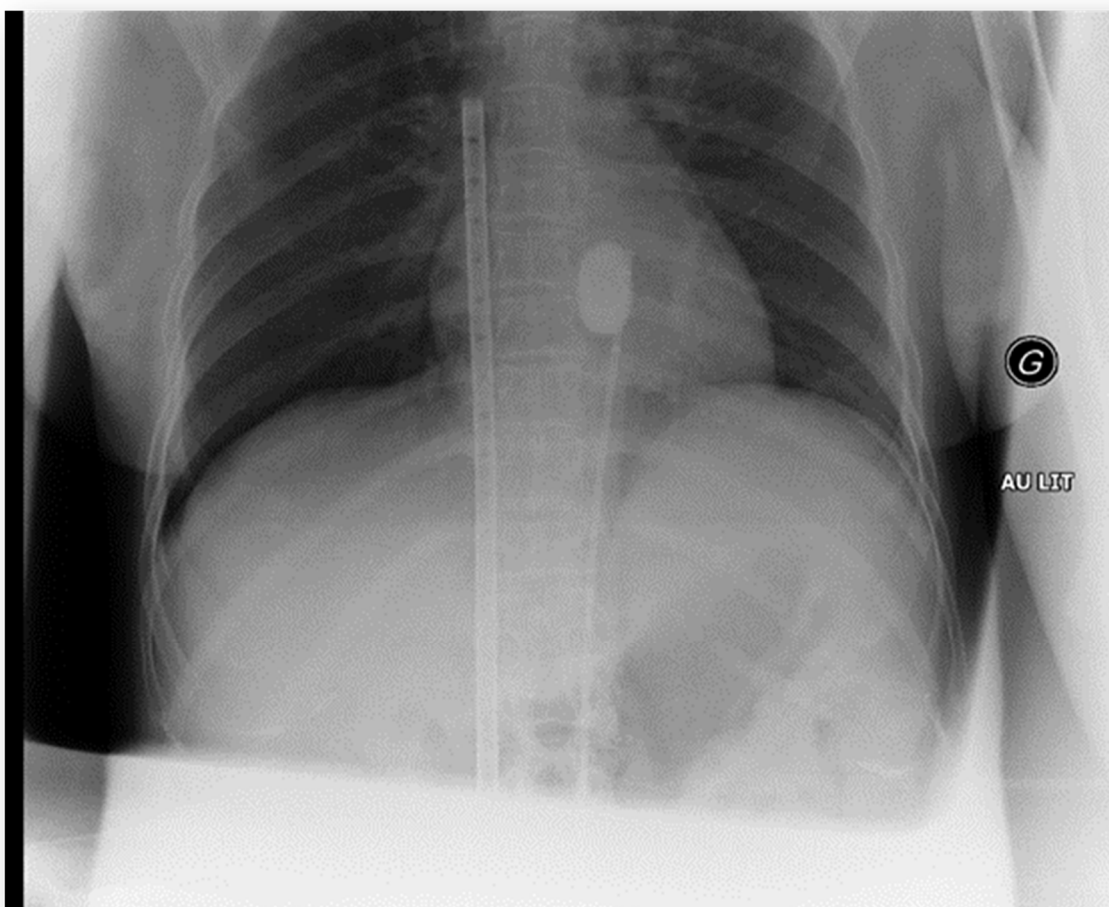
**Si absence de débit** : hypovolémie sévère (veine cave/oreillette droite collabées sur l'extrémité de la canule veineuse) ou entrée d'air sur les lignes de la CRN => **remplissage rapide avec Hémosol (+/- purge en urgence si entrée d'air).**

Si échec, possible thrombose massive intra-aortique ou dissection aortique => **arrêt de procédure**

**Si persistance d'un débit bas** : => vérifier :

- le positionnement de la canule artérielle (en butée),
- celui de la canule veineuse (pas assez loin),
- la fonctionnalité de la Fogarty (gonflement du ballonnet, positionnement à confirmer en mesurant la distance jusqu'au mamelon, valeur moyenne ~ 65cm),
- l'hémostase du scarpa
- les signes de circulation supra abdominale (haut du corps pâle ou rosé)

### Annexe 3. Contrôle du positionnement des canules



## Références

1. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD. Protocols for uncontrolled donation after circulatory death: a systematic review of international guidelines, practices and transplant outcomes. *Critical care*. 2015 Jun 24;19:268.
2. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler Aj, Currier IS, Perera MTPR, Forsythe JL, Watson CJE. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death – the United Kingdom experience. *Am Journal Transplant*. 2014 Dec ;14(12) :2846-54.
3. Wälchli-Bhend S, Beyeler F, Weiss L, Immer FF. How an existing donation after circulatory death program was grounded and re-started in Switzerland. *Organs, Tissues & Cells*. 2011;14;25-6.
4. Barrou B, Billault C, Nicolas-robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Apr;18(2):148-53.
5. Geraci Pm, Sepe V. Non-heart-beating organ donation in Italy. *Minerva Anesthesiol*.2011 Jun;77(6):613-23.
6. Kerforne T, Allain G, Giraud S, Bon D, Ameteau V, Couturier P, Hebrard W, Danion j, Goujon JM, Thuillier R, Hauet T, Barrou B, Jayle C. Defining the optimal duration for normothermic regional perfusion in the kidney donor: a porcine preclinical study. *Am J Transplant*. 2019 Mar;19(3):737-751.

## Chapitre 3

# MACHINES DE PERFUSION

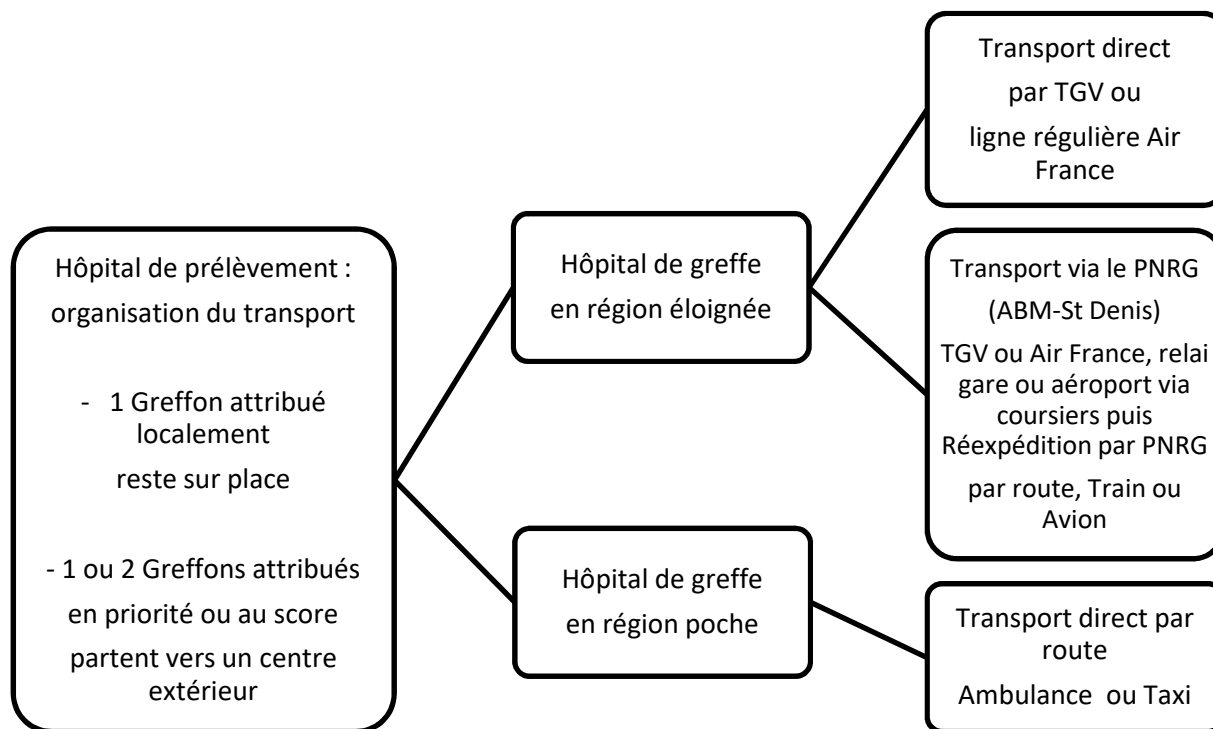
## Organisation pratique et logistique de la perfusion rénale

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Dr VIDECOQ Michel	CHU Nantes	

Le protocole de prélèvement des donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie Maastricht 2 publié en 2005 a introduit l'utilisation des machines de perfusion (MAP) améliorer la préservation et évaluer les greffons rénaux avant de les transplanter. Il n'y a pas de seuil clairement identifié, c'est l'évolution à la baisse des résistances qui est indicative. La publication en 2009 dans le *New England Journal of Medicine* d'une étude randomisée comparant la préservation en froid statique et par perfusion hypothermique par C. Moers et col. [1] a mis en évidence un bénéfice de la perfusion sur la reprise de fonction et la survie à un an des greffons de donneurs décédés en mort encéphalique à critères élargis (donneurs ECD). La perfusion systématique des greffons rénaux de donneurs ECD a été débutée en France fin 2011. Les donneurs définis ECD sont âgés > 60 ans et décédés de cause vasculaire ou âgés de 50 à 59 ans avec au moins 2 des 3 critères suivants : antécédent d'HTA, de diabète ou créatininémie > 130 µmol/l. En 2012, 12% des reins de donneurs ECD prélevés en France ont été perfusés, avec une progression régulière chaque année pour atteindre près de 50 % en 2015.

## I. Les principes d'organisation de la perfusion rénale

L'organisation intrahospitalière de la perfusion rénale concerne trois services : la coordination des prélèvements d'organes et de tissus (CHPOT), le bloc opératoire (BO) et le service des transplantations rénales. Les greffons sont perfusés dès le prélèvement, puis sont transportés dans leur MAP de la même façon que pour les greffons conservés en froid statique dans leur conteneur destiné au transport des organes par ambulance ou taxi sur les petites distances en région, dans la majorité des cas en fin de nuit. Pour les longues distances, le transport des greffons par route étant lent et onéreux, le transport des MAP est identique à celui des greffons en conteneur. Il est effectué depuis de nombreuses années -à titre gracieux- par le personnel SNCF des lignes de TGV ou par le personnel navigant des lignes intérieures d'Air France. L'organisation de ces transports de MAP en fonctionnement est faite par la CHP du lieu de prélèvement mais les frais sont imputés au centre hospitalier qui effectue la transplantation. L'organisation des transports aller des MAP est faite, selon le lieu d'attribution du greffon, sur les instructions données par le pôle national de répartition des greffons -PNRG- de l'Agence de la biomédecine (ABM) situé à St Denis (93). La modification des règles de répartition des greffons rénaux en février 2015 a augmenté le nombre de transports à longue distance (> 600 km) des greffons rénaux qui était initialement de 6 %. Dans le but d'éviter des transports interrégionaux par route, chaque jour, au moins un greffon perfusé est « rapproché » par TGV ou avion au siège du PNRG avec un transfert gare ou aéroport vers St Denis par les sociétés parisiennes de coursiers pour les greffes puis repart après attribution vers le lieu de greffe.



Le voyage retour après transplantation de la MAP vide est à la charge de chaque centre hospitalier propriétaire de la MAP. Les frais de transport retour sont financés avec le forfait structure spécifique de la perfusion rénale.

## II. Le financement de la perfusion

La perfusion rénale est financée depuis 2012 par un forfait greffe spécifique réévalué régulièrement et attribué à chaque service de transplantation rénale : 8814 € par tranche de 3 utilisations de machines pour 2 reins soit 1469 € par rein perfusé. La rémunération de l'acte chirurgical de prélèvement des reins a été doublée lorsque les reins sont perfusés : 808 € TTC. La coordination hospitalière de prélèvement ne reçoit pas de rémunération particulière pour cette activité. Le forfait spécifique de la perfusion rénale est versé chaque année par l'ARS selon les indications d'activité de l'année précédente fournies par l'ABM. La prise en charge des frais de perfusion rénale est validée au cas par cas par le service régional de l'ABM par tranche de 3 paires de greffons de donneur ECD perfusés à la condition que les 2 reins aient été effectivement perfusés avec saisie des paramètres de perfusion dans le dossier CRISTAL donneur. Cette condition a été introduite pour éviter que seul le rein local ne soit perfusé. Les frais de la perfusion obligatoire des reins de DDAC-M2 et M3 sont financés par le forfait spécifique à ce mode de prélèvement mais rien n'est prévu pour financer les frais de retour des MAP du greffon qui n'est pas attribué localement.

Il y a 5 ans, 2 modèles de MAP existaient sur le marché français : la machine ORS Lifeport® (série bleue : machine 1<sup>ère</sup> génération puis série grise 2<sup>ème</sup> génération) dont la perfusion pulsatile est faite par une pompe à gallet dont la vitesse de rotation variable simule une pression systolique et une pression diastolique et la machine Waters Waves® (distribué par la firme IGL) dont la perfusion pulsatile est générée par un piston.

L'évolution des technologies fait émerger de nouveaux concepts (normothermie) et de nouvelles machines. Les indications fournies à titres d'exemple n'engagent pas l'Agence de la biomédecine en termes de recommandations.



WAVES®



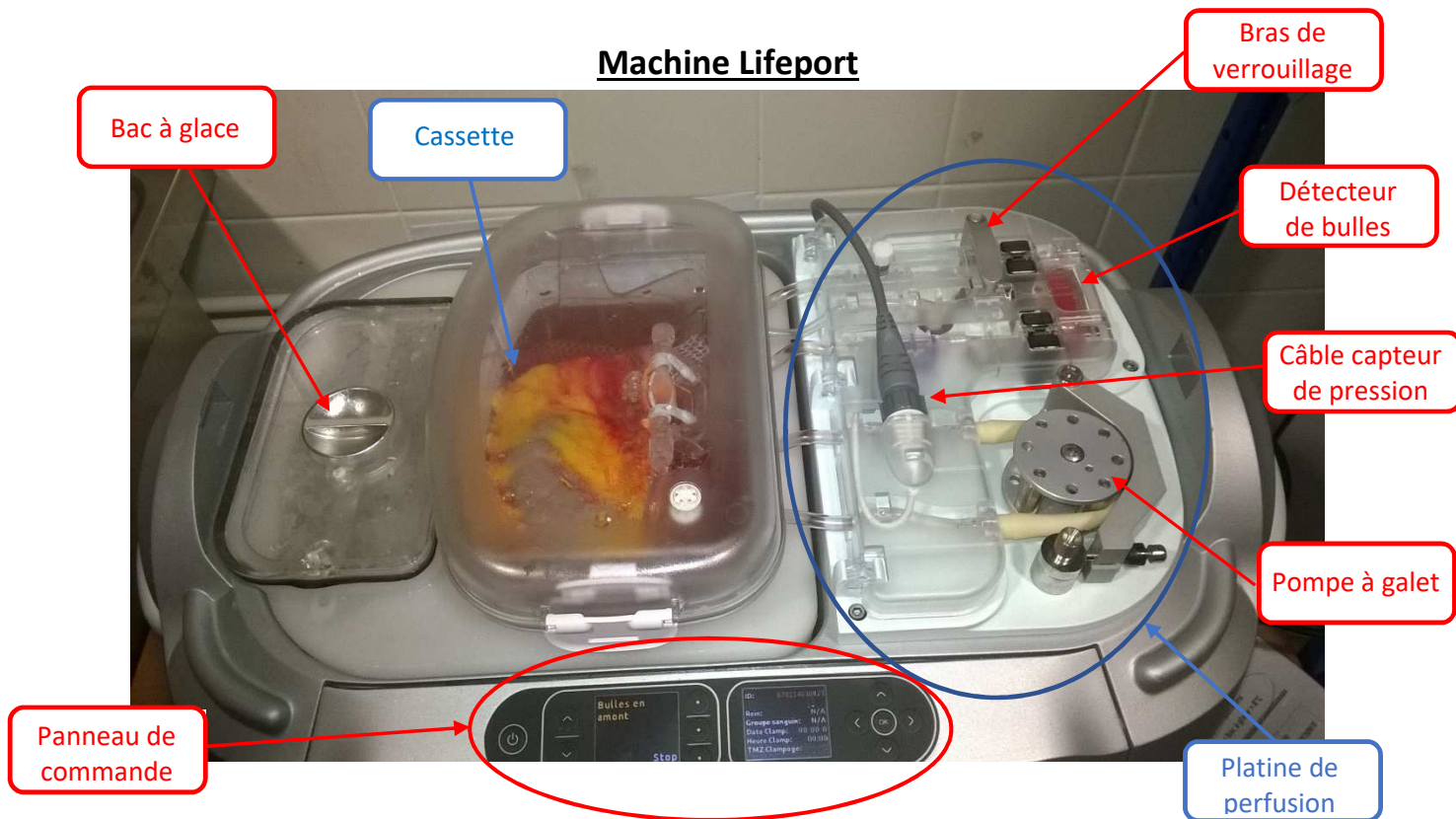
Lifeport® (2<sup>ème</sup> génération)

Un marché de 5 ans est régulièrement négocié par la centrale d'achat Uni-HA pour fixer un prix national d'acquisition des MAP et du consommable. Le choix ayant été fait de perfuser les reins sur le lieu de prélèvement et pas sur le lieu de la transplantation, le critère de transportabilité (selon les critères imposés par la SNCF et Air France pour accepter de prendre en charge une MAP) a joué un rôle important dans le choix de la machine. Le marché prévoit que chaque hôpital s'équipe de 3 machines, ce qui est dans la pratique insuffisant, si les retours de machine vide ne sont organisés qu'en jour ouvrable pour en réduire les coûts. Chaque hôpital propriétaire de MAP doit organiser avec ses moyens propres le transport retour de sa machine dans les 24 à 48 h suivant la transplantation, sans détérioration ni perte pour un prix intégrable dans le forfait alloué (1469 € par rein perfusé pour un consommable de 1346 €). Cela implique de faire revenir des MAP de tous les hôpitaux greffeurs en France pour un prix inférieur à 200 €, assurance comprise. Il faut recourir pour cela à un service de transport de colis et lui fournir un système d'emballage adapté pour éviter la détérioration des machines lors des manipulations et particulièrement lors de leur passage dans les centres répartiteurs. Le prix de consommable obtenu lors de la négociation du marché Uni-HA ne permet pas d'intégrer complètement les frais de personnel liés à la gestion de la perfusion rénale et le renouvellement des machines dans l'enveloppe allouée. Le retour des machines à vide est un point validé dans les nouveaux marchés de prestataire.

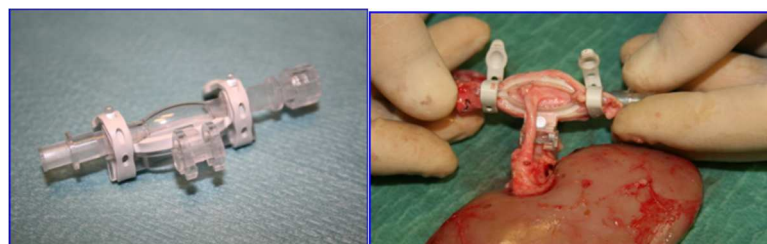
### III. Utilisation de la machine ORS

La machine ORS Lifeport 2, permet de perfuser un greffon dans des conditions hypothermiques et aseptiques. Elle se compose d'une coque isotherme en plastique moulé, d'un couvercle amovible et verrouillable et de 2 poignées. Cette machine fonctionne sur secteur et est équipée de 4 batteries au lithium d'une autonomie théorique de 24 heures à pleine charge. La partie fixe est constituée de la pompe à tuyau tiré avec un bras de verrouillage, de clamps électriques pour séparer le circuit de débullage du circuit de perfusion, d'un détecteur de bulles et d'un câble pour le capteur de pression. Le bac à glace est amovible pour permettre le remplissage en glace pillée non stérile. Un bac à glace correctement rempli permet une autonomie de froid de 24h environ en ambiance fraîche. Le consommable stérile, à usage unique est constitué de la cassette à double couvercle étanche dans laquelle le greffon est installé avec son circuit de perfusion. Sur le devant de

la machine, sous le couvercle, se trouve un panneau de commande pour identifier le greffon et faire les réglages de perfusion. Le panneau de contrôle visible en face avant machine fermée et enfermée dans son sac scellé, affiche les pressions systolique et diastolique, le débit, l'index de résistance, les températures du bac à glace et du piège à bulles et l'identification du greffon.



La mise en perfusion d'un greffon débute par la préparation du bac à glace qui est rempli d'un mélange de glace pilée tassée et d'eau stérile à 4°. La cassette est remplie stérilement par l'instrumentiste, avec un litre de KPS1® à 4°C (liquide de Belzer perfusion inclus dans le consommable marqué CE). Après l'installation de la cassette dans le bac à glace, le circuit de perfusion est positionné dans les différents récepteurs et verrouillé. Le circuit de perfusion est ensuite débullé. Le chirurgien prélève les reins et prépare le patch aortique. La connexion du patch aortique du greffon avec le circuit de perfusion est réalisée avec une canule sealring ovale dont le modèle est choisi en fonction de la taille du patch [2].



Canule sealring

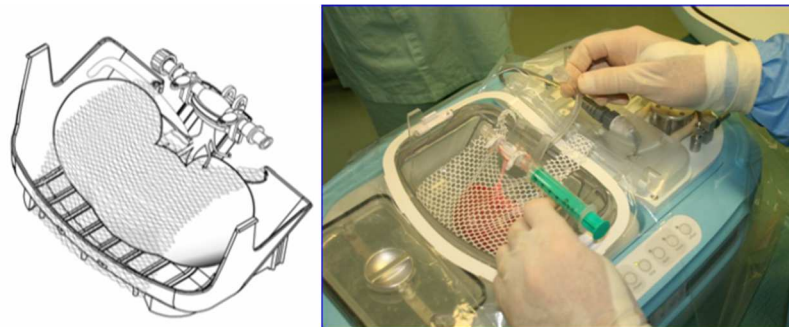


L'étanchéité de la canulation est vérifiée. Lorsqu'il est impossible de faire un patch aortique, l'artère rénale peut être canulée avec une canule droite qui existe en 3 diamètres différents. Les artères multiples sont connectées avec 2 ou plusieurs canules reliées par un connecteur.



canule droite

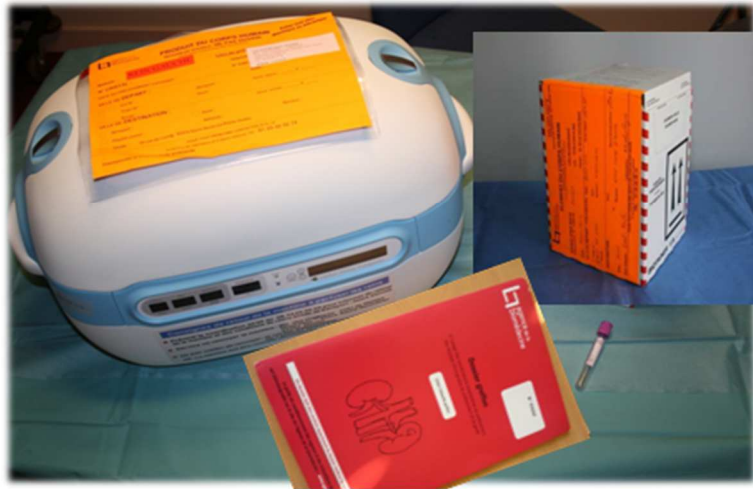
Lorsque l'artère est connectée, le greffon est installé dans un berceau, qui est placé dans la cassette.



Le circuit de perfusion est amorcé, connecté à la canule et purgé. La perfusion du greffon est faite en circuit fermé. Le liquide de perfusion revient dans la cassette par la veine rénale qui doit être libre et bien visible. **Le greffon doit être entièrement immergé** dans le liquide de perfusion refroidi par diffusion passive du froid du bac à glace dans lequel la cassette est insérée. Au début de la perfusion, La pression systolique de perfusion réglée par défaut à 30 mmHg peut être augmentée temporairement à 35 pour « ouvrir » le greffon. Puis la pression systolique de perfusion est diminuée en fonction de diminution de la résistance intrarénale pour obtenir un débit de perfusion optimum (0.3 à 0.5ml/g de parenchyme rénal) soit environ 80-100ml/mn.

La coordination est responsable de l'identification du greffon. La cassette est identifiée par une étiquette greffon, le Numéro CRISTAL et une étiquette précisant de ne pas ouvrir le couvercle en dehors du BO. La machine est identifiée avec la fiche d'identification du greffon et le dossier greffon complet y est joint. Il est recommandé de surveiller et de tracer les constantes de perfusion et de température, et d'insérer un tube de sang pour contrôle du groupe ultime et du matériel d'histocompatibilité dans le sac de transport spécifique scellé.

## Identification de la machine



Lorsque la machine est transférée vers un autre centre de greffe, elle est transportée en position horizontale dans un sac de transport spécifique scellé qui constitue le triple emballage réglementaire. Avant le transfert, la coordination et les équipes chirurgicales vérifient le bon fonctionnement de la machine (absence de fuites sur le patch, du niveau de charge des batteries, des températures du bac à glace et du liquide de perfusion).

Le sac de transport spécifique aux machines Lifeport® muni de roulettes et d'une canne de traction permet le transport par avion et par train du greffon dans sa machine, des échantillons biologiques, du tube de sang contrôle ultime et le dossier greffon. L'évolution majeure de la machine Lifeport 2 est l'équipement d'un système de localisation GPS et la possibilité d'inhiber les alarmes sonores et le GPS pendant le transport en train ou avion pour répondre aux préconisations de la SNCF et d'Air France. La coordination neutralise l'alarme sonore avant le transport par train/avion mais cette alarme n'est que rarement remise en fonction à l'arrivée dans le service de transplantation.



Extérieur sac transport

Machine dans le sac de transport

Pour le service de transplantation rénale, la prise en charge d'un greffon sur MAP diffère peu de la prise en charge des reins préservés en froid statique dans un conteneur. A l'arrivée du greffon, les vérifications sont identiques : le numéro CRISTAL, la latéralité du rein, la ville de provenance, la présence d'un tube EDTA, des ganglions et du dossier greffon. Le seul contrôle supplémentaire est la température affichée sur la machine (dans le cad d'une machine 1.0). La traçabilité est une exigence forte en termes de qualité. La fiche « suivi de transport » est faxée au centre préleveur. Le matériel d'histocompatibilité est acheminé au laboratoire HLA afin de débiter le cross match le plus rapidement possible. Le néphrologue est informé de l'heure d'arrivée du greffon sur site pour organiser la greffe.

La machine est branchée sur secteur dans une salle dédiée (ou il fait frais) et peut être connectée au réseau informatique local pour surveillance à distance. 4 points sont à surveiller et à reporter sur la feuille de surveillance de perfusion : la température, le débit de perfusion, les résistances et les alarmes de dysfonctionnement. Lorsque la température du bac à glace dépasse 8°C, la machine se met en alarme de température et s'arrête de fonctionner. Le service de transplantation doit anticiper cette situation dès que la température du bac à glace augmente > 4 °C en organisant rapidement la greffe ou en refaisant le remplissage du bac à glace dans des conditions stériles.



A la différence des greffons de donneurs DDAC-M2, il n'y a pas de critère d'élimination sur un index de résistance élevé pour les greffons de donneurs ECD, mais si l'index de résistance ne baisse pas normalement en début de perfusion, il faut en premier lieu rechercher un problème de connexion de la canule artérielle. En cas de dysfonctionnement de la MAP, il est possible de joindre soit la CHP locale, soit la société ORS 24 h/24. L'incident le plus fréquent est la mobilisation pendant le transport de bulles dans le circuit de perfusion du greffon malgré le système de débullage automatique, qui provoque une alarme de bulles et un arrêt de la machine. La MAP peut être rapidement redémarrée après une manœuvre de débullage manuelle qui chasse les bulles accumulées dans le piège à bulles.

En cas de difficulté de mise sur machine du greffon, il est nécessaire d'envisager un conditionnement statique classique plutôt que de laisser le rein sur une machine en alarme.

Si la machine cesse de fonctionner secondairement, quelle qu'en soit la raison, après discussion avec l'équipe de greffe, il est décidé des nouvelles modalités de conservation du greffon.

Une fois le greffon sorti de la machine lors de la greffe, le personnel du bloc opératoire arrête la machine, jette le matériel à usage unique, vide le bac à glace, contrôle son intégrité, nettoie et décontamine les composants fixes. La MAP est ensuite stockée et branchée. La mémoire de chaque machine ne pouvant contenir que 5 fichiers de perfusion, la traçabilité des données de perfusion doit être faite et conservée dans le dossier donneur. L'index de résistance au branchement et à 30 mn de perfusion sont inscrits dans le dossier

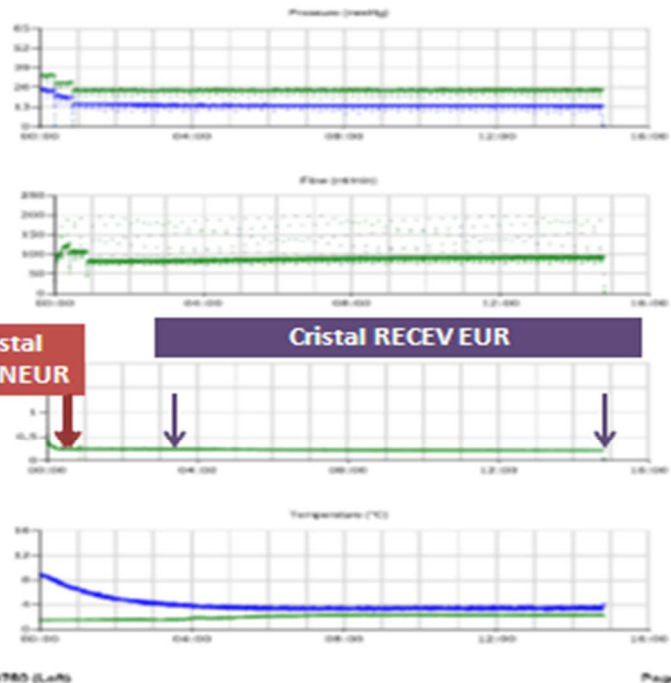
CRISTAL donneur et l'index de résistance à 3 heures de perfusion et au débranchement sont inscrits dans le dossier CRISTAL receveur. Les données de perfusion peuvent être demandées lors d'une enquête de biovigilance pour perte de greffon ou non fonction primaire amenant à une détransplantation.

## Exploitation des données

**LifePort Case Report**

**Device Information**  
 Unit Type: Kidney Transporter (Pulsatile)  
 Serial Number: 0803601  
 Unit ID: coordprel\_chu-nantes 1  
 Port Number: 1  
 Firmware Version: 1.022  
 File ID: 47  
 Data State: Complete

**Organ Information**  
 Organ ID: 79780  
 Kidney Side: Left  
 Unofficial Start Time: 13/07/2011 01:00:45  
 Unofficial Run Time: 14:49:10  
 Perfusate Used: KPS1  
 Perfusate Lot:  
 Cassette #: 70x20  
 Notes: S Pineau-Carter M Videocq perfusion par CNR



La circulation des MAP repose sur une bonne identification des machines et un suivi rigoureux du parcours des MAP par l'hôpital qui en est propriétaire.

Le bénéfice attendu de la perfusion rénale comparé à la conservation en froid statique des greffons de donneurs ECD pour les centres de transplantation rénale de la ZIPR 6 a été évalué rétrospectivement après un an d'activité et présenté au congrès annuel d'Ouest Transplant en novembre 2013. L'étude comparait le devenir de 138 reins perfusés et 211 reins non perfusés greffés entre mars 2012 et juin 2013 à Angers, Nantes, Poitiers, Rennes et Tours. Les 2 populations étaient identiques pour la cause de décès des donneurs, l'âge des donneurs  $68 \pm 8$  ans et des receveurs  $64 \pm 8$  ans. Le temps moyen d'ischémie froide était de 17h10. La perfusion rénale augmente le nombre de greffés ayant une diurèse > 1 litre à J1 de 22 à 41 % et la nécessité de dialyse dans la première semaine post greffe baisse de 25 à 18 %. La durée médiane de reprise de diurèse est raccourcie de 2 à 1 jour et la durée médiane d'hospitalisation post-greffe est raccourcie de 18 à 14 jours. Le nombre de greffons fonctionnels à la sortie d'hospitalisation passe de 94 à 97 %. Il n'y avait pas de différence de fonction entre les 2 groupes à un an. Aucune perte de greffon n'avait été constatée du fait de la perfusion rénale. Cette toute première évaluation a permis de confirmer que cette activité nouvelle n'avait pas eu d'effet délétère sur les greffons lors de la période d'apprentissage et que le raccourcissement de quelques jours de la durée d'hospitalisation post greffe pouvait sans doute compenser le surcoût de la perfusion rénale avec un bénéfice immédiat pour les patients.

La perfusion des greffons de donneurs est obligatoire pour les reins de donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie Maastricht 2 et 3. L'originalité du programme français de prélèvement DDAC-M3

est le recours systématique au reconditionnement des organes abdominaux in situ par une circulation régionale normothermique oxygénée suivi de la perfusion systématique des reins sur MAP. Cette particularité explique sans doute la quasi absence de retard de reprise de fonction de ces greffons rénaux qui subissent une période d'ischémie chaude fonctionnelle de 40 à 120 min.

La perfusion des reins de donneurs ECD est aujourd'hui incontournable. Il reste à gérer les contraintes logistiques au moindre coût en personnel et en matériel. Le prochain marché Uni-HA de la perfusion rénale devra prendre en compte l'organisation des transports aller et retour des machines.

## Références

1. Moers C, M. Smits J, J. Maathuis M-H, Treckmann J, et al. Machine Perfusion or Cold Storage in Deceased-Donor Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360:7-19.
2. Billault C, Parra, Barrou B. Connecting kidneys to the LifePort® Kidney Transporter 1.0: How-to, tips and tricks. *Progrès en Urologie – FMC* 2013;23:F70–F76.

## Conservation du greffon hépatique par machine à perfusion

<b>NOM Prénom</b>	<b>Etablissement d'origine</b>	<b>Contribution</b>
Pr COMPAGNON Philippe	Hôpitaux Universitaires de Genève	
Dr SAVIER Eric	CHU Pitié-Salpêtrière / Paris	
Pr SCATTON Olivier	CHU Pitié-Salpêtrière / Paris	
Pr AZOULAY Daniel	Hôpital Henri Mondor / Créteil	

## Introduction

Comme pour d'autres organes solides, la transplantation hépatique doit faire face à une pénurie de greffons. Pour y remédier, plusieurs stratégies ont été développées afin d'accroître le pool d'organes transplantables. Outre les politiques nationales de santé publique visant à augmenter le don, l'accès à la greffe peut être développé en ayant recours à des techniques chirurgicales alternatives telles que le prélèvement à partir de donneur vivant, la bipartition hépatique, la transplantation séquentielle « domino » et exceptionnellement la réutilisation du greffon. En outre, de nombreuses équipes ont maintenant recours à l'utilisation de greffons à critères élargis, appelés également donneurs « non idéaux ». Parmi ceux-ci, on trouve les greffons ayant été soumis à une ischémie froide (IF) prolongée, les greffons prélevés sur donneur âgé ou sur donneur à cœur arrêté et enfin les greffons stéatosiques.

Les étapes allant du prélèvement et la conservation de l'organe (phase d'ischémie froide) jusqu'à son implantation chez le receveur (phase de reperfusion) s'accompagnent d'altérations du greffon au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaire, regroupées sous le terme de lésions d'ischémie-reperfusion (I-R). Ce processus lésionnel complexe et multifactoriel, dans lequel de multiples médiateurs de l'inflammation et diverses cellules interagissent, est responsable à la fois de lésions sur l'organe et d'une amplification de la réponse immunitaire contre ce dernier [1-5]. Cette cascade d'évènements inclut l'activation de protéases et phospholipases, des troubles de l'homéostasie du calcium, un effondrement des réserves en ATP, l'activation des cellules de Kupffer qui vont induire d'une part un stress oxydatif avec formation intra-vasculaire d'espèces réactives de l'oxygène et d'autre part une réponse inflammatoire marquée par la production de cytokines et de chemokines à l'origine du recrutement massif puis la séquestration des neutrophiles, et finalement des lésions parenchymateuses pouvant aboutir à la mort cellulaire par nécrose et/ou apoptose [6].

Les lésions d'I-R peuvent aboutir au dysfonctionnement du greffon après transplantation, qu'il s'agisse de i) la non fonction primaire (entre 2 et 4% des greffes), événement grave à l'origine de la plupart des re-transplantations précoces et grevé d'une mortalité élevée, ii) la reprise de fonction retardée du greffon hépatique qui s'accompagne d'une morbidité importante et d'une diminution de la survie à moyen terme, ou iii) des complications biliaires [7-9].

### **Comment améliorer la qualité du greffon hépatique ?**

Améliorer la qualité du greffon représente à la fois un moyen de favoriser son fonctionnement immédiat, d'optimiser l'allocation des greffons et aussi de réduire la pénurie d'organes en autorisant l'utilisation d'un pool de donneurs "non idéaux". Depuis plusieurs années, l'approche commune pour améliorer la conservation des organes a été basée sur le concept de modifications ponctuelles des solutions de conservation. Ainsi, de nombreuses drogues ont été testées. L'essentiel du travail a été réalisé sur des modèles cellulaires ou chez le rongeur. Cependant, les bénéfices observés ne se sont pas toujours confirmés



chez le gros animal et ces modifications se sont souvent traduites par des résultats peu probants en clinique. Ainsi, la reformulation et/ou la supplémentation en agents cytoprotecteurs des solutions ne représentent peut-être jusqu'à présent pas la meilleure façon d'améliorer considérablement la reprise de fonction du greffon. On peut alors sérieusement se poser la question de savoir si nous n'avons pas tout simplement atteint les limites de la conservation en ischémie froide. Ainsi, de nouvelles approches sont actuellement explorées.

La tolérance de l'organe à l'ischémie-reperfusion pourrait être améliorée en prétraitant le donneur. Les différentes stratégies du prétraitement du donneur incluent une protection directe à l'aide de drogues administrées au donneur avec l'idée d'inhiber des molécules délétères ou de renforcer des voies métaboliques protectrices, la thérapie génique et des interventions chirurgicales comme le préconditionnement à l'ischémie. Des résultats bénéfiques en terme de survie du greffon ont été obtenus grâce à cette protection directe du donneur mais la spécificité du traitement reste réduite, et le mécanisme d'action des agents pharmacologiques testés en situation expérimentale est encore mal cerné. Les drogues peuvent être difficiles à utiliser et leur coût parfois trop élevé pour une utilisation de routine. Bien que la thérapie génique soit séduisante, de nombreux problèmes d'ordre pratique (meilleur timing d'application) et éthique accompagnent cette stratégie thérapeutique. Enfin, la pertinence clinique du préconditionnement ischémique demeure incertaine avec de nombreuses discordances tant en situation expérimentale que clinique.

Une autre stratégie est de considérer que l'anoxie, plutôt que les caractéristiques physico-chimiques de la solution de conservation, est probablement ce qui est le plus délétère pour le greffon. En effet, le manque d'oxygène conduit à l'appauvrissement rapide des stocks en ATP, ayant pour conséquence directe d'accélérer le processus de dégradation structurelle et fonctionnelle des tissus conservés en IF, et ce indépendamment du type de solution utilisée. La conservation par perfusion représente ainsi un autre concept de conservation des greffons hépatiques.

L'intérêt pour les machines de perfusion (MAP) en transplantation hépatique a été relancé, essentiellement du fait de la plus grande vulnérabilité des greffons à critères étendus aux lésions d'ischémie-reperfusion.

### ***Quelle stratégie de perfusion ?***

Différentes stratégies peuvent être utilisées en fonction de l'objectif de perfusion (préservation, test de viabilité ou intervention thérapeutique). A l'heure actuelle, ces stratégies se caractérisent par leur différence en terme de température (hypothermique, subnormothermique ou normothermique).

La température de perfusion ayant des conséquences directes sur l'organe, des stratégies adaptées s'imposent en terme de timing dans le processus de préservation et de durée de perfusion avant transplantation [10].

Plusieurs protocoles ont été développés afin d'optimiser l'effet désiré pour chacune de ces stratégies (**Tableau 1**). Schématiquement, la machine de perfusion peut être appliquée : i) immédiatement après le prélèvement, avant la phase de transport (« pre-ischemic perfusion »), ii) après la phase de transport et avant l'implantation (« end-ischemic perfusion »), iii) pendant toute la phase de conservation : dès le prélèvement et pendant le transport, jusqu'à l'implantation (« preservation MP ») ou enfin iv) « in situ » par circulation régionale normothermique (CRN), avant le prélèvement de foies de donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC), Maastricht 2 ou 3.

La CRN permet d'appliquer la perfusion le plus précocement possible dans la chaîne d'événement,

immédiatement après une période d'arrêt circulatoire (donneur DDAC). Elle a l'avantage théorique de permettre une restauration du contenu cellulaire en ATP avant la phase de conservation en ischémie froide [11, 12]. En cas de donneur de type Maastricht 2, le taux de complications biliaires après CRN reste cependant élevé (14-17%) lorsqu'elle est suivie d'une conservation par ischémie froide [13], raison pour laquelle des équipes ont proposé d'appliquer la perfusion hypothermique avant l'implantation (système HOPE) pour limiter les lésions d'ischémie-reperfusion [14]. Cette technique de CRN n'a jamais fait l'objet d'une étude contrôlée randomisée.

## I. La perfusion hypothermique du greffon hépatique

En situation expérimentale, de nombreux travaux ont montré la supériorité de cette méthode sur l'IF [15-23]. Cette technique consiste à perfuser en continu le greffon par ses vaisseaux afférents, en hypothermie et en oxygénant le perfusât. Les avantages principaux de la perfusion hypothermique sont :

- le maintien des capacités de synthèse d'ATP [24-26] ou de métabolites indispensables et du pouvoir antioxydant des cellules [27] ;
- l'élimination des produits de dégradation du métabolisme qui peuvent s'accumuler à des concentrations toxiques dans les tissus, autorisant entre autres un meilleur contrôle du pH ;
- un moyen de délivrer de façon continue aux tissus des substrats métaboliques (adénosine, ribose, phosphate...) ou d'autres agents cytoprotecteurs tels que des antioxydants ou des inhibiteurs enzymatiques [17].

La perfusion hypothermique représente également un bon moyen de « récupérer » des greffons ayant subi des périodes d'ischémie chaude prolongée, car prélevés sur des donneurs à cœur arrêté. Cette technique offre en effet la possibilité de « post-conditionner » ces greffons endommagés [28, 29]. Ce « post-conditionnement » de foies ayant été exposés à une ischémie chaude demeure efficace même après une période intermédiaire de conservation en ischémie froide [29]. La PH permet aussi d'améliorer la tolérance à la séquence préservation/reperfusion des greffons hépatiques stéatosiques [30]. Cette technique de conservation dynamique offre donc l'opportunité d'augmenter avec plus de sécurité le nombre d'organes utilisables.

Malgré ces travaux ayant montré le bénéfice de la PHC, la conservation du greffon hépatique en pratique clinique repose encore sur la technique standard en IF. Une telle pratique s'explique par les contraintes logistiques majeures qu'impose la perfusion. Néanmoins, en partie à cause du regain d'intérêt pour la PH en transplantation rénale, cette méthode de conservation dynamique a été largement revisitée ces dernières années [20, 21, 31] et des données cliniques préliminaires sont maintenant disponibles [32-34] avec des résultats prometteurs.

### 1. Mécanismes de protection de la perfusion hypothermique oxygénée

#### *- Amélioration du métabolisme énergétique (maintien de la phosphorylation oxydative)*

Le maintien de la capacité de reconstituer rapidement les réserves énergétiques de la cellule, même après des périodes d'ischémie chaude ou froide prolongée, est un bénéfice majeur de la perfusion hypothermique [35]. Alors que le mécanisme exact qui sous-tend ce phénomène demeure imprécis, le ralentissement du

métabolisme et l'apport continu en oxygène expliqueraient ce rendement énergétique positif, en partie grâce au maintien de la phosphorylation oxydative [36, 22, 37]. De nombreux travaux ont ainsi montré que la perfusion hypothermique oxygénée autorisait la reconstitution du stock d'ATP dans le tissu hépatique pendant la phase de conservation et après reperfusion [16, 19, 23, 38]. Il est intéressant de noter qu'un travail récent de l'équipe de P.A. Clavien a montré que la perfusion oxygénée hypothermique était plus efficace que la perfusion oxygénée normothermique pour améliorer le métabolisme énergétique [39]. Plusieurs travaux ont montré que les réserves hépatiques en ATP en fin de conservation tout comme la restauration énergétique au moment de la reperfusion est étroitement corrélée avec les résultats de la transplantation à la fois en situation expérimentale et clinique [40, 41, 42].

#### **- Atténuation du stress oxydant**

Le stress oxydant joue un rôle central dans la physiopathologie des lésions de reperfusion. Certains ont émis l'hypothèse que la perfusion hypothermique pouvait avoir un impact négatif sur le stress oxydant du fait de l'apport en oxygène pendant la phase de conservation. Paradoxalement, nous comme d'autres équipes avons pu montrer que la perfusion hypothermique oxygénée maintenait l'activité antioxydante du greffon pendant la phase de conservation et limitait significativement la charge oxydative au cours de la reperfusion [16, 23, 43].

La PH oxygénée modifie l'état d'oxydoréduction de la mitochondrie, puis diminue la production mitochondriale d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) au moment de la reperfusion [22]. Il en découle une diminution des lésions nucléaires et un moindre relargage de motifs moléculaires associés aux dégâts cellulaires (DAMPS, Damage-Associated Molecular Patterns) dans la circulation [39, 44]. La PH réduit également l'activation des cellules de Kupffer avec une libération plus faible de seconds médiateurs et une atténuation de l'activation des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes [45].

#### **- Atténuation de la réponse immune**

Nos collègues de Zurich ont également montré récemment que la PH atténuait de façon majeure la réponse alloimmune [46]. En utilisant un modèle de transplantation hépatique non artérialisé chez le rat, Schlegel et al [46] ont montré que la PH oxygénée induisait un plus faible relargage de cytokines au cours des 2 premières semaines post-greffe. Cet effet était associé à une diminution significative des lymphocytes T CD3+ activés et circulants. De façon concordante, les auteurs ont pu également observer une réduction du nombre de lymphocytes T CD3+ infiltrant le tissu hépatique lorsque les foies étaient perfusés et oxygénés.

L'équipe de J Guarrera à New York [47] a montré que la PH permettait de moduler l'immunogénicité des greffons hépatiques chez l'homme. En comparaison à la conservation statique en ischémie froide, la PH diminuait significativement l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, atténuant plus en aval l'activation de molécules d'adhésion et la migration des leucocytes (polynucléaires neutrophiles et macrophages).

#### **- Prévention des lésions de l'arbre biliaire**

Peu d'études ont évalué les effets de la PH sur le système biliaire. Schlegel et al [22] ont pu montrer chez le rat que la PH oxygénée avait un effet protecteur sur l'arbre biliaire intra-hépatique, se traduisant par une meilleure préservation de l'intégrité tissulaire associée à des paramètres biologiques de cholestase moins élevés. Dans un autre travail expérimental, Op den Dries et al [48], ont comparé 4 heures de perfusion hypothermique oxygénée à la conservation statique de foies de porcs dans un modèle de DDAC. Bien

qu'aucune différence en terme de fonction ou de souffrance épithéliale biliaire n'était rapportée, la PH oxygénée autorisait une meilleure préservation des plexus vasculaires péri-biliaires au niveau desquels étaient observés significativement moins de signes de nécrose artériolaire. Cet effet pourrait avoir un impact positif sur l'apport sanguin aux voies biliaires, et à leur capacité de régénération après la transplantation [48]. Il a été montré que la toxicité des sels biliaires était associée au développement de sténoses biliaires non-anastomotiques après transplantation [49]. Dans des conditions physiologiques, les cholangiocytes secrètent activement du bicarbonate. Cette sécrétion augmente le pH biliaire et procure une protection contre les effets toxiques des sels biliaires hydrophobes, un phénomène connu comme le « bicarbonate umbrella » [50]. Très récemment, Westerkamp et al [51] ont pu observer une augmentation significative de la concentration biliaire en bicarbonate dans les foies ayant été perfusés par rapport à ceux conservés uniquement en ischémie froide statique. Ces données suggèrent qu'une sécrétion plus marquée de bicarbonate participe à l'effet protecteur de la PH oxygénée en transplantation hépatique chez l'homme.

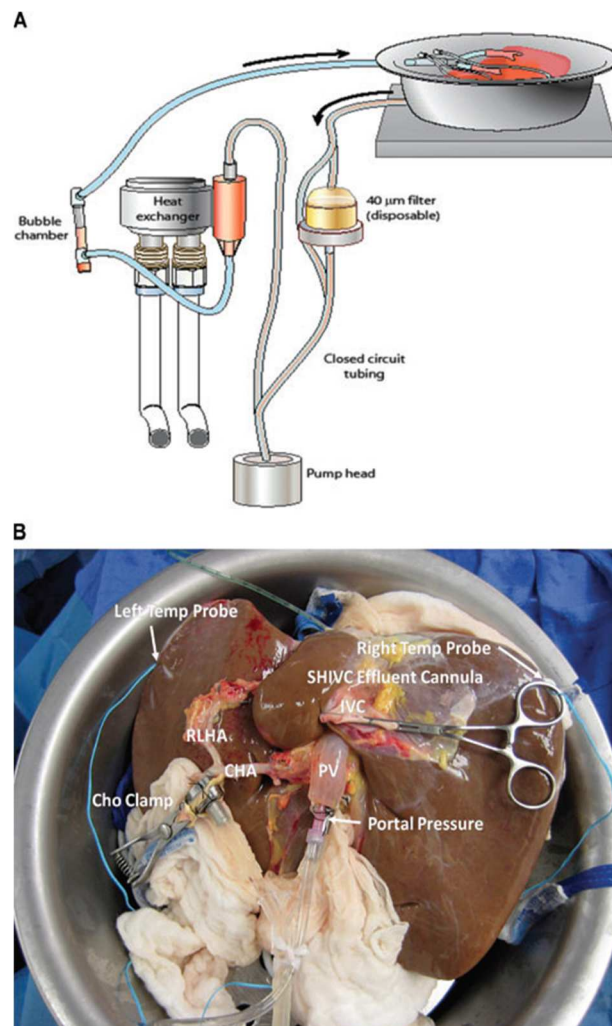
Les premières séries cliniques rapportées récemment confirment que la machine de perfusion hypothermique diminue de façon significative le taux de complications biliaires, qu'il s'agisse des sténoses anastomotiques pour les donneurs décédés par mort encéphalique à cœur battant idéaux [52] ou à critères étendus [53], ou des cholangites ischémiques intra-hépatiques pour les DDAC [34, 54, 55].

## 2. Application clinique de la perfusion hypothermique (Tableau 2)

Alors que les machines de perfusion hypothermique font partie de la pratique clinique courante en transplantation rénale avec une supériorité largement démontrée sur la conservation statique en IF [56], l'application clinique de la PH en transplantation hépatique reste encore limitée.

Les premières tentatives d'application de la PH chez l'homme ont été réalisées en situation préclinique sur des greffons hépatiques non transplantables, avec des résultats encourageants [57-60]. Les conditions et les durées de perfusion étaient très variables, avec utilisation de machines non spécifiquement dédiées au foie. A ce jour, nous disposons de 5 études cliniques qui ont analysé les résultats de la transplantation hépatique après conservation du greffon par PH. Les données préliminaires sont prometteuses, qu'il s'agisse de greffons hépatiques prélevés chez des donneurs « idéaux » [52] ou à critères élargis incluant les DDAC [34, 53-55].

Guarrera et al [52] ont été les premiers à introduire la PH chez l'homme dans une étude pilote avec des résultats d'emblée encourageants de faisabilité et sécurité. Ils ont ainsi pu montrer un effet protecteur de la perfusion dynamique, associant une meilleure reprise de fonction immédiate du greffon, une diminution de la souffrance hépatocellulaire, des complications biliaires, et de la durée du séjour hospitalier par rapport à un groupe contrôle historique de malades ayant reçu des foies conservés en ischémie froide simple. La PH était appliquée à la fin d'une période de conservation standard avec un dispositif de perfusion (artériel et portal) adapté d'une machine de circulation extracorporelle de chirurgie cardiaque, en utilisant une solution d'UW modifiée (Vasosol) à 4-6°C (**Figure 1**). Plus récemment, le groupe de New York a appliqué ce système de perfusion sur une série de 31 foies issus de donneurs à critères étendus, confirmant les bonnes performances de la PH avec des taux de complications biliaires et des durées d'hospitalisation moins importants [53]. Dans ce travail, les auteurs ont par ailleurs pu montrer qu'il existait une forte corrélation entre le relargage de transaminases (ASAT) dans le second effluent issu de la perfusion hypothermique et le pic d'ASAT chez le receveur. A noter que dans ces deux études nord-américaines, il n'y avait pas d'apport actif d'oxygène dans le perfusât.



**Figure 1. (A) diagramme schématisant le système de perfusion hypothermique - (B) Greffon hépatique au cours de la phase de perfusion hypothermique. CHA : Artère hépatique commune, RLHA : Artère hépatique gauche, PV : Veine porte, IVC : Veine cave inférieure, SHIVC : Veine cave inférieure sus-hépatique**

Une approche différente de perfusion hypothermique, appelée système « HOPE » (Hypothermic Oxygenated Perfusion), implique un perfusât oxygéné hyperbare délivré à basse pression par la veine porte seule, 1 à 2 heures avant l'implantation du greffon. Après avoir obtenu des résultats prometteurs dans divers modèles expérimentaux [22, 43], Dutkowski P et al [34] ont appliqué le système HOPE dans une étude clinique pilote sur une courte série de 8 foies prélevés sur DDAC, en utilisant une machine de perfusion hypothermique extra-corporelle (ECOPS system, Organ Assist<sup>®</sup>, The Netherlands ; **Figure 2**) après la phase de conservation standard en IF pendant le transport.



**Figure 2. Système de perfusion Liver Assist<sup>®</sup> (Organ Assist<sup>®</sup>, The Netherlands)**

Dans cette petite série, la fonction immédiate du greffon était comparable à celle d'un groupe contrôle de receveurs ayant reçu un foie prélevé sur DDME, et aucun stigmate de cholangiopathie ischémique intra-hépatique n'a pu être documenté par Bili-IRM avec un recul moyen de 8 mois. Plus récemment, dans une étude cas-témoin internationale [54], l'équipe de P.A. Clavien a apparié 25 foies prélevés sur DDAC et conservés soit par le système HOPE, soit par conservation standard en IF. Cette étude a confirmé la supériorité de la machine sur l'IF. Les receveurs de foies conservés par PH oxygénée (par la veine porte seule comme dans le précédent travail) avaient des pics de transaminases moins élevés et des taux globaux de complications biliaires et de cholangiopathies ischémiques intra-hépatiques significativement plus faibles. Aucune non fonction primaire n'était observée dans le groupe HOPE, alors que 18% des receveurs de foies conservés en IF ont dû être retransplantés. Enfin, la survie du greffon à 1 an était meilleure avec le système HOPE (90 vs. 69%,  $p < 0,03$ ).

Une troisième équipe dirigée par R. Porte à Groningen a également testé le système HOPE en situation clinique sur une série consécutive de 10 foies de DDAC, appariés (sur l'âge du donneur, la durée d'ischémie chaude et le score de MELD du receveur) avec un groupe contrôle historique de 20 transplantations DDAC. Dans cette étude, en plus d'une oxygénation active, la perfusion des greffons se faisait par un double abord vasculaire, pulsatile par l'artère et continue par la veine porte (Dual-HOPE system). A 1 semaine post-transplantation, les pics d'ALAT et de bilirubine étaient deux fois inférieurs à ceux observés dans le groupe contrôle. Le taux de retransplantation pour sténose biliaire non-anastomotique était nul dans le groupe D-HOPE, alors qu'il atteignait 25% pour les foies non perfusés. Enfin et de façon impressionnante, le taux de survie des greffons et des patients était de 100% à 1 an dans le groupe D-HOPE.

Il est important de noter que les dispositifs utilisés à New-York et à Zurich ne sont pas transportables et que la perfusion ne peut donc être appliquée qu'une fois le greffon parvenu dans le centre de transplantation, après une période incontournable d'IF statique pendant la phase de transport. Enfin, ces deux systèmes de

perfusion hypothermique requièrent une maintenance et une supervision spécialisée permanente au cours de toute la période de perfusion.

Deux études randomisées multicentriques sont en cours (HOPE-DBD Trail, PI : P. Dutkowski et DHOPE-DCD Trail, PI : R. Porte) et consultables sur *ClinicalTrial.gov*.

### **3. Des questions qui restent débattues**

Plusieurs équipes travaillent sur la perfusion du greffon hépatique avec des approches qui diffèrent concernant la voie de perfusion (simple ou double), l'oxygénation, la solution ou la température de perfusion [23, 34, 52, 55, 61].

Ce domaine de la transplantation évolue très rapidement et de nombreuses questions, dont les plus importantes sont discutées ci-dessous, restent encore sans réponse.

#### ***Nécessité d'une oxygénation active ?***

L'apport en oxygène dans le circuit de perfusion en hypothermie est un élément stratégique qui permet de restaurer rapidement les réserves énergétiques intra-hépatiques, particulièrement pour les organes prélevés sur DDAC [22, 36]. Ces organes exposés à une période d'ischémie chaude subissent une déplétion très sévère et rapide en ATP. L'équipe de R. Porte [55] a montré récemment qu'une perfusion hypothermique oxygénée (système D-HOPE) de 2 heures permettait ainsi de multiplier par plus de 11 fois le contenu en ATP par rapport au taux mesuré en fin d'IF (avant le début de la perfusion). Cette reconstitution remarquable du stock d'ATP ne peut s'expliquer que par une extraction et une utilisation efficace de l'oxygène dissout dans la solution de perfusion par la mitochondrie, malgré les températures basses. Ces taux élevés d'ATP permettent de réduire la dette cellulaire en oxygène, ce qui aboutit à une diminution de la production d'ERO et de DAMPS au moment de la reperfusion du greffon [19, 43, 62]. L'effet en aval est marqué par une activation réduite des cellules de Kupffer et de l'endothélium, limitant ainsi les lésions d'ischémie-reperfusion pour aboutir finalement à une atténuation de la réponse immune après transplantation [22]. Dans un travail expérimental plus récent, le groupe de Zurich a clairement montré que l'atténuation de l'activation des lymphocytes T induite par la PH était complètement abolie en l'absence d'oxygène [46].

Aucun consensus n'a cependant été établi quant au débit optimal d'oxygène nécessaire. Les valeurs rapportées par la plupart des équipes varient ainsi entre 10 et 100 kPA [35].

#### ***Une perfusion pulsatile ou continue ?***

Une perfusion de type pulsatile ou continue peut être utilisée indifféremment pour la veine porte. Le lit vasculaire porte est en effet très compliant avec une grande tolérance hépatique aux variations de pression de perfusion [63]. Pour l'artère hépatique, il semble préférable d'avoir recours à une perfusion de type pulsatile. En effet, la perfusion continue induirait une augmentation de 15 % des résistances vasculaires et impliquerait donc d'augmenter la pression de perfusion pour maintenir une pression de perfusion identique [64]. D'autre part, Dutkowski et al [38] ont rapporté une restauration significativement plus importante de la charge énergétique et des réserves en ATP avec une perfusion de type pulsatile par rapport à une perfusion de type continue.

### ***Quelle pression de perfusion ?***

Le contrôle de la pression de perfusion est un élément majeur qui permet de diminuer les contraintes de cisaillement (« shear stress »), la libération de médiateurs, et les dommages au niveau des cellules endothéliales [65]. Des débits de perfusion élevés expliquent en grande partie les résultats mitigés de la perfusion hypothermique dans un modèle de transplantation hépatique chez le porc [21]. Le mécanisme sous-jacent à ces dommages endothéliaux serait lié à une surexpression de facteur Von Willebrand et de TNF-alpha à l'origine de l'activation des cellules de Kupffer et des molécules d'adhésion. Pour l'équipe de P.A. Clavien [22], il semble important de limiter la pression portale à 3-5 mmHg et la pression artérielle à 20-30 mmHg.

### ***Quelle voie de perfusion ?***

Le rationnel pour une perfusion par voie portale exclusive repose sur i) l'absence de risque de lésions mécaniques de l'artère hépatique qui pourrait augmenter l'incidence de thrombose artérielle après la transplantation et ii) le fait que la veine porte pourrait être suffisante pour rincer le plexus vasculaire péri-biliaire [66]. Pour étayer cette hypothèse, l'équipe de P.A. Clavien a réalisé une série d'expérimentations dans différentes espèces incluant l'homme (sur des foies non transplantables) en quantifiant la perfusion soit par angiographie, soit par injection de colorants au cours de la perfusion hypothermique, avec analyse microscopique du parenchyme hépatique [67]. Les résultats obtenus suggèrent que les branches de la veine porte contribuent significativement à la vascularisation de l'arbre biliaire intra et également extra-hépatique [67]. La même équipe a perfusé (par voie portale seule) et implanté 30 foies humains prélevés sur DDAC [34, 67]. Malgré des durées prolongées d'ischémie chaude prolongées et de nombreux donneurs âgés, aucune cholangiopathie ischémique intra-hépatique n'a été observée dans cette série avec un suivi médian de 16 mois.

A contrario, le rationnel pour une double perfusion par voie portale et artérielle repose sur 3 arguments : i) une vascularisation de l'arbre biliaire largement dépendante de l'artère hépatique, ii) une meilleure préservation et une meilleure récupération fonctionnelle de l'épithélium biliaire et iii) une manipulation de l'artère hépatique qui peut être évitée en laissant un segment d'aorte supra-cœliaque en continuité avec l'axe artériel hépatique (facilement cannulable) [68, 69].

En résumé, aucune étude ne démontre quelle est la meilleure voie de perfusion hypothermique. Les voies de perfusion portale seule, double (artérielle et portale) ou rétrogrades semblent toutes les trois bien tolérées.

### ***Quel liquide de perfusion ?***

En situation expérimentale, les solutions UW (Université du Wisconsin) originelle ou modifiée pour la machine (Belzer-MPS) sont les plus utilisées au cours de la PH. Certaines équipes ont également utilisé les solutions IGL-1 (Institut George Lopez), Celsior ou HTK (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate). Aucune étude n'a comparé les performances de ces différentes solutions. Dans ces conditions hypothermiques, les solutions à contenu faible en potassium et sans hydroxyéthylamidon semblent être plus efficaces, en diminuant d'une part la vasoconstriction (baisse des résistances vasculaires) et en améliorant d'autre part la perfusabilité (plus faible viscosité).



En situation clinique, la conservation par PH avant transplantation est réalisée le plus souvent avec la solution UW gluconate : KPS-1<sup>R</sup> et Belzer MPS<sup>R</sup>) [34, 54, 55] ou avec la solution UW gluconate incluant de l'α-ketoglutarate, de la L-arginine, de la N-acetylcystéine et des prostaglandines E1 [32].

### ***Existe-t-il des paramètres de viabilité du greffon pendant la perfusion hypothermique ?***

Le métabolisme étant fortement ralenti dans des conditions hypothermiques, l'évaluation en temps réel de la fonction hépatique est difficile. Plusieurs marqueurs ont été évalués [33, 47, 58, 70, 71] et sont parfois corrélés à la fonction hépatique après transplantation, mais leur pertinence reste largement débattue et nécessite des investigations complémentaires.

### ***Quel Timing de perfusion ?***

Le timing optimal et la durée de la PH restent largement débattus.

Avec les machines actuellement qui ont été utilisées dans les premiers travaux cliniques [34, 52-55], la perfusion est réalisée après une période de conservation statique initiale lors du transport. Cette approche, appelée « end-ischemic perfusion (EIP) », permet de perfuser le greffon dans le centre de transplantation, dans des conditions de sécurité optimales. Bien que ce concept soit attractif, des lésions hépatocellulaires et biliaires marquées peuvent s'être déjà installées pendant la phase de conservation statique, avant le branchement du greffon à la machine pour la perfusion [72]. Un travail récent a montré que 2 heures de perfusion oxygénée en fin de conservation standard en IF (EIP), permettait de restaurer les stocks d'ATP et d'améliorer la fonction hépatobiliaire mais n'atténuait pas les lésions hépatocellulaires (pré-existantes) comme en témoignent les marqueurs biologiques et les lésions de nécrose ischémique en histologie [51].

Intuitivement, nous émettons l'hypothèse que seule une perfusion immédiate du greffon sur le site de prélèvement et maintenue jusqu'à l'implantation du greffon (c'est à dire poursuivie pendant toute la phase de conservation) serait plus protectrice que l'approche EIP et pourrait permettre d'obtenir le plein potentiel de la perfusion hypothermique.

## **4. Perfusion hypothermique et développements récents**

Nous avons récemment établi une collaboration avec l'équipe du Pr Th. Van Gulik de l'université d'Amsterdam (Pays-Bas) qui a mis au point la première machine de perfusion transportable pour la conservation du foie (Airdrive<sup>®</sup>, **Figure 3**).

En plus de l'oxygénation en continu et d'un double système de perfusion pulsatile (artériel et portal), la machine Airdrive<sup>®</sup> offre plusieurs innovations : la légèreté du dispositif (11kg), une très bonne transportabilité, une autorégulation des profils de pression et de débit (pression contrôlée), une grande autonomie (20h) et enfin un système fiable de récupération des données. Grâce à sa transportabilité, cette machine permet une conservation par perfusion continue du greffon - depuis le prélèvement jusqu'à l'implantation du greffon - sans période intermédiaire de conservation statique. Elle permet ainsi la prévention ou le traitement des lésions précoces d'ischémie que subit le greffon.

En outre, ce système moderne, à usage unique, et autonome de perfusion est économique car il ne nécessite pas de personnel dédié (pas de supervision spécialisée), ni de retour de la machine après usage, et donc aucune maintenance. Enfin, cette machine étant à usage unique, le risque infectieux est très limité.

Des données expérimentales récentes ont montré l'effet protecteur de cette machine pour le greffon rénal comme pour le foie [73,74]. Très récemment, nous avons évalué la machine Airdrive® pour la conservation de greffons prélevés sur donneurs décédés par arrêt cardiaque (DDAC) en utilisant un modèle de transplantation hépatique chez le porc [23]. Ce système de perfusion hypothermique Airdrive® protégeait complètement le greffon hépatique contre des lésions létales d'ischémie-reperfusion (100% de survie des animaux receveurs à J5 vs. 0% dans le groupe non perfusé), avec une meilleure reprise de fonction immédiate, une diminution de la souffrance hépatocytaire et endothéliale par rapport à des foies conservés en ischémie froide (IF). Cet effet bénéfique de la machine était associé à une amélioration du métabolisme énergétique (contenu tissulaire en ATP en fin de conservation et reconstitution plus importante du stock d'ATP après reperfusion), une diminution de la réponse inflammatoire et du stress oxydant, une meilleure réponse au stress du réticulum endoplasmique conduisant à une atténuation des lésions mitochondriales et de l'apoptose. Ce travail démontre pour la première fois l'efficacité de la machine transportable Airdrive® pour améliorer la viabilité des greffons hépatiques dans un modèle préclinique pertinent de DDAC.



**Figure 3. Machine de perfusion transportable et oxygénée Airdrive®**

## II. La perfusion normo- ou subnormothermique du greffon hépatique

Depuis une quinzaine d'années, plusieurs équipes vont à contre-courant du principe de base de l'hypothermie pour la conservation des organes en concentrant leur effort sur la perfusion normo (35°-38°C), ou subnormothermique (20-30°C). Les différentes approches de perfusion en fonction de la température ont été regroupées dans une nomenclature standardisée issue d'un travail collaboratif international par Karangwa [75].

### 1. La perfusion normothermique

Dans des conditions normothermiques, le greffon hépatique atteint une activité métabolique physiologique. L'organe devient pleinement fonctionnel et sa viabilité peut ainsi être testée *ex situ*. Dans ces conditions particulières, un apport suffisant en oxygène ne peut être obtenu que par l'utilisation de sang ou de transporteurs d'oxygène. Une supplémentation en nutriments s'avère également nécessaire. La perfusion normothermique s'oppose à la conservation hypothermique sur plusieurs points qui incluent: i) la difficulté d'application (challenge technologique), ii) un transport plus complexe de l'organe, iii) la nécessité d'un monitoring continu avec un personnel spécialisé et très entraîné et enfin iv) un surcoût financier significatif [76]. L'intérêt pour la conservation normothermique s'explique par des possibilités accrues de manipulations métaboliques, le dégraissage des foies (« defatting ») en particulier (cf. infra.). Le foie est en outre l'organe pour lequel les techniques de conservation normothermique ont été le plus largement étudiées et développées. L'équipe de P. Neuhaus a été une des premières à montrer qu'il était possible de transplanter avec succès des foies de porcs ayant été exposés à 1 heure d'ischémie chaude puis conservés par perfusion normothermique [77]. A cette époque, le circuit de perfusion mise au point par Schon et al était très complexe. Le greffon était immergé dans une chambre pressurisée pour simuler la pression intra-abdominale, et le circuit incluait un système de dialyse pour réguler le pH et les électrolytes. Ce type de perfusion a été largement étudié dans divers modèles expérimentaux par le groupe de Peter Friend à Oxford [78-83]. Un pas important va être franchi avec le groupe d'Oxford qui va s'attacher à simplifier le système de perfusion en utilisant des composants standard d'une CEC (pompe, oxygénateur membranaire, échangeur thermique...). La perfusion devient également possible via l'artère et la veine à des pressions et débits physiologiques. Ce système va montrer sa supériorité dans des modèles de donneur à cœur battant [84] ou sur donneurs DDAC [79]. La même équipe pourra aussi montrer la possibilité de conserver avec succès des foies de porc par PN pendant 72 heures [85]. Le caractère non transportable du dispositif représentait un problème essentiel. En effet, Reddy et al [86] montrera par la suite que les performances de la perfusion normothermique sont étroitement liées à la durée de la période intermédiaire d'ischémie froide. L'ensemble de ces premiers travaux permettront de conclure à la nécessité de développer une machine portable pour appliquer la perfusion normothermique d'emblée sans avoir à intercaler une période d'ischémie froide [76].

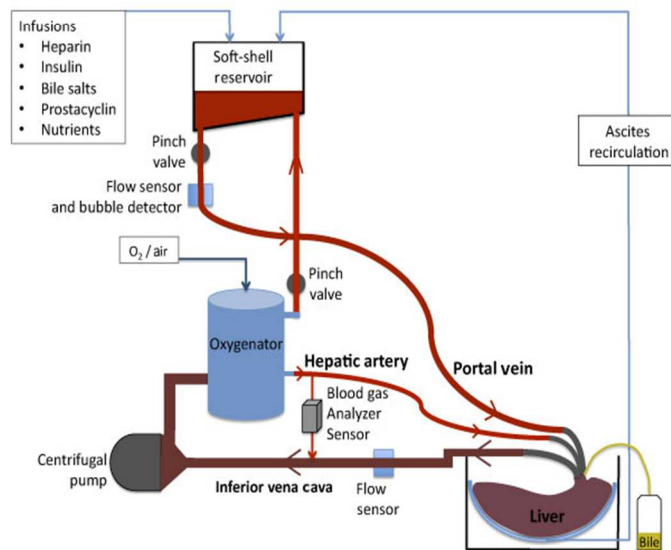
En utilisant un modèle cellulaire de foies stéatosiques (rats obèses Zucker), l'équipe de M.L. Yarmush a été la première à montrer qu'il était possible de dégraisser (« defatting ») le greffon à l'aide d'un système de perfusion normothermique *ex vivo* [87].

Plus récemment et toujours en situation expérimentale, l'équipe de Jamieson a pu montrer qu'une perfusion normothermique de foies stéatosiques de porcs pendant 48 heures permettait également de réduire de 50% la taille des gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes en péri-veineux, pour retrouver la taille des hépatocytes des foies contrôles non obèses. Après un processus de « defatting » prolongé (60 heures de perfusion), les marqueurs de fonction hépatique - tels que la production biliaire, d'urée et d'albumine - se maintenaient à des niveaux superposables à ceux des foies contrôles [88].

Le groupe de Robert Porte a été le premier à prouver la faisabilité technique de la perfusion normothermique à partir de 4 foies humains considérés comme non transplantables [89]. Ces foies étaient perfusés pendant 6 heures avec une solution contenant du sang, du plasma frais congelé, des nutriments, des vitamines et des antibiotiques. Après 6 heures de perfusion, l'analyse histologique montrait une très bonne préservation tissulaire de l'arbre biliaire et du parenchyme hépatique [89].

Ravimukar R et al [90] ont rapporté la première série clinique de transplantation hépatique après conservation par machine de perfusion normothermique (PN). Vingt greffons (16 issus d'un donneur à cœur arrêté et 4 issus d'un donneur à cœur battant) ont été conservés à l'aide du système de perfusion Organox Metra<sup>R</sup> (Figure 4). Les résultats post-transplantation étaient similaires à une série contrôle de 40 greffons conservés de façon statique en ischémie froide, montrant pour la première fois la faisabilité et la reproductibilité de cette technique. En particulier, la survie du greffon à 1 an était équivalente à celle observée dans le groupe contrôle. La seule différence significative en faveur de la perfusion normothermique était le pic d'ASAT dans la première semaine post-greffe. Il faut noter que dans ce travail, les auteurs attribuaient 4 (20%) sténoses biliaires dans le groupe PN à des complications chirurgicales, bien qu'il soit largement reconnu que la conservation du greffon joue un rôle majeur dans la viabilité de l'épithélium biliaire et dans les complications biliaires précoces. On retient également des complications inhabituelles dans ce groupe PN avec de multiples infarctus hépatiques pour un greffon pour lequel il avait été noté un mauvais flux artériel au cours de la perfusion à 37°C, ou encore le cas d'une hypertension portale non cirrhotique attribuée à une maladie veino-occlusive [90].

La PN a été également appliquée pour des greffons à critères étendus [91, 92]. Dans ces 2 cas cliniques, le système de perfusion Liver Assist<sup>R</sup> (Organ Assist,<sup>R</sup>, The Netherlands) a été utilisé. Malgré un syndrome post-reperfusion significativement moins marqué pour les 2 cas rapportés, aucun impact bénéfique n'a été observé sur le long terme et les résultats définitifs en termes de complications biliaires sont en attente. Toujours en 2016, l'équipe d'Edmonton au Canada a aussi rapporté son expérience préliminaire avec la machine Organox Metra<sup>R</sup> [93]. Comparés à 30 greffons conservés de façon classique en ischémie froide, les greffons perfusés en normothermie avaient une survie moins bonne (89% vs. 100%) même si le seuil de significativité n'était pas atteint de par le faible effectif. Les durées de séjours en réanimation et hospitalier étaient significativement plus longues dans le groupe PN. On note enfin la perte d'un greffon hépatique qui n'a pu être transplanté à cause d'un problème technique au cours de la perfusion.



**Figure 4. Photographie et représentation schématique du système de perfusion normothermique transportable Organox Metra<sup>R</sup> (OrganOx, Oxford, UK)**

Toujours chez l'homme, nous disposons d'une étude randomisée prospective, qui vient d'être publiée dans Nature [94]. Cette étude multicentrique internationale a comparé 120 greffons perfusés en normothermie (système Organox Metra<sup>R</sup>) pendant 9h en moyenne à 100 greffons conservés de façon classique en IF. Cette étude confirme la supériorité de la PN sur l'IF en terme de dysfonction initiale (10% avec PN vs. 29% après IF) et de souffrance hépatocellulaire (pic AST significativement plus faible dans le groupe PN). Le taux de cholangite ischémique est également moins élevé dans le groupe PN (11% vs 26%) mais sans atteindre la significativité. Malgré ces bénéfices, les taux de non fonction primaire et de complications biliaires, la durée de séjour en réanimation ainsi que la survie des greffons et des patients étaient comparables entre les 2 groupes. Moins de greffons « marginaux » ont été rejetés dans le groupe PN (12 vs. 24% dans le groupe IF). Ce résultat doit cependant être tempéré par l'absence de critère précis de transplantabilité, et un DRI superposable entre les 2 groupes pour les greffons finalement transplantés. A noter que les 32 greffons (24%) conservés en IF et considérés comme non transplantables par le centre transplantateur avaient été initialement jugés acceptables pour la greffe par le chirurgien préleveur et randomisés.

A la vue de ces données préliminaires, il convient de rester vigilant et prudent. La perfusion normothermique requière de l'expérience et il est encore tôt pour affirmer que les avantages revendiqués par les équipes qui travaillent sur cette méthode de perfusion justifient i) le coût très élevé (environ 500.000 dollars pour la machine + 15000 dollars de consommable utilisé par procédure), ii) la complexité de la procédure iii) et les risques connus tels que le développement d'infection bactérienne ou encore l'absence de stratégie de sauvegarde en cas de défaillance technique.

Les équipes travaillant sur la PN suggèrent que la PN est supérieure à l'IF. Il convient de rappeler que la perfusion hypothermique est également supérieure à l'IF [34, 52, 54] et augmente aussi l'accès à des greffons marginaux [53].

Chez l'animal, Schlegel A et al [39] a pu montrer un avantage significatif pour la perfusion hypothermique sur la normothermie (système HOPE) grâce à une modulation de l'immunité innée et de l'activation des cellules endothéliales. Des essais multicentriques contrôlés sont en cours afin d'évaluer plus précisément l'effet de la PN sur l'incidence de lésions biliaires (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN39731134/>; <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN89667087/>)

## 2. La perfusion subnormothermique

La perfusion subnormothermique (PSN) est une approche intermédiaire entre les perfusions hypo- et normothermique [95]. Les systèmes de PSN permettent de réduire les contraintes métaboliques tout en maintenant un métabolisme suffisant (environ 25% des valeurs physiologiques) pour à la fois évaluer la viabilité du greffon et améliorer sa tolérance à la phase de conservation [96]. L'autre avantage de cette stratégie est sa relative simplicité quand on la compare à la PN puisqu'il n'y a pas de nécessité d'avoir un contrôle strict de la température qui correspond en fait à celle de la salle d'opération ou de la « salle de perfusion » (c'est à dire 19-21°C). En outre, cette simplification de la technique limite fortement les coûts de la perfusion.

La PSN a été testée avec ou sans perfusats contenant du sang ou des transporteurs d'oxygène [95-97]. La présence ou non d'un transporteur d'oxygène dans des conditions subnormothermiques est une question essentielle mais reste largement débattue. Le travail rapporté en 2009 par l'équipe de Cillo en 2009 a été le premier à évaluer la PSN dans un modèle de transplantation (reperfusion ex-vivo) de foies stéatosiques chez le rat. Ils ont pu montrer un effet bénéfique avec une amélioration du métabolisme énergétique et de la production de bile, une atténuation du stress oxydant, de la réponse inflammatoire, des marqueurs de l'apoptose, et enfin une meilleure préservation de l'architecture hépatique en histologie [97]. Aucun transporteur d'oxygène n'était ajouté au perfusât qui était un milieu de Krebs Henseleit, de très faible viscosité. D'autres équipes ont également montré un effet protecteur de la PSN sans transporteur d'oxygène chez le rat [95, 98, 99] comme chez l'homme sur des foies non transplantables [96]. Bruinsma a montré qu'à 21°C : i) le métabolisme était présent, ii) et qu'il existait des synthèses (ATP, albumine, urée), iii) une correction de l'équilibre ionique et acido-basique, iv) ou encore une production biliaire [96]. Les auteurs ont utilisé le milieu de perfusion Williams E sans transporteur d'oxygène, avec une oxygénation du perfusât par un mélange 95%O<sub>2</sub>/5%CO<sub>2</sub> (carbogène) autorisant une PO<sub>2</sub> dans l'outflow supérieure à 200mmHg. A l'instar de la solution de Krebs–Henseleit, le milieu de Williams a également une très faible viscosité. Ultérieurement, cette équipe a montré une bonne corrélation entre certains paramètres métaboliques et les possibilités de récupération du greffon hépatique [100].

L'absence de transporteur d'oxygène dans les travaux sus cités est rendue possible par la faible viscosité des milieux de perfusion, autorisant une très bonne perfusabilité des solutions au niveau des plexus vasculaires péri-biliaires.

L'équipe de Paolo Fontes a pu montrer aussi la supériorité de la PSN sur l'ischémie froide dans un modèle de transplantation hépatique chez le gros animal [101]. Une meilleure reprise de fonction du greffon et des survies significativement plus importantes (100% vs. 33%) étaient observées pour les animaux ayant reçu un greffon conservé par PSN. La solution de perfusion était du Belzer-MPS qui a une viscosité très élevée. Les auteurs de cette étude rapportent également une modulation des médiateurs de l'inflammation (IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1b) dans le tissu hépatique. L'adjonction d'un transporteur d'oxygène, en l'occurrence d'une hémoglobine stable dérivée du bovin de seconde génération (Hemopure™), semble avoir été d'une importance capitale dans ce travail pour compenser la faible perfusabilité de cette solution [101].

Spetzler et coll [102] ont effectué des transplantations chez le porc après 3 heures de conservation statique suivies de 3 heures de perfusion à 33°C versus 6 heures de conservation statique. Ils ont pu observer une diminution des dommages hépatocellulaires et également des lésions endothéliales et biliaires. Dans ce modèle, l'adjonction de globules rouges au perfusât (Steen solution) pour obtenir une hématocrite d'environ 15% était réalisée.

Un « defatting » a également pu être obtenu avec une perfusion subnormothermique dans un modèle préclinique, mais cela nécessite une plus longue durée de perfusion si l'on compare à la normothermie [103].

### 3. Hémodynamique

Les principes hémodynamiques d'une MAP rejoignent les principes fondamentaux du foie isolé et perfusé. Schématiquement le foie peut être perfusé à pression constante ou à débit constant. Les perfusions à pression constante sont réalisées par déclivité (système Organox Metra<sup>R</sup>) ou par des pompes centrifuges (Livre Assist<sup>R</sup>). L'avantage principal est d'éviter l'hyperpression, particulièrement délétère pour le sinusöide hépatique, tout en s'adaptant aux phénomènes de vasodilatation associés aux changements de température. Les pompes à galets assurent quant à elles un débit constant. Le contrôle des perfusions à débit constant repose donc sur le monitoring de la pression exercée. Il est donc possible de « piloter » dans ce cas le débit (diamètre des tuyaux) et la pression (vitesse de rotation de la pompe).

En hypothermie, la perfusion peut être simplement portale, ou combinée (portale et artérielle). Elle peut être également rétrograde, mais seules des données expérimentales sont disponibles [16].

En normothermie, la perfusion artérielle semble indispensable, puisqu'elle assure l'oxygénation de l'arbre biliaire. Comme la canule artérielle est unique, en cas de variation anatomique, la réimplantation d'une artère hépatique droite par exemple semble indispensable, même s'il existe un reflux [104].

Le retour veineux peut être libre comme dans le système Liver Assit<sup>R</sup> (circuit ouvert) ou collecté par une canule placée dans la VCI infra hépatique et reliée à la pompe comme dans le système OrganOx Metra<sup>R</sup> (circuit fermé). Ce dernier point nécessite la fermeture de la VCI supra hépatique ce qui nécessite une certaine expérience, sous peine de créer des déchirures de la paroi veineuses [105]. Par comparaison avec les perfusions de poumon, les circuits fermés demandent moins de volume de perfusât et assurent un meilleur fonctionnement de la pompe centrifuge. Ces considérations ne sont pas applicables aux pompes à galets qui fonctionnent indépendamment de leur « pré-charge ».

## 4. Milieu de perfusion

La composition du perfusât est conditionnée en grande partie par la température, la durée et le timing de la machine perfusion. Alors qu'à basse température, une solution pauvre en nutriments peut être utilisée, l'augmentation de la température et de la durée de perfusion impose la présence d'additifs supplémentaires. Classiquement, la perfusion en normothermie nécessite la présence de globules rouges pour assurer l'oxygénation du foie, ainsi que de multiples autres facteurs (plasma, nutriments, vitamines, vasodilatateurs, agents oncotiques, insuline, antibiotiques, héparine, électrolytes et systèmes tampons) qui expliquent la complexité et le caractère très onéreux de cette technique.

Les transporteurs hépato-biliaires impliqués dans la formation de bile étant calcium-dépendants, il s'avère nécessaire de titrer le calcium à des niveaux physiologiques afin d'optimiser la fonction de sécrétion biliaire [72, 106]. Cela est particulièrement vrai lorsque des produits sanguins sont ajoutés au perfusât, car ils contiennent habituellement des agents chélateurs de calcium tel que le citrate. Les sels biliaires excrétés par le foie au cours de la perfusion sur machine ne retournent pas dans le perfusât, ce qui se produit naturellement au cours du cycle entéro-hépatique in vivo. La supplémentation en sels biliaires est par conséquent nécessaire lors de l'application prolongée de la machine de perfusion afin d'assurer une production biliaire soutenue [78].

La viscosité de la solution a également une grande importance. Plusieurs études ont montré que les solutions à faible viscosité amélioreraient significativement la perfusion de la vascularisation péri-biliaire. [107-110].

Les autres éléments importants dans la constitution d'une solution de perfusion dans des conditions normo- ou subnormothermiques incluent la présence d'agents oncotiques (c'est à dire albumine), de nutriments, d'antibiotiques, d'hormones régulatrices (insuline), d'héparine et de drogues vasoactives [85, 89, 111, 112]. La combinaison de ces différents paramètres qui procure la meilleure protection de l'arbre biliaire reste à définir [113].

Plusieurs milieux ont été proposés. L'équipe de Cambridge utilise un soluté à base de gélatine succinyl (Gélofusine) iso-osmotique, avec 3 unités de globules rouges déleucocytés. Cette solution contient un vasodilatateur (prostacycline), des antibiotiques et antifongiques et de l'insuline. Elle est de pH neutre (7.4) et de type extracellulaire, mais n'a pas de capacité tampon [91]. Op den Dries et al [89] utilisent du plasma frais avec des hématies (hématocrite à 60%), des agents oncotiques, des nutriments et des vitamines, de l'insuline, du calcium et du bicarbonate de sodium. Selzner utilise une solution de Steen, mise au point pour la perfusion ex-vivo des greffons pulmonaires, incluant entre autre de l'albumine comme colloïde et du dextran 40 pour limiter les interactions leucocytaires avec l'endothélium vasculaire. Comme la plupart des perfusâts utilisés en normothermie, elle contient également des hématies (3 culots globulaires), du gluconate de calcium, de l'héparine, un vasodilatateur (prostacycline) et de l'insuline. Cette équipe canadienne souligne que la gélofusine est autorisée en Europe mais pas en Amérique du Nord car elle contient des gélatines d'origine bovine, source potentielle d'encéphalopathie spongiforme [114].

## 5. Oxygénation

Indépendamment de ces divers facteurs constitutifs du milieu de perfusion, l'apport en oxygène constitue un élément fondamental que la machine de perfusion peut offrir à la fois au parenchyme hépatique et aux voies biliaires [22, 115, 116, 117].



Quand la consommation en oxygène dépasse les apports potentiels en oxygène dissous dans un liquide aqueux, l'adjonction de globules rouges ou de transporteurs d'oxygène artificiel devient indispensable [89, 111, 118].

Bien qu'un fluide de perfusion à base de sang soit plus physiologique, elle a aussi plusieurs inconvénients potentiels incluant des phénomènes immuno-induits, un risque de maladie infectieuse transmise par le sang, un risque d'hémolyse, l'utilisation d'une ressource précieuse et des difficultés logistiques associées avec l'utilisation d'un sang ABO compatible [119, 120 [http:// hospital.blood.co.uk/media/27888/nhsbt-hep-e-presentation-october-2015](http://hospital.blood.co.uk/media/27888/nhsbt-hep-e-presentation-october-2015)].

Afin d'éviter l'utilisation de produits sanguins humains, plusieurs équipes se sont intéressées aux transporteurs d'oxygène extracellulaires ou des succédanés du plasma transporteurs d'oxygène (e.g. HemopureR) avec des résultats encourageants [85, 101, 121, 122]. Des transporteurs d'oxygène naturels (hémoglobine de ver marin M101, HEMO2Life) ont été testés avec succès en ischémie froide classique pour le rein [123], le cœur [124] et le poumon [125]. La supplémentation du perfusât avec ce transporteur pourrait améliorer aussi les performances de la perfusion normothermique. L'oxygénation pendant la perfusion améliore le statut énergétique, mais semble également avoir un rôle essentiel dans la régénération de l'épithélium biliaire [111, 126].

## 6. Timing

La question du moment de la perfusion est majeure. Elle est nécessairement encadrée par des phases d'ischémie : l'une au cours du prélèvement chirurgical (avant la mise sur machine), l'autre avant la reperfusion durant la confection des anastomoses veineuses cave et porte. Par convention, ces 2 périodes sont limitées à 3 heures chacune [75]. La perfusion sur machine peut donc se faire au décours immédiat et dans ce cas sur le site de prélèvement ou bien au décours d'une phase de conservation hypothermique statique de plus de 3 heures. Le timing de la perfusion conditionne donc la transportabilité de la MAP. Une MAP transportable impose un matériel plus sophistiqué et miniaturisé. Cette prouesse technologique a été réalisée par la société Organox avec sa machine MP Metra. L'argument majeur de cette stratégie repose sur le constat qu'une période d'ischémie froide qui fait suite à une période d'ischémie chaude est très délétère pour le foie [80]. Cependant, même si la MP Metra est « transportable », la logistique n'a rien à voir par comparaison avec la conservation statique. En effet, il faut 2 véhicules terrestres, l'un spécialement équipé pour la MAP, l'autre pour l'équipe qui comprend un perfusionniste et des chirurgiens préleveurs autonomes pour la préparation du greffon [114]. Au contraire, l'application de la MAP au décours d'une phase de transport classique permet à la fois de simplifier et de standardiser le prélèvement, avantage qui en outre ne ferme pas la porte à la mutualisation. Dans ce cas le foie - conservé en ischémie froide simple pendant la phase de transport - est dirigé vers un centre qui dispose de la MAP. La MAP devient alors un élément central pour l'analyse de divers paramètres de viabilité dont le nombre et la complexité sont proportionnels à l'objectif global associant l'évaluation, le reconditionnement, et la transformation du greffon.

## 7. Evaluation de la fonctionnalité/viabilité du greffon

La perfusion normothermique représente aussi un très bon moyen d'évaluer la viabilité du greffon hépatique à l'aide de paramètres à la fois hémodynamiques (pression de perfusion portale et artérielle) et fonctionnels (production biliaire, degré d'acidose, cytolysé hépatique et lésions endothéliales) [77, 78, 127, 128]. Dans le premier travail préclinique ayant appliqué la PN sur des foies humains non transplantables, le groupe de

Groningen a montré qu'il était également possible d'évaluer la fonctionnalité du greffon comme en témoignent le retour à des valeurs normales des taux de lactate (c'est à dire reflétant un métabolisme actif) et une production biliaire significative [89]. En élargissant leur série à 12 foies humains mis sur machine de PN, l'équipe de R. Porte a pu confirmer que la production biliaire pouvait être utilisée comme facteur prédictif de la fonction hépatique et par conséquent de déterminer sa viabilité avant implantation [129].

Même s'il n'existe pas encore de consensus précis, d'autres auteurs ont également rapporté comme critères d'évaluation la diminution de la concentration en lactate et la production biliaire. Pour Perera et coll. [92], les lactates doivent être inférieurs à 2 mmol/L après 2 heures de perfusion et une production biliaire doit être observée. Plus récemment, la même équipe a lancé une étude prospective non randomisée à un seul bras évaluant la viabilité de greffons marginaux perfusés en normothermie après une période de conservation statique classique [128]. Un critère de jugement hybride a été proposé. Les organes métabolisant les lactates en moins de 4 heures de perfusion (taux  $\leq 2,5$  mmol/L) en combinaison avec au moins 2 des critères suivants (production de bile, métabolisme du glucose, flux artériel  $\geq 150$  ml/min et débit portal  $\geq 500$  ml/min, perfusion homogène du greffon) sont considérés comme viables et transplantables chez un receveur inclus dans le protocole [128]. Les résultats préliminaires seront disponibles en ligne (Clinical Trials.gov NCT02740608).

### III. Conclusions et perspectives

#### Points pratiques

- . La conservation statique en ischémie froide ne répond pas aux exigences des greffons suboptimaux.
- . Les techniques de perfusion par machine évoluent rapidement et commencent à être appliquées en situation clinique.
- . La perfusion hypothermique (PH) est relativement simple à appliquer et sûre. Le mécanisme de protection contre les lésions de reperfusion repose essentiellement sur une amélioration du métabolisme énergétique. Plusieurs questions restent encore débattues, telles que le degré d'oxygénation, la voie de perfusion, le liquide de perfusion, le timing. A condition d'avoir une machine de perfusion transportable, son application dès le prélèvement et poursuivie pendant le transport jusqu'à l'implantation (« préservation MP ») devrait permettre d'accomplir le plein potentiel de la PH.
- . La perfusion normothermique (PN) nécessite la présence de sang ou de transporteurs d'oxygène avec une double voie de perfusion à la fois artérielle et portale. Dans ces conditions métaboliques physiologiques, l'organe devient pleinement fonctionnel et sa viabilité peut être testée ex-situ. Il n'existe cependant pas encore de consensus sur les marqueurs qui permettent de discriminer les bons des mauvais greffons. Cependant le taux de lactate inférieur à 3 mmol semble être un critère robuste de sélection sur machine. Bien que la PN requière de l'expérience, car plus complexe à mettre en œuvre, cette technique est déjà appliquée dans de nombreux pays (Angleterre, USA, Canada). La PN est prometteuse, en particulier pour des greffons à critères étendus (donneurs DDAC, greffons stéatosiques), mais il convient d'être prudent.
- . La perfusion subnormothermique (PSN) est une approche intermédiaire qui permet de réduire les contraintes métaboliques tout en maintenant un métabolisme suffisant pour à la fois évaluer la viabilité du greffon et améliorer sa tolérance à la phase de conservation.

## **Perspectives de recherche.**

- . Les efforts doivent se concentrer sur les mécanismes protecteurs sous-jacents à ces différentes stratégies de perfusion et sur le développement de biomarqueurs fiables.
- . Des transporteurs d'oxygène alternatifs doivent être évalués dans le cadre de la perfusion normo- ou subnormothermique.
- . Des nouveaux modèles d'évaluation (« scoring models ») sont en cours de développement afin d'identifier plus précisément quels greffons doivent être optimisés sur machine de perfusion.
- . Les machines de perfusion (en particulier normothermiques) pourraient permettre d'appliquer la thérapie génique ou de compléter le perfusât avec des cellules souches (mésenchymateuses) afin de réparer les greffons endommagés avant leur implantation [130, 131], autorisant ainsi un traitement ciblé du greffon pendant la phase de perfusions sur machine.
- . Les progrès en ingénierie tissulaire ouvrent la porte à deux autres voies de recherche : i) la régénération sur pompe de greffons hépatiques partiels ou ii) la reconstitution d'un greffon à partir de matrices vasculaires hépatiques décellularisées [132].

## Références

1. Peralta c et al. Hepatic ischemia and reperfusion injury: effects on the liver sinusoidal milieu. *J Hepatol* 59: 1094-1106.
2. Mendes-Braz M Et Al. The current state of knowledge of hepatic ischemia-reperfusion injury based on its study in experimental models. *J Biomed Biotechnol* 2012: 298657.
3. Brenner c et al. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 59: 583-594.
4. Wang L Et Al. Differential in vivo recovery of sinusoidal endothelial cells, hepatocytes, and Kupffer cells after cold preservation and liver transplantation in rats. *Transplantation* 66: 573-578.
5. Fondevila C, Busuttil Rw, Kupiec-Weglinski Jw. Hepatic ischemia/reperfusioninjury--a fresh look. *Exp Mol Pathol*. 2003 Apr;74(2):86-93. Review.
6. Casillas-Ramírez A, Mosbah Ib, Ramalho F, Roselló-Catafau J, Peralta C. Past and future approaches to ischemia-reperfusion lesion associated with liver transplantation. *Life Sci*. 2006 Oct 12;79(20):1881-94. Review.
7. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16:943-9.
8. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant - An analysis of the national registry. *J Hepatol* 2011;55:808–13.
9. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mullhaupt Bea. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. . *Ann Surg*. 2011;254:745–53; discussion 53.
10. Jasmijn Selten, Andrea Schlegel, Jeroen de Jonge, Philipp Dutkowski. Hypo- and Normothermic perfusion of the liver: Which way to go? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2017; 31:171-179.
11. Barrou B1, Billault C, Nicolas-Robin A. The use of extracorporeal membranous oxygenation in donors after cardiac death. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(2):148-53.
12. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, Butler AJ, Currie IS, Perera MT, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death--the United Kingdom experience. *Am J Transplant*. 2014;14:2846-54.
13. Rojas-Peña A1, Sall LE, Gravel MT, Cooley EG, Pelletier SJ, Bartlett RH, Punch JD. Donation after circulatory determination of death: the university of michigan experience with extracorporeal support. *Transplantation*. 2014 Aug 15;98(3):328-34.
14. De Carlis L, De Carlis R, Lauterio A, Di Sandro S, Ferla F, Zanierato M. Sequential use of normothermic regional perfusion and hypothermic machine perfusion in donation after cardiac death liver transplantation with extended warm ischemia time. *Transplantation*. 2016 Oct;100(10) :e101-e105.
15. Pienaar BH, Lindell SI, Van Gulik T, Southard JH, Belzer FO. Seventy-twohour preservation of the canine liver by machine perfusion. *Transplantation* 1990; 49: 258-260.
16. Compagnon P, Clement B, Campion JP, Boudjema K. Effects of hypothermic machine perfusion on rat liver function depending on the route of perfusion.*Transplantation* 2001, 72 : 606-614.

17. Lee CY, Jain S, Duncan HM, Zhang JX, Jones JW Jr, Southard JH, Clemens MG. Survival transplantation of preserved non-heart-beating donor rat livers: preservation by hypothermic machine perfusion. *Transplantation*. 2003 Nov 27;76(10):1432-6.
18. Bessems M, Doorschodt BM, Dinant S, De Graaf W, Van Gulik TM. Machine perfusion preservation of the pig liver using a new preservation solution, polysol. *Transplant Proc* 2006, 38 : 1238-42.
19. Dutkowski P, Graf R, Clavien PA. Rescue of the cold preserved rat liver by hypothermic oxygenated machine perfusion. *Am J Transplant* 2006, 6 : 903-912.
20. De Rougemont O, Breitenstein S, Leskosek B, Weber A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. One hour hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects nonviable liver allografts donated after cardiac death. *Ann Surg*. 2009 Nov;250:674-83.
21. Fondevila C, Hessheimer Aj, Maathuis Mh et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion in porcine donation after circulatory determination of death liver transplant. *Transplantation*. 2012 Jul 15;94(1):22-9.
22. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol*. 2013 Nov;59(5):984-91.
23. Compagnon P, Levesque E, Hentati H, Disabato M, Calderaro J, Feray C, Corlu A, Cohen JL, Ben Mosbah I, Azoulay D. An Oxygenated and Transportable Machine Perfusion System Fully Rescues Liver Grafts Exposed to Lethal Ischemic Damage in a Pig Model of DCD Liver Transplantation. *Transplantation*. 2017 Jul;101(7):e205-e213.
24. Kim JS, Boudjema K, D'alessandro A, Southard JH. Machine perfusion of the liver: maintenance of mitochondrial function after 48-hour preservation. *TransplantProc* 1997, 29 : 3452-3454.
25. Fujita S, Hamamoto I, Nakamura K, Tanaka K, Ozawa K. Isolated perfusion of rat livers: effect of temperature on O2 consumption, enzyme release, energy store, and morphology. *Nippon Geka Hokan* 1993, 62 : 58-70
26. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983, 52 : 711-760.
27. St Peter SD, Imber CJ, Friend PJ. Liver and kidney preservation by perfusion. *Lancet* 2002, 359 : 604-613.
28. Bessems M, Doorschodt BM, Van Marle J, Vreeling H, Meijer AJ, Van Gulik TM. Improved machine perfusion preservation of the non-heart-beating donor rat liver using Polysol: a new machine perfusion preservation solution. *Liver Transpl* 2005,11 : 1379-1388.
29. Manekeller S, Minor T. Possibility of conditioning predamaged grafts after cold storage: influences of oxygen and nutritive stimulation. *Transpl Int* 2006, 19 : 667-674.
30. Bessems M, Doorschodt BM, Kolkert JI, Vetelainen RI, Van Vliet Ak, Vreeling H, Van Marle J, Van Gulik TM. Preservation of steatotic livers: a comparison between cold storage and machine perfusion preservation. *Liver Transpl*. 2007 Apr;13:497-504.
31. Bae C, Henry SD, Guarrera JV. Is extracorporeal hypothermic machine perfusion of the liver better than the 'good old icebox'? *Current Opinion in Organ Transplantation*. 17(2):137-142, April 2012.
32. Guarrera JV et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant* 2010; 10: 372-381.
33. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of "orphan" extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015 Jan;15(1):161-9.
34. Dutkowski P, Schlegel A, De Oliveira M, Müllhaupt B, Neff F, Clavien PA. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol*. 2014 Apr;60(4):765-72.

35. A. Schlegel & P. Kron & P. Dutkowski. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion: Basic Mechanisms and Clinical Application. *Curr Transpl Rep* (2015) 2:52–62.
36. B. Van Rijn, M. Koetting,\* P. Efferz and Th. Minor. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int* 2010.
37. van Golen RF, Reiniers MJ, van Gulik TM, Heger M. Organ cooling in liver transplantation and resection: how low should we go? *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):395-9.
38. Dutkowski P, Odermatt B, Heinrich T, Schönfeld S, Watzka M, Winkelbach V, Krysiak M, Junginger T. Hypothermic oscillating liver perfusion stimulates ATP synthesis prior to transplantation. *J Surg Res*. 1998 Dec;80(2):365-72. PubMed PMID: 9878339.
39. Schlegel A, Kron P, Graf R, Dutkowski P, Clavien PA. Warm vs. cold perfusion techniques to rescue rodent liver grafts. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1267-75.
40. Vajdová K, Graf R, Clavien PA. ATP-supplies in the cold-preserved liver: A long-neglected factor of organ viability. *Hepatology*. 2002 Dec;36(6):1543-52.
41. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C, Lee RG, Khettry U, Clouse ME. Hepatic transplantation survival: correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology*. 1988 May-Jun;8(3):471-5.
42. Kamiike W, Burdelski M, Steinhoff G, Ringe B, Lauchart W, Pichlmayr R. Adenine nucleotide metabolism and its relation to organ viability in human liver transplantation. *Transplantation*. 1988 Jan;45(1):138-43.
43. Dutkowski P, Furrer K, Tian Y, Graf R, Clavien PA. Novel short-term hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) system prevents injury in rat liver graft from non-heart beating donor. *Ann Surg*. 2006 Dec;244(6):968-76.
44. Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, Lotze MT. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Apr 1;14(7):1315-35.
45. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2012 Apr 15;52(8):1382-402.
46. Schlegel A, Kron P, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic Oxygenated Perfusion (HOPE) downregulates the immune response in a rat model of liver transplantation. *Ann Surg*. 2014 Nov;260(5):931-7.
47. Henry SD, Nachber E, Tulipan J, Stone J, Bae C, Reznik L, Kato T, Samstein B, Emond JC, Guarrera JV. Hypothermic machine preservation reduces molecular markers of ischemia/reperfusion injury in human liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Sep;12(9):2477-86.
48. Op den Dries S, Sutton ME, Karimian N, de Boer MT, Wiersema-Buist J, Gouw AS, Leuvenink HG, Lisman T, Porte RJ. Hypothermic oxygenated machine perfusion prevents arteriolonecrosis of the peribiliary plexus in pig livers donated after circulatory death. *PLoS One*. 2014 Feb 14;9(2):e88521.
49. Geuken E, Visser D, Kuipers F, Blokzijl H, Leuvenink HG, de Jong KP, Peeters PM, Jansen PL, Slooff MJ, Gouw AS, Porte RJ. Rapid increase of bile salt secretion is associated with bile duct injury after human liver transplantation. *J Hepatol*. 2004 Dec;41(6):1017-25.
50. Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP..The biliary HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology*. 2010 Oct;52(4):1489-96.
51. Westerkamp AC, Karimian N, Matton AP, Mahboub P, van Rijn R, Wiersema-Buist J, de Boer MT, Leuvenink HG, Gouw AS, Lisman T, Porte RJ. Oxygenated Hypothermic Machine Perfusion After Static

- Cold Storage Improves Hepatobiliary Function of Extended Criteria Donor Livers. *Transplantation*. 2016 Apr;100(4):825-35.
52. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: the first clinical series. *Am J Transplant*. 2010;10:372–381.
  53. Guarrera JV, Henry SD, Samstein B, et al. Hypothermic machine preservation facilitates successful transplantation of “orphan” extended criteria donor livers. *Am J Transplant*. 2015;15:161–169.
  54. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, DeOliveira ML, Kron P, Clavien PA. 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 Nov;262(5):764-70.
  55. van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, de Kleine RHJ, de Boer MT, Lisman T, Porte RJ. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg*. 2017 Jun;104(7):907-917.
  56. Moers C, Smits JM, Maathuis MH, Treckmann J, van Gelder F, Napieralski BP, van Kasterop-Kutz M, van der Heide JJ, Squifflet JP, van Heurn E, Kirste GR, Rahmel A, Leuvenink HG, Paul A, Pirenne J, Ploeg RJ. Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2009 Jan 1;360(1):7-19.
  57. Jomaa A, Gurusamy K, Siriwardana PN, Claworthy I, Collier S, de Muylder P, Fuller B, Davidson B. Does hypothermic machine perfusion of human donor livers affect risks of sinusoidal endothelial injury and microbial infection? A feasibility study assessing flow parameters, sterility, and sinusoidal endothelial ultrastructure. *Transplant Proc*. 2013 Jun;45(5):1677-83.
  58. Monbaliu D, Liu Q, Libbrecht L, De Vos R, Vekemans K, Debbaut C, Detry O, Roskams T, van Pelt J, Pirenne J. Preserving the morphology and evaluating the quality of liver grafts by hypothermic machine perfusion: a proof-of-concept study using discarded human livers. *Liver Transpl*. 2012 Dec;18(12):1495-507.
  59. Vekemans K, van Pelt J, Komuta M, Wylin T, Heedfeld V, Detry O, Monbaliu D, Pirenne J. Attempt to rescue discarded human liver grafts by end ischemic hypothermic oxygenated machine perfusion. *Transplant Proc*. 2011 Nov;43(9):3455-9.
  60. Guarrera JV, Estevez J, Boykin J, Boyce R, Rashid J, Sun S, Arrington B. Hypothermic machine perfusion of liver grafts for transplantation: technical development in human discard and miniature swine models. *Transplant Proc*. 2005 Jan-Feb;37(1):323-5.
  61. Schlegel A, Kron P, Dutkowski P. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2016 Jun;21(3):308-14.
  62. Vekemans K, Liu Q, Brassil J, Komuta M, Pirenne J, Monbaliu D. Influence of flow and addition of oxygen during porcine liver hypothermic machine perfusion. *Transplant Proc*. 2007 Oct;39(8):2647-51.
  63. van der Plaats A, 't Hart NA, Verkerke GJ, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Rakhorst G. Hypothermic machine preservation in liver transplantation revisited: concepts and criteria in the new millennium. *Ann Biomed Eng*. 2004 Apr;32(4):623-31.
  64. Mandelbaum I, Berry J, Silbert M, Burns WH, Rothe C. Regional blood flow during pulsatile and nonpulsatile perfusion. *Arch Surg*. 1965 Nov;91(5):771-4.
  65. Schlegel A, Dutkowski P. Role of hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Transpl Int*. 2015 Jun;28(6):677-89.

66. Slieker JC, Farid WR, van Eijck CH, Lange JF, van Bommel J, Metselaar HJ, de Jonge J, Kazemier G. Significant contribution of the portal vein to blood flow through the common bile duct. *Ann Surg.* 2012 Mar;255(3):523-7.
67. Schlegel A, Kron P, De Oliveira ML, Clavien PA, Dutkowski P. Is single portal vein approach sufficient for hypothermic machine perfusion of DCD liver grafts? *J Hepatol.* 2016 Jan;64(1):239-41.
68. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011 Aug 27;92(4):373-9.
69. Lauth WW, *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology* (1st edn). Morgan & Claypool Life Sciences: San Rafael, 2009.
70. Verhoeven CJ, Farid WR, de Jonge J, Metselaar HJ, Kazemier G, van der Laan LJ. Biomarkers to assess graft quality during conventional and machine preservation in liver transplantation. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):672-84.
71. Guarrera JV, Henry SD, Chen SW, Brown T, Nachbar E, Arrington B, Boykin J, Samstein B, Brown RS Jr, Emond JC, Lee HT. Hypothermic machine preservation attenuates ischemia/reperfusion markers after liver transplantation: preliminary results. *J Surg Res.* 2011 May 15;167(2):e365-73.
72. Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):265-75.
73. Schreinemachers MC, Doorschodt BM, Florquin S, van den Bergh Weerman MA, Zerneck A, Idu MM, Tolba RH, van Gulik TM. Pulsatile perfusion preservation of warm ischaemia-damaged experimental kidney grafts. *Br J Surg.* 2010 Mar;97(3):349-58.
74. Dirkes MC, Post IC, Heger M, van Gulik TM. A novel oxygenated machine perfusion system for preservation of the liver. *Artif Organs.* 2013 Aug;37(8):719-24.
75. Karangwa SA, Dutkowski P, Fontes P et al. Machine Perfusion of Donor Livers for Transplantation: A Proposal for Standardized Nomenclature and Reporting Guidelines. *American Journal of Transplantation* 2016; 16: 2932–2942.
76. Jamieson RW and Friend PJ – Normothermic organ preservation. *Transplantation Reviews.* 2006; 20 172-178.
77. Schön MR, Kollmar O, Wolf S, Schrem H, Matthes M, Akkoc N, Schnoy NC, Neuhaus P. Liver transplantation after organ preservation with normothermic extracorporeal perfusion. *Ann Surg.* 2001 Jan;233(1):114-23.
78. Imber CJ, St Peter SD, de Cenarruzabeitia IL, Lemonde H, Rees M, Butler A, Clayton PT, Friend PJ. Optimisation of bile production during normothermic preservation of porcine livers. *Am J Transplant.* 2002 Aug;2(7):593-9.
79. St Peter SD, Imber CJ, Lopez I, Hughes D, Friend PJ. Extended preservation of non-heart-beating donor livers with normothermic machine perfusion. *Br J Surg.* 2002 May;89(5):609-16.
80. Reddy SP, Bhattacharjya S, Maniakin N, Greenwood J, Guerreiro D, Hughes D, Imber CJ, Pigott DW, Fuggle S, Taylor R, Friend PJ. Preservation of porcine non-heart-beating donor livers by sequential cold storage and warm perfusion. *Transplantation.* 2004 May 15;77(9):1328-32.
81. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, Muñoz J, Taurá P, Calatayud D, Leuvenink H, Rimola A, Ploeg RJ, García-Valdecasas JC. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg.* 2011 Dec;254(6):1000-7.
82. Boehnert MU, Yeung JC, Bazerbachi F, Knaak JM, Selzner N, McGilvray ID, Rotstein OD, Adeyi OA, Kandel SM, Rogalla P, Yip PM, Levy GA, Keshavjee S, Grant DR, Selzner M. Normothermic acellular



- ex vivo liver perfusion reduces liver and bile duct injury of pig livers retrieved after cardiac death. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1441-9.
83. Op den Dries S, Karimian N, Westerkamp AC, Sutton ME, Kuipers M, Wiersema-Buist J, Ottens PJ, Kuipers J, Giepmans BN, Leuvenink HG, Lisman T, Porte RJ. Normothermic machine perfusion reduces bile duct injury and improves biliary epithelial function in rat donor livers. *Liver Transpl*. 2016 Jul;22(7):994-1005.
  84. Imber CJ, St Peter SD, Lopez de Cenarruzabeitia I, Pigott D, James T, Taylor R, McGuire J, Hughes D, Butler A, Rees M, Friend PJ. Advantages of normothermic perfusion over cold storage in liver preservation. *Transplantation*. 2002 Mar 15;73(5):701-9.
  85. Butler AJ, Rees MA, Wight DG, Casey ND, Alexander G, White DJ, Friend PJ. Successful extracorporeal porcine liver perfusion for 72 hr. *Transplantation*. 2002 Apr 27;73(8):1212-8.
  86. Reddy S, Greenwood J, Maniakin N, Bhattacharjya S, Zilvetti M, Brockmann J, James T, Pigott D, Friend P. Non-heart-beating donor porcine livers: the adverse effect of cooling. *Liver Transpl*. 2005 Jan;11(1):35-8.
  87. Nagrath D, Xu H, Tanimura Y, Zuo R, Berthiaume F, Avila M, Yarmush R, Yarmush ML. Metabolic preconditioning of donor organs: defatting fatty livers by normothermic perfusion ex vivo. *Metab Eng*. 2009 Jul-Sep;11(4-5):274-83.
  88. Jamieson RW, Zilvetti M, Roy D, Hughes D, Morovat A, Coussios CC, Friend PJ. Hepatic steatosis and normothermic perfusion-preliminary experiments in a porcine model. *Transplantation*. 2011 Aug 15;92(3):289-95.
  89. op den Dries S, Karimian N, Sutton ME, Westerkamp AC, Nijsten MW, Gouw AS, Wiersema-Buist J, Lisman T, Leuvenink HG, Porte RJ. Ex vivo normothermic machine perfusion and viability testing of discarded human donor livers. *Am J Transplant*. 2013 May;13(5):1327-35.
  90. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, Quaglia A, Holroyd D, Vogel T, Coussios CC, Friend PJ. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2016 Jun;16(6):1779-87.
  91. Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Russell NK, Griffiths WJ, Davies S, Mergental H, Butler AJ. Preimplant Normothermic Liver Perfusion of a Suboptimal Liver Donated After Circulatory Death. *Am J Transplant*. 2016 Jan;16(1):353-7.
  92. Perera T, Mergental H, Stephenson B, Roll GR, Cilliers H, Liang R, Angelico R, Hubscher S, Neil DA, Reynolds G, Isaac J, Adams DA, Afford S, Mirza DF, Muiesan P. First human liver transplantation using a marginal allograft resuscitated by normothermic machine perfusion. *Liver Transpl*. 2016 Jan;22(1):120-4.
  93. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, Andres A, Emamaullee J, Russell L, Coussios C, West LJ, Friend PJ, Shapiro AM. Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2017 Apr;17(4):1071-1080.
  94. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, Chiocchia V, Dutton SJ, García-Valdecasas JC, Heaton N, Imber C, Jassem W, Jochmans I, Karani J, Knight SR, Kocabayoglu P, Malagò M, Mirza D, Morris PJ, Pallan A, Paul A, Pavel M, Perera MTPR, Pirenne J, Ravikumar R, Russell L, Upponi S, Watson CJE, Weissenbacher A, Ploeg RJ, Friend PJ; Consortium for Organ Preservation in Europe. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018 May;557(7703):50-56.

95. Berendsen TA, Bruinsma BG, Lee J, D'Andrea V, Liu Q, Izamis ML, Uygun K, Yarmush ML. A simplified subnormothermic machine perfusion system restores ischemically damaged liver grafts in a rat model of orthotopic liver transplantation. *Transplant Res.* 2012 May 9;1(1):6.
96. Bruinsma BG, Yeh H, Ozer S, Martins PN, Farmer A, Wu W, Saeidi N, Op den Dries S, Berendsen TA, Smith RN, Markmann JF, Porte RJ, Yarmush ML, Uygun K, Izamis ML. Subnormothermic machine perfusion for ex vivo preservation and recovery of the human liver for transplantation. *Am J Transplant.* 2014 Jun;14(6):1400-9.
97. Vairetti M, Ferrigno A, Carlucci F, Tabucchi A, Rizzo V, Boncompagni E, Neri D, Gringeri E, Freitas I, Cillo U. Subnormothermic machine perfusion protects steatotic livers against preservation injury: a potential for donor pool increase? *Liver Transpl.* 2009 Jan;15(1):20-9.
98. Ferrigno A, Rizzo V, Boncompagni E, Bianchi A, Gringeri E, Neri D, Richelmi P, Freitas I, Cillo U, Vairetti M. Machine perfusion at 20°C reduces preservation damage to livers from non-heart beating donors. *Cryobiology.* 2011 Apr;62(2):152-8.
99. Tolboom H, Izamis ML, Sharma N, Milwid JM, Uygun B, Berthiaume F, Uygun K, Yarmush ML. Subnormothermic machine perfusion at both 20°C and 30°C recovers ischemic rat livers for successful transplantation. *J Surg Res.* 2012 Jun 1;175(1):149-56.
100. Bruinsma BG, Sridharan GV, Weeder PD, Avruch JH, Saeidi N, Özer S, Geerts S, Porte RJ, Heger M, van Gulik TM, Martins PN, Markmann JF, Yeh H, Uygun K. Metabolic profiling during ex vivo machine perfusion of the human liver. *Sci Rep.* 2016 Mar 3;6:22415.
101. Fontes P, Lopez R, van der Plaats A, Vodovotz Y, Minervini M, Scott V, Soltys K, Shiva S, Paranjpe S, Sadowsky D, Barclay D, Zamora R, Stolz D, Demetris A, Michalopoulos G, Marsh JW. Liver preservation with machine perfusion and a newly developed cell-free oxygen carrier solution under subnormothermic conditions. *Am J Transplant.* 2015 Feb;15(2):381-94.
102. Spetzler VN, Goldaracena N, Echiverri J, Kathis JM, Louis KS, Adeyi OA, Yip PM, Grant DR, Selzner N, Selzner M. Subnormothermic ex vivo liver perfusion is a safe alternative to cold static storage for preserving standard criteria grafts. *Liver Transpl.* 2016 Jan;22(1):111-9.
103. Liu Q, Berendsen T, Izamis ML, Uygun B, Yarmush ML, Uygun K. Perfusion defatting at subnormothermic temperatures in steatotic rat livers. *Transplant Proc.* 2013 Nov;45(9):3209-13.
104. Mergental H, Perera MT, Laing RW et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant* 2016;16: 3235–3245.
105. Athanasopoulos PG, Hadjittofi C, Dharmapala AD 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 (Baltimore)* 2016;95: e3119.
106. Trauner M, Boyer JL. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2003 Apr;83(2):633-71.
107. Moench C, Moench K, Lohse AW, Thies J, Otto G. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl.* 2003 Mar;9(3):285-9.
108. Olschewski P, Gass P, Ariyakhagorn V, Jasse K, Hunold G, Menzel M, Schöning W, Schmitz V, Neuhaus P, Puhl G. The influence of storage temperature during machine perfusion on preservation quality of marginal donor livers. *Cryobiology.* 2010 Jun;60(3):337-43.
109. Feng L, Zhao N, Yao X, Sun X, Du L, Diao X, Li S, Li Y. Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution vs. University of Wisconsin solution for liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2007 Aug;13(8):1125-36.

110. Moench C, Heimann A, Foltys D, Schneider B, Minouchehr S, Schwandt E, Knaak M, Kempfski O, Otto G. Flow and pressure during liver preservation under ex situ and in situ perfusion with University of Wisconsin solution and histidine-tryptophan-ketoglutarate solution. *Eur Surg Res.* 2007;39(3):175-81.
111. Liu Q, Nassar A, Farias K, Buccini L, Baldwin W, Mangino M, Bennett A, O'Rourke C, Okamoto T, Uso TD, Fung J, Abu-Elmagd K, Miller C, Quintini C. Sanguineous normothermic machine perfusion improves hemodynamics and biliary epithelial regeneration in donation after cardiac death porcine livers. *Liver Transpl.* 2014 Aug;20(8):987-99.
112. Rubbini M. Perfusion machines for liver transplantation: technology and multifunctionality. *Updates Surg.* 2014 Jun;66(2):101-8.
113. Weeder PD, van Rijn R, Porte RJ. Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol.* 2015 Jul;63(1):265-75.
114. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl* 2016;22: 1501-1508.
115. Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation.* 1993 Sep;56(3):495-500.
116. Lürer B, Koetting M, Efferz P, Minor T. Role of oxygen during hypothermic machine perfusion preservation of the liver. *Transpl Int.* 2010 Sep;23(9):944-50.
117. Stegemann J, Minor T. Energy charge restoration, mitochondrial protection and reversal of preservation induced liver injury by hypothermic oxygenation prior to reperfusion. *Cryobiology.* 2009 Jun;58(3):331-6.
118. Bezinover D, Ramamoorthy S, Postula M, Weller G, Mahmoud S, Mani H, Kadry Z, Uemura T, Mets B, Spiess B, Brucklacher R, Freeman W, Janicki PK. Effect of cold perfusion and perfluorocarbons on liver graft ischemia in a donation after cardiac death model. *J Surg Res.* 2014 May 15;188(2):517-26.
119. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* 1996 Jun 27;334(26):1685-90.
120. Senay S, Toraman F, Gunaydin S, Kilercik M, Karabulut H, Alhan C. The impact of allogenic red cell transfusion and coated bypass circuit on the inflammatory response during cardiopulmonary bypass: a randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Jan;8(1):93-9.
121. Kocian R, Spahn DR. Haemoglobin, oxygen carriers and perioperative organ perfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008 Mar;22(1):63-80.
122. Laing RW, Bhogal RH, Wallace L, Boteon Y, Neil DAH, Smith A, Stephenson BTF, Schlegel A, Hübscher SG, Mirza DF, Afford SC, Mergental H. The Use of an Acellular Oxygen Carrier in a Human Liver Model of Normothermic Machine Perfusion. *Transplantation.* 2017;101(11):2746-2756.
123. Mallet V, Dutheil D, Polard V, Rousselot M, Leize E, Hauet T, Goujon JM, Zal F. Dose-ranging study of the performance of the natural oxygen transporter HEMO2 Life in organ preservation. *Artif Organs.* 2014 Aug;38(8):691-701.
124. Teh ES, Zal F, Polard V, Menasché P, Chambers DJ. HEMO(2)life as a protective additive to Celsior solution for static storage of donor hearts prior to transplantation. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017 Jun;45(4):717-722.

125. Glorion M, Polard V, Favereau F, Hauet T, Zal F, Fadel E, Sage E. Prevention of ischemia-reperfusion lung injury during static cold preservation by supplementation of standard preservation solution with HEMO(2)life(®) in pig lung transplantation model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2017 Oct 25:1-8.
126. Boehnert MU, Yeung JC, Bazerbachi F et al. Normothermic acellular ex vivo liver perfusion reduces liver and bile duct injury of pig livers retrieved after cardiac death. *Am J Transplant* 2013;13: 1441-1449.
127. Brockmann J, Reddy S, Coussios C, Pigott D, Guirriero D, Hughes D, Morovat A, Roy D, Winter L, Friend PJ. Normothermic perfusion: a new paradigm for organ preservation. *Ann Surg.* 2009 Jul;250(1):1-6.
128. Laing RW, Mergental H, Yap C, Kirkham A, Whilku M, Barton D, Curbishley S, Boteon YL, Neil DA, Hübscher SG, Perera MTPR, Muiesan P, Isaac J, Roberts KJ, Cilliers H, Afford SC, Mirza DF. Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. *BMJ Open.* 2017 Nov 28;7(11):e017733.
129. Sutton ME, op den Dries S, Karimian N, Weeder PD, de Boer MT, Wiersema-Buist J, Gouw AS, Leuvenink HG, Lisman T, Porte RJ. Criteria for viability assessment of discarded human donor livers during ex vivo normothermic machine perfusion. *PLoS One.* 2014 Nov 4;9(11):e110642.
130. Sendra L, Pérez D, Miguel A, Herrero MJ, Noguera I, Díaz A, Baretino D, Martí-Bonmatí L, Aliño SF. Human AAT gene transfer to pig liver improved by using a perfusion isolated organ endovascular procedure. *Eur Radiol.* 2016 Jan;26(1):95-102.
131. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Rega F, Devos T, Pirenne J. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? *Curr Opin Organ Transplant.* 2013 Feb;18(1):24-33.
132. Zhou Q, Li L, Li J. Stem cells with decellularized liver scaffolds in liver regeneration and their potential clinical applications. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):687-94.

**Tableau 1 : Différentes stratégies utilisant la machine de perfusion (MAP).**

			Site de prélèvement	Transport	Pré-implantation
<b>Perfusion avant Conservation («pre-ischemic MP»)</b>	Prélèvement hépatique		MP	Conservation statique (IF)	Conservation statique (IF)
<b>Perfusion avant implantation («end-ischemic MP»)</b>	Prélèvement hépatique		Conservation statique (IF)	Conservation statique (IF)	MP
<b>Perfusion continue («preservation MP»)</b>	Prélèvement hépatique		MP	MP	MP
<b>Circulation régionale Normothermique (CRN)</b>	CRN	Prélèvement hépatique	Conservation statique (IF)	Conservation statique (IF)	Conservation statique (IF) <i>ou</i>
					MP
<i>Hôpital du donneur</i>				<i>Transport du greffon</i>	<i>Centre de transplantation</i>

De toutes ces techniques, la perfusion normothermique pendant toute la phase de transport demeure la plus délicate, du fait du risque de perte du greffon en cas de dysfonction de la machine.

**Tableau 2. Conservation du greffon hépatique humain par machine de perfusion hypothermique**

Auteurs/ année	donneur	n	Conservation (heures)	Système	Durée Perfusion (heures)	Solution	Température (°C)	Pression perfusion (mmHg)	Reperfusion	Protection
<b><i>Ex vivo (avec ou sans reperfusion, Foies non transplantables)</i></b>										
A. Jomaa 2012	DDME	16	10,2	Lifeport (pour rein)	1	KPS-1	4 - 8	VP : 7 AH : 30	non	oui
D. Monbaliu * 2012	DDME	17	3 - 24	Lifeport (pour rein)	24	UW	4 - 6	VP : 7 AH : 20-30	non	oui
K. Vekemans 2011	DDME	13 vs 14	15 - 17	Lifeport (pour rein)	4	KPS-1	5 - 8	VP : 3 AH : 20	2h, avec sang (Hb 7gr)	+/-
J. Guarrera 2005	DDME	10	Non reporté	CEC	5 - 10	Vasosol	3 - 5	VP : 3-5 AH : 12-15	non	oui
<b><i>Transplantation</i></b>										
J. Guarrera * 2010	DDME	20	8 - 9	CEC	3 - 7	Vasosol	4 - 8	VP : 4 AH : 6	THO	oui
J. Guarrera * 2015	DCE	31 vs. 30	9,3	CEC	3,8	Vasosol	4 - 8	VP : 2,9 AH : 5,1	THO	oui
Ph. Dutkowski 2014	DDAC	12	2,4	Liver Assist	2	KPS-1	9 - 11	VP : 3	THO	oui
Ph. Dutkowski 2015	DDAC	25 vs. 50	3,5	Liver Assist	2	KPS-1	10	VP : 3	THO	oui
R. Van Rijn 2017	DDAC	10	5,2	Liver Assist	2	KPS-1	10	VP : 5 AH : 25	THO	oui

\* pas d'oxygénation active, DDME : Donneur décédé de mort encéphalique, DCE : Donneur à critères élargis, DDAC : Donneur décédé par arrêt circulatoire, CEC : Circulation extracorporelle

VP : Veine porte, AH : Artère hépatique

# Recommandations SFCTCV sur l'utilisation de la perfusio pulmonaire ex vivo

<b>NOM Prénom</b>	<b>Contribution</b>
Dr MERCIER Olaf, Pr MASSARD Gilbert, Dr DORENT Richard, Dr SAGE Edouard, Pr THOMAS Pascal	Auteurs du texte initial

## A- Introduction

La transplantation pulmonaire est validée comme traitement radical de l'insuffisance respiratoire terminale, en améliorant à la fois la survie et la qualité de vie. Elle se heurte en revanche à 2 écueils que sont la pénurie de greffons d'une part, et les aléas de la conservation d'organe d'autre-part.

L'augmentation constante du nombre de patients en attente de greffons pulmonaires a augmenté la demande vis-à-vis du don d'organes. Soucieux de contrôler le taux de décès en liste d'attente, les équipes ont été amenées à élargir leurs critères d'acceptation des greffons pulmonaires sans toutefois affecter négativement les résultats de la transplantation. Malheureusement cet effort associé à celui de l'Agence de la Biomédecine qui propose toujours plus de greffons à critères élargis aux équipes, reste insuffisant pour subvenir à la demande toujours plus forte.

Pour améliorer cette situation différentes stratégies sont utilisées comme le recours aux donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie 3 de la classification de Maastricht (DDACM3) ou l'optimisation et le reconditionnement de greffons à haut risque.

Les résultats de la transplantation pulmonaire moderne sont stables depuis plus d'une décennie. Près de 50% des receveurs développent un œdème de reperfusion (primary graft dysfunction, PGD) détectable, et 5-10% développent un œdème grave nécessitant une ventilation mécanique prolongée éventuellement complétée par l'utilisation de l'ECMO. Le résultat à terme est marqué chez près de 50% des receveurs par un dysfonctionnement chronique du greffon (chronic lung allograft dysfunction, CLAD), et la relation entre œdème de reperfusion et dysfonctionnement chronique a été documentée par plusieurs travaux.

Le standard actuel de la conservation du greffon pulmonaire fait appel à une perfusion antérograde avec un soluté froid, pauvre en potassium, au moment du clampage aortique du donneur, puis une conservation en ischémie froide estimée à 4 degrés. La conservation en ischémie froide implique une période de plusieurs heures, entre le moment du clampage aortique dans le donneur et le déclampage du poumon fraîchement implanté chez le receveur, pendant laquelle l'équipe de transplantation n'a pas d'accès à l'organe et ne dispose d'aucun moyen d'évaluation fonctionnelle. Enfin, la conservation en ischémie froide est nécessairement limitée dans le temps, obligeant la transplantation de se dérouler en condition d'urgence.

Par opposition à la préservation statique hypothermique, la préservation dynamique utilisant les techniques de perfusion ex vivo pourrait permettre une optimisation de l'organe en servant de plateforme pour son évaluation, sa réparation et sa régénération. Quelle que soit la nature du greffon-optimal, à critère élargi ou prélevé sur une donneur DDACM3, l'organe peut être évalué et monitoré en continu pendant la phase de perfusion ex-vivo. Au cours de ces dix dernières années, de nombreux travaux expérimentaux et plusieurs études cliniques ont démontré que la perfusion pulmonaire ex vivo (PPEV) est une technique fiable et reproductible pour préserver efficacement et aussi pour ressusciter les greffons « vulnérables ».

De nouvelles stratégies de préservation dynamique ont vu le jour avec les différentes techniques de PPEV disponibles, dans le but de diminuer le taux de refus de prélèvement pulmonaire par les équipes de transplantation, et ainsi augmenter le pool de donneurs sans modifier les résultats à long terme de la transplantation pulmonaire.

Ce document rédigé par un groupe d'experts pour la SFCTCV a pour objectifs de faire le point sur le profil des greffons pulmonaires disponibles, de décrire les résultats dans les différentes indications de PPEV et d'établir des recommandations pour l'utilisation de la cette dernière en France.



## **B- Etat des lieux de la transplantation pulmonaire en France (Données de l'Agence de la Biomédecine)**

### ***Evolution de la transplantation pulmonaire en France***

L'augmentation de l'activité de transplantation pulmonaire au cours des 15 dernières années a été spectaculaire -76 greffes en 2003, 345 en 2015- avec, entre 2010 et 2015, une augmentation du nombre de greffes de 41% (244 greffes en 2010 et 345 en 2015). Pour autant, l'activité de transplantation pulmonaire en France (5,3 greffes pmh en 2014) reste en deçà de celle observée dans d'autres pays comme la Belgique (9,3 pmh) ou l'Autriche (15,8 pmh).

Durant cette période, le nombre de patients inscrits en liste d'attente a cru dans la même proportion (272 nouveaux inscrits en 2010, 382 en 2015, soit une hausse de 40%). Des projections pour les années à venir concernant les besoins sont difficiles à faire en l'absence de données épidémiologiques précises sur l'insuffisance respiratoire terminale en France. Néanmoins, plusieurs dizaines de milliers de patients, dont l'immense majorité n'est pas candidate à une transplantation, sont sous oxygénothérapie à domicile. Le profil des patients se modifie avec une augmentation du nombre de patients greffés pour emphysème/BPCO et fibrose (hausse respectivement de 53% et 43% entre 2010 et 2011) alors que le nombre de malades atteints de mucoviscidose est stable.

Le profil des donneurs de greffons pulmonaires évolue également avec une augmentation de la proportion de donneurs âgés de plus de 55 ans (24% en 2010, 38% en 2015).

Les résultats de la transplantation pulmonaire exprimés par le taux de survie des receveurs 1 an après la greffe sont stables (77% pour la cohorte 2008-2010, 78% pour la cohorte 2011-2014). L'analyse des facteurs associés au risque d'échec montre, après ajustement sur les autres facteurs prédictifs, que ce risque est augmenté dans les centres avec une activité annuelle moyenne inférieure ou égale à 30 greffes par an (cohorte des patients adultes greffés entre janvier 2010 et novembre 2013).

### ***Les donneurs à critères élargis***

L'augmentation du nombre de transplantations, à partir de 2003, s'est produite après une révision des critères d'acceptabilité des greffons pulmonaires, dans la continuité des propositions faites par la société internationale, l'ISHLT [1]. Trois catégories de donneurs ont été définies : donneurs optimaux (âge ≤55 ans et PO2 en 100% >400 mm Hg et non-fumeurs et radiographie de thorax normale et absence d'inhalation) ; donneur à critères élargis (âge de 56 à 70 ans et/ou PO2 en 100% entre 200 et 400 mm Hg et/ou radiographie anormale et/ou inhalation) ; et, donneurs marginaux (âge >70 ans et/ou PO2 en 100% <200 mm Hg).

Depuis 2003, l'acceptation des greffons est devenue moins sélective. Au cours des 4 premiers mois de l'année 2016, 82% des poumons prélevés chez des donneurs en mort encéphalique étaient issus de donneurs à critères élargis, 17% de donneurs optimaux et 1% de donneurs marginaux. Ainsi, la classification des donneurs de 2003 n'apparaît pas pertinente pour déterminer les indications de réhabilitation *ex vivo*.

De façon plus générale, la notion de donneur à critères élargis repose sur l'identification de caractéristiques du donneur associées à un sur risque de perte du greffon [2]. L'âge est le seul facteur commun au score donneur développé d'un côté par Eurotransplant [3] et de l'autre par l'UNOS [4] illustrant parfaitement les difficultés à obtenir une définition consensuelle d'un greffon présentant un sur-risque pour le receveur.

En France, d'après les chiffres de l'Agence de la Biomédecine, les facteurs statistiquement associés à un sur risque d'échec de la greffe à 1 an sont l'âge du donneur et une durée de ventilation  $\geq 3$  jours. Le dernier rapport de  $PO_2/FiO_2 < 300$  mm Hg au moment de la répartition tend à être prédictive d'un échec (cohorte des patients de 16 ans ou plus greffés entre mars 2011 et juin 2014).

### **Caractéristiques des donneurs dont le greffon pulmonaire est refusé**

La poursuite de l'augmentation du nombre de greffons pulmonaires prélevés pourra résulter d'une augmentation du nombre de greffons proposés (61% des poumons de donneurs prélevés d'au moins organe, de moins de 70 ans et avec une  $PO_2 \geq 200$  mm Hg, entre janvier 2011 et décembre 2014, ont été proposés) ou d'une diminution des greffons refusés (38% de ces poumons proposés ont été refusés par toutes les équipes).

Parmi les variables du donneur liées au refus, certaines sont intrinsèques au donneur sans aucune marge de réversibilité comme l'âge, les antécédent broncho-pulmonaire, le tabagisme, la consommation d'alcool. A l'inverse un certain nombre de critères acquis présentent un potentiel d'optimisation par une procédure de réhabilitation *ex vivo*. On peut ainsi citer le dernier rapport de  $PaO_2/FiO_2$ , les lésions pulmonaires induites par une transfusion  $> 3$  culots globulaires, certaines contusions pulmonaires, les suspicions de pneumopathie...

Le score de refus établi à partir des facteurs potentiellement réversibles a une bonne valeur prédictive (AUC de la courbe ROC 0.72). La combinaison d'une  $PO_2 \leq 300$  mm Hg avec la durée de ventilation ou le besoin transfusionnel ou la PAM permet d'identifier un groupe de 130 donneurs dont le greffon a été refusé sur la période 4 ans (11% des donneurs dont les poumons ont été proposés).

## **C- Rappels sur la technique de Perfusion Pulmonaire Ex Vivo (PPEV)**

La préservation dynamique des organes a été la première méthode étudiée et mise au point dans l'histoire de la transplantation bien avant la large utilisation de la préservation statique froide apparue avec la découverte des solutions de préservation. C'est Alexis Carrel et Charles Lindbergh [5] qui ont mis au point des systèmes de perfusion d'organes en vue de leur préservation et de leur transport dans les années 30, en parallèle avec Serguey Brukhonenko qui menait des expérimentations analogues en Union Soviétique dès les années 20.

Une perfusion *ex vivo* d'organe se définit par différentes caractéristiques :

- 1- Chronologie de la perfusion : Si la perfusion débute au moment du prélèvement et dure jusqu'à l'implantation, la perfusion est dite **Continue**. En revanche, si la perfusion de l'organe a lieu avant l'implantation, après une période de préservation statique hypothermique, la perfusion est dite **Préimplantatoire**.
- 2- Qualité du perfusât : acellulaire ou enrichi en globules rouges
- 3- Température du perfusât : **Normothermie** ou **Hypothermie**

- 4- Débit du perfusât : **Continu** ou **Pulsatile**
- 5- Oxygénation du perfusât : **Oxygéné** ou **Non-oxygéné**
- 6- Circuit de perfusion ouvert ou fermé : **Oreillette gauche libre ou brachée sur une canule**
- 7- **Durée maximale de perfusion** « sur machine ».

Ces deux dernières décennies, la pénurie de greffons pulmonaires a rendu plus fréquente l'utilisation de greffons à haut risque. De ce fait, l'intérêt pour les stratégies de préservation dynamique est triple :

(1) il s'agit d'un moyen de préservation optimisé avec possibilité d'évaluation de la viabilité et de la fonctionnalité de l'organe et d'un monitoring en temps réel

(2) La PPEV est une plateforme de réparation et/ou d'optimisation des organes avant transplantation.

(3) Plusieurs travaux suggèrent que la PPEV permet d'allonger la durée de conservation et de contourner ainsi des problèmes de logistique.

3 modes de perfusion ex-vivo, validés par les études expérimentales et cliniques, sont actuellement disponibles (Tableau 1) :

- 1- La méthode initiée en 2001 par le Pr Stieg Steen [6], dite méthode de Lund, est une technique de perfusion **préimplantatoire**, à perfusât **enrichi en globules rouges, normothermique, à flux continu, oxygéné** (avant la mise en route de la ventilation), d'une **durée de 2h**. Le circuit de perfusion est dit « ouvert » car l'oreillette gauche du poumon prélevé est laissée ouverte
- 2- La méthode de Toronto est une technique de perfusion **préimplantatoire**, à perfusât **acellulaire, normothermique, à flux continu, non oxygéné**, d'une **durée de 4 à 6h**. Le circuit est dit « fermé » car l'oreillette gauche est suturée sur une canule spéciale maintenant ainsi une pression positive au niveau veineux. Une large étude clinique de Phase 2 a été publiée en 2011 dans le New England Journal of Medicine [7].
- 3- La méthode OCS (Organ Care System) [8] est une technique de perfusion **continue**, à perfusât **enrichi en globules rouges, normothermique, à flux pulsatile, non oxygéné, à circuit ouvert**, d'une **durée plus prolongée**. Le circuit utilisé est un circuit ouvert. La console transportable permet l'installation de l'organe sur le site du prélèvement.

Les détails de ces techniques ont été établis d'après des travaux expérimentaux et sont parfaitement codifiés et publiés [9]. Les expériences cliniques sont multiples et toutes utilisent une de ces trois méthodes dont le protocole est parfaitement standardisé. Les trois méthodes n'ont pas été comparées entre elles et aucune n'a démontré sa supériorité par rapport aux autres.

Le matériel et les consommables nécessaires à la réalisation d'une PPEV varient en fonction de la technique choisie. Les méthodes de Lund et de Toronto peuvent être réalisées en utilisant des appareils déjà présents dans un bloc de chirurgie cardiaque et thoracique (ie, le circuit d'ECMO). La technique OCS nécessite l'achat d'un appareil spécifique dédié. Des machines « tout en un », marquées CE, sont par ailleurs commercialisées pour la technique de Lund (Vivoline LS1, Vivoline Medical) et la technique de Toronto (XPS, Xvivo Perfusion AB). Ces machines impliquent un investissement conséquent par rapport aux méthodes manuelles, mais simplifient l'utilisation et la standardisation/reproductibilité, et probablement la sécurité

d'utilisation. Seule l'OCS est une machine portative pouvant être utilisée non seulement pour l'évaluation et la réparation du greffon, mais aussi dès le prélèvement en remplacement de la conservation statique hypothermique.

Les industriels ont compris qu'il s'agissait d'un sujet prometteur car d'autres machines vont sortir sur le marché dans les mois/années à venir.

Quelle que soit la méthode utilisée, la validation d'un greffon évalué sous PPEV repose aujourd'hui sur 3 groupes de critères :

- 1) observations clinique et paraclinique du parenchyme pulmonaire : signes d'œdème à l'inspection, à la palpation ou à la fibroscopie,
- 2) capacité d'oxygénation : rapport  $PaO_2/FIO_2 > 350$
- 3) hémo et aérodynamique pulmonaire : pression artérielle pulmonaire et résistances vasculaires pulmonaires basses et stables au long de la perfusion ex vivo, compliance, pression/résistance des voies aériennes.

Les principales indications de PPEV sont aujourd'hui au nombre de trois :

- Optimisation et reconditionnement des greffons à haut risques,
- Evaluation des poumons prélevés après arrêt cardiaque (Maastricht III),
- Préservation dynamique de certains greffons pulmonaires

#### **RECOMMANDATIONS SFCTCV :**

- ***Les techniques de Toronto, Lund et OCS peuvent être utilisées indifféremment pour la PPEV***
- ***Les trois indications reconnues de la perfusion pulmonaire ex vivo sont***
  - *l'optimisation et le reconditionnement des greffons à haut risque,*
  - *l'évaluation des poumons prélevés sur des DDACM3*
  - *la préservation dynamique des greffons pulmonaires*
- ***En 2016, l'OCS est la seule machine transportable, permettant la conservation continue du greffon pulmonaire en conditions physiologiques normothermiques et en s'affranchissant de l'ischémie froide.***

## **D- Optimisation et reconditionnement des greffons proposables et refusés**

La PPEV offre une plateforme idéale pour optimiser avant l'implantation des greffons dont la qualité reste douteuse après les moyens usuels d'évaluation. Le greffon peut être inspecté, palpé, exploré par fibroscopie par les chirurgiens transplantateurs pour analyser des zones de contusions, d'œdème, d'infection, de bulles dystrophiques. Les données physiologiques d'échanges gazeux, de mécanique ventilatoire, et d'hémodynamiques peuvent être évaluées pendant toute la durée de perfusion. La décision d'implanter le

greffon prise par le chirurgien responsable découle de l'observation directe du comportement de l'organe et du recueil des paramètres physiologiques, notamment d'oxygénation (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>), d'hémodynamique (résistances vasculaires pulmonaires basses) et de la compliance pulmonaire.

Aujourd'hui, la phase de reconditionnement comporte la levée des atélectasies, le nettoyage bronchique, et l'éventuel traitement d'embolie pulmonaire [10]. En effet, La fonction de l'organe peut être améliorée par l'effet direct d'une levée d'atélectasie à l'origine d'un effet shunt, l'évacuation d'embolie pulmonaire crurorique ou graisseux par la perfusion rétrograde avant l'installation dans la machine et la lutte contre la formation d'œdème par la perfusion du perfusé hyperoncotique/hyperosmolaire. L'utilisation d'autres agents thérapeutiques médicamenteux, cellulaires ou géniques sont de l'ordre de la recherche.

L'activité clinique de PPEV a fait suite à de nombreux travaux expérimentaux sur animaux et sur poumons humains rejetés pour la transplantation. La première utilisation clinique par le Pr Stig Steen en 2001 fut couronnée de succès et lança l'expérience clinique de nombreux centres dont les résultats sont résumés dans le tableau 2.

Le groupe de transplantation pulmonaire de Toronto est le promoteur de la PPEV clinique moderne [7, 11]. Il a montré que les greffes utilisant des poumons à haut risque optimisés/reconditionnés par EVLP résultaient, en comparaison au transplantation utilisant des poumons standards, à:

- (i) un taux similaire de DPG stade 3
- (ii) un taux similaire de recours à l'assistance respiratoire extracorporelle post-transplantation
- (iii) un taux similaire de complication bronchique
- (iv) des durées moyennes de ventilation mécanique, et de séjours en réanimation et à l'hôpital comparables
- (v) des taux de mortalité à 30 jours, et des taux de survie à 1-, 2-, et 3 ans comparables
- (vi) des courbes de survie à 5 ans comparables
- (vii) une qualité de vie, et des explorations fonctionnelles respiratoires similaires
- (viii) des taux de rejet aigu cellulaire et de dysfonction chronique de l'allogreffe pulmonaire comparables.

D'autres équipes ont rapporté leurs résultats avec le même mode de perfusion sur des effectifs plus réduits. Le groupe de Vienne compara 13 patients transplantés avec des poumons à haut risque optimisés/reconditionnés par EVLP à 119 patients transplantés sur la même période avec des poumons standards. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes pour le taux de DPG, les durées de ventilation mécanique et de séjours en réanimation puis hospitalier. Le taux de mortalité à 30 jours était également similaire [12]. Le groupe d'Harefield (Londres, UK) a comparé 6 greffons à haut risque traités par EVLP vs 86 greffons standards pour conclure à une équivalence des résultats en termes de durée de séjour hospitalier, et de survie à 3 et 6 mois [13,14]. L'équipe de Turin trouva des taux de DPG à 72 heures comparable entre 8 patients greffés avec des poumons à haut risque reconditionnés par EVLP vs 28 patients standards transplantés sur la même période [15].

La première expérience sur le plan national a été publiée en 2014 [16]: 31 double transplantations pulmonaires issues de greffons à haut risque reconditionnés par PPEV ont été comparées à 81 greffes standards effectuées sur la même période. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes concernant (i) le taux de PGD 3 à 72 heures, (ii) la durée de ventilation mécanique, (iii) la durée de séjours en réanimation, (iv) la durée de séjours hospitaliers, et (v) le taux de mortalité à 30 jours. Dans cette première expérience

Française, les poumons soumis à PPEV étaient sélectionnés sur le critère de refus par d'autres équipes n'excluant pas la possibilité que certains de ces poumons auraient pu être implantés d'emblée.

En résumé, ces études cliniques démontrent que la PPEV permet de transplanter de manière fiable et reproductible des greffons refusés initialement, et d'obtenir des résultats similaires par comparaison aux greffons acceptés d'emblée, et ce quelle que fût la technique utilisée. Le taux de récupération d'organe, jugé implantable, varie entre 39% à 100%, avec une médiane de l'ordre de 80%. Selon les centres, l'expansion de l'activité de greffe grâce à la PPEV varie de 22 à 32%.

Les résultats de 3 essais contrôlés sont en attente (tableau 3).

- L'essai NOVEL aux USA, commandé par la FDA, étudie le reconditionnement suivant le protocole de Toronto
- L'essai DEVELOP au UK, qui a comporté une première phase de protocole hybride et une deuxième phase suivant le protocole de Lund, prématurément arrêté
- L'essai EXPAND, multicentrique Nord-Américain, Européen et Australien, suivant le protocole OCS

Nous pouvons donc conclure de ces expériences nationale et internationales que la transplantation de greffons pulmonaires initialement jugés non transplantables selon les critères usuels mais optimisés et reconditionnés avec succès par PPEV donnait des résultats fiables, et comparables aux transplantations standards. Le taux de succès de la PPEV est en moyenne de 80% aux mains d'équipes expérimentées.

#### **RECOMMANDATIONS SFCTCV:**

- ***L'optimisation et le reconditionnement de greffons pulmonaires sont des indications de PPEV validées par plusieurs études cliniques.***
- ***La PPEV permet de restaurer et de transplanter près de 80% des greffons jugés non-transplantables selon les critères en vigueur et d'obtenir des résultats comparables aux transplantations à base de greffons standard.***

## **E- Evaluation des poumons prélevés sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie « Maastricht 3 » (DDACM3)**

La PPEV peut être d'une aide très importante pour l'évaluation de greffons pulmonaires provenant de DDAC Maastricht 3. Elle permet l'évaluation avant transplantation des greffons pulmonaires provenant de DDACM3 avec longue phase agonique et durée d'ischémie chaude prolongée.

Les greffons provenant de DDACM3 sont de bons greffons avec maintenant un recul de plus de 10 ans d'expérience dans le monde entier montrant des résultats similaires voire supérieurs aux greffes

standard [23]. L'utilisation clinique de DDACM3 ne fait pas appel systématiquement à la PPEV et ces résultats sont obtenus avec ou sans utilisation de PPEV en fonction notamment de la durée de la phase agonique.

D'importants travaux de recherche provenant de laboratoires européens, australiens et américain ont montré que la durée d'ischémie chaude tolérable avant prélèvement était située entre 60 et 90 minutes et que la durée de la phase agonique était un facteur important de la qualité du greffon pulmonaire [24-29].

Aujourd'hui, il n'y a pas de données claires attestant que la PPEV devrait être systématique pour tous les prélèvements pulmonaires provenant de DDAC car la fonction pulmonaire peut être évaluée préalablement à la limitation des soins en réanimation. En revanche, si la phase agonique est prolongée, l'évaluation préalable perd sa fiabilité. Les poumons auraient pu souffrir d'un état proche de la mort cérébrale ou être lésés au cours de l'arrêt des soins par une phase agonique prolongée, une hypotension prolongée, ou une inhalation après extubation. Une étude rétrospective comparant les transplantations provenant de greffons DDAC avec ou sans utilisation de la PPEV a montré qu'il n'y avait pas de différence en terme de survie mais que la durée de ventilation et de réanimation étaient plus courtes pour les greffons reconditionnés [30].

Le programme de DDACM3 a débuté cette année en France et est encadré par l'Agence de la biomédecine. Le protocole est accessible en ligne sur le site <http://agence-biomedecine.fr>. La particularité du protocole Français est l'utilisation systématique de la circulation régionale normothermique pour les prélèvements hépatiques et rénaux. Dans ces conditions, le prélèvement pulmonaire est retardé et l'ischémie chaude prolongée. Par conséquent, l'utilisation systématique de la PPEV pour l'ensemble de ces greffons permettrait une étape intermédiaire d'évaluation et de transplanter ces poumons dans des conditions maximales de sécurité.

#### **RECOMMANDATIONS SFCTCV:**

- *Les indications précises d'utilisation de la PPEV pour les greffons pulmonaires prélevés sur des DDACM3 reste à définir aujourd'hui.*
- *Jusqu'à publication de résultats du protocole de DDACM3 de l'Agence de la biomédecine la sécurité du patient impose l'utilisation de la PPEV pour évaluer ce type de greffon pulmonaire avant la transplantation.*

## **F- Préservation dynamique du greffon pulmonaire**

Aujourd'hui seul l'OCS peut être utilisé dans le but d'une préservation dynamique unique en perfusant l'organe dès son prélèvement jusqu'à son implantation. La console est transportable et peut donc être emmené sur le site du prélèvement en vue d'une installation immédiate du greffon dans l'appareil. Le monitoring des différents paramètres de réglage de la machine, de saturation en O<sub>2</sub>, d'hémodynamique pulmonaire est assuré par l'intermédiaire d'un écran connecté. Des accès ont été prévus pour faire des prélèvements de perfusât et pour introduire un fibroscope. Une étude de phase 2 portant sur 12 patients a prouvé la faisabilité de la préservation dynamique normothermique par OCS [22].

La comparaison entre la préservation pulmonaire par perfusion ex-vivo normothermique continue, dès l'explantation, et la conservation statique en ischémie froide, est étudiée par l'essai randomisé prospectif de phase III INSPIRE. Cette étude de phase 3, incluant 370 patients sur une quinzaine de centres Européens, Américains et Australiens, a randomisé entre conservation en ischémie froide (« standard of care ») et perfusion ex-vivo normothermique continue (« OCS »). Les résultats précis, revus par des experts indépendants, sont pour l'instant gardés dans la confiance des co-investigateurs, étant donné que le manuscrit est soumis au New England Journal of Medicine.

Les évaluations intermédiaires présentées en congrès permettent de retenir les points suivants :

- la méthode est reproductible
- la perfusion ex-vivo sur OCS diminue le taux de dysfonctionnement de grade 2 et 3 à 72 heures et la survenue d'un dysfonctionnement au cours des 72 premières heures
- la perfusion ex-vivo sur OCS diminue l'indicateur cumulé de dysfonctionnement de grade 3 pendant les 72 premières heures et de mortalité à 30 jours par rapport au groupe contrôle.
- on observe une diminution des complications liées à la transplantation (rejet, infection pulmonaire, complications bronchiques) dans le bras OCS au cours des 6 premiers mois
- on note une diminution du taux de bronchiolite oblitérante à 6 mois et à 1 an dans le bras OCS

Si ces résultats sont confirmés par les résultats définitifs de l'étude, la préservation ex vivo dynamique normothermique serait utile pour les greffons à haut risque de défaillance primaire.

En dehors du but d'améliorer la préservation de l'organe, l'apport de la perfusion pourrait permettre la prolongation de la période de préservation à visée logistique. Nous disposons de données expérimentales et cliniques argumentant que la perfusion du greffon standard permet d'allonger la durée de conservation que la perfusion soit continue ou entourée de périodes d'ischémie froide [31]. Les trois avantages logistiques sont 1-la conservation des programmes de chirurgie réglée, 2-l'absence de conflit avec les réglementations du temps de travail et du repos de sécurité de l'équipe médicale, et 3-la possibilité d'attendre le résultat d'un crossmatch prospectif ou de réaliser une plasmaphérèse chez les patients hyper-immunisés [32].

#### **RECOMMANDATIONS SFCTCV:**

- ***Les résultats préliminaires de l'étude INSPIRE suggèrent une diminution de la défaillance primaire du greffon, de la mortalité péri-opératoire, ainsi que du taux de bronchiolite oblitérante à 6 mois et 1 an.***
- ***Si les résultats de l'étude INSPIRE se confirment, l'utilisation de la PPEV continue à visée de préservation dynamique devrait être favorisée, en particulier dans les situations à haut risque de dysfonctionnement du greffon.***
- ***La PPEV peut être utilisé pour des greffons standards afin d'allonger la durée de conservation et ainsi faire face à des problèmes logistiques.***



## G- Conditions pour ouvrir un programme Ex vivo – vision sur l'organisation en France

Les résultats de la PPEV sont des résultats d'équipes expertes en transplantation ayant un volume de transplantation annuelle important. La PPEV est en pleine expansion avec de nombreux protocoles de recherche en cours. Il s'agit d'une technique en pleine évolution et les équipes impliquées dans sa réalisation doivent être formées aux dernières avancées de manière continue. Il est probable que dans un futur proche la préservation statique ne soit plus le mode de préservation de premier choix pour les greffons à risque. La recommandation est de privilégier à la fois l'expertise clinique et scientifique, et une organisation régionale équitable en ouvrant de grands centres experts régionaux en perfusion pulmonaire.

Au même titre que les donneurs usuels, l'activité de PPEV devra être évaluée par l'Agence de la Biomédecine via la base de données Cristal.

### RECOMMANDATIONS SFCTCV:

- ***Privilégier à la fois l'expertise clinique et scientifique, et une organisation régionale équitable en ouvrant des programmes de perfusion pulmonaire régionaux dans des centres experts.***
- ***Les critères pour qu'un programme de perfusion pulmonaire soit performant sont, sur les 5 dernières années :***
  - ***Un nombre de greffes pulmonaires >30/an***
  - ***Un taux de refus de greffons inférieur à la moyenne nationale (ie, 38%)***
  - ***Une formation continue et l'affiliation à des programmes de recherche***
- ***La régulation de l'activité de perfusion pulmonaire utilisera la déclaration d'activité et de suivi d'une base de données nationale.***
- ***L'activité d'PPEV devra faire l'objet d'une évaluation annuelle par l'ABM au même titre que la transplantation, tenant compte de l'indication, du type de dispositif et de l'équipe.***

## H- Conclusions

Il est indiscutable que la perfusion pulmonaire ex-vivo est un outil important dans la lutte contre le déficit de greffon pulmonaire en permettant l'optimisation et le reconditionnement des greffons à haut risques proposés mais refusés.

La PPEV apporte une sécurité par l'évaluation du comportement des greffons prélevés sur des donneurs décédés après arrêt cardiaque de la catégorie 3 de la classification de Maastricht.

La préservation dynamique par PPEV des greffons standard permet en allongeant, de façon sécurisée, la conservation pulmonaire une réorganisation logistique autour du receveur. De plus, elle permet de diminuer le taux de défaillance grave d'organe, le taux de décès à 1 mois, et de diminuer l'incidence de rejet chronique.

La perfusion pulmonaire ex-vivo est une technique d'avenir qui permettra de répondre à la demande croissante de transplantation pulmonaire et d'en améliorer les résultats. L'allongement sécurisé de la conservation pulmonaire devrait permettre une réorganisation logistique plus favorable autour du receveur.

Les évolutions futures de cette technologie imposent une réévaluation des recommandations tous les 3 ans. Dans l'intervalle le groupe d'experts PPEV de la SFCTCV sera en veille bibliographique, scientifique et clinique afin d'apporter des modifications à ces recommandations le cas échéant.

## Références

1. Orens JB, Boehler A, de Perrot M, Estenne M, Glanville AR, Keshavjee S, Kotloff R, Morton J, Studer SM, Van Raemdonck D, Waddel T, Snell GI; Pulmonary Council, International Society for Heart and Lung Transplantation.. A review of lung transplant donor acceptability criteria. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Nov;22(11):1183-200.
2. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3 Suppl 4:114-25.
3. Smits JM, van der Bij W, Van Raemdonck D, de Vries E, Rahmel A, Laufer G, De Pauw M, Meiser B. Defining an extended criteria donor lung: an empirical approach based on the Eurotransplant experience. *Transpl Int*. 2011 Apr;24(4):393-400.
4. Grimm JC, Valero V 3rd, Magruder JT, Kilic A, Dungan SP, Silhan LL, Shah PD, Kim BS, Merlo CA, Sciortino CM, Shah AS. A novel risk score that incorporates recipient and donor variables to predict 1-year mortality in the current era of lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Nov;34(11):1449-54.
5. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science* 1935; 81: 621.
6. Steen S, Sjoberg T, Pierre L, Liao Q, Eriksson L, Algotsson L. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *The Lancet* 2001;357:825-9.
7. Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation. *N Engl J Med* 2011;364:1431-40.
8. Machuca TN, Cypel M, Keshavjee S. Advances in lung preservation. *Surg Clin North Am* 2013; 93: 1373.
9. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 2014.
10. Machuca TN, Hsin MK, Ott HC, et al. Injury-specific ex vivo treatment of the donor lung: pulmonary thrombolysis followed by successful lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 878.
11. Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1200.
12. Aigner C, Slama A, Hoetzenecker K, et al. Clinical ex vivo lung perfusion – pushing the limits. *Am J Transplant* 2012; 12: 1839.
13. Zych B, Marczin N, Carby M, et al. Ex vivo lung perfusion –a way to salvage lungs for transplantation? Initial experience at a single institution. *Br J Transplant* 2009; 4: 10.
14. Zych B, Popov AF, Stavri G, et al. Early outcomes of bilateral sequential single lung transplantation after ex-vivo lung evaluation and reconditioning. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 274.
15. Boffini M, Ricci D, Bonato R, Fanelli V, Attisani M, Ribezzo M, Solidoro P, Del Sorbo L, Ranieri VM, Rinaldi M. Incidence and severity of primary graft dysfunction after lung transplantation using rejected grafts reconditioned with ex vivo lung perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;46(5):789-93.
16. Sage E, Mussot S, Trebbia G, Puyo P, Stern M, Dartevelle P, Chapelier A, Fischler M; Foch Lung Transplant Group. Lung transplantation from initially rejected donors after ex vivo lung reconditioning: the French experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov;46(5):794-9.

17. Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical trans-plantation of initially rejected donor lungs after recondition- ing ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 255.
18. Lindstedt S, Hlebowicz J, Koul B, et al. Comparative out- come of double lung transplantation using conventional donor lungs and non-acceptable donor lungs reconditioned ex vivo. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 162.
19. Wallinder A, Ricksten SE, Hansson C, et al. Transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 1222.
20. Wallinder A, Ricksten S-E, Silverborn M, et al. Early results in transplantation of initially rejected donor lungs after ex vivo lung perfusion: a case-control study. *Eur J Cardio- thorac Surg* 2014; 45: 40.
21. Dark JH, Karamanou D, Clark S, et al. Successful transplan- tation of unusable donor lungs using ex-vivo lung perfusion: the Newcastle experience. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: S115 (abstract 323).
22. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, et al. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet* 2012; 380: 1851.
23. Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, Erasmus M, Dark J, Love R, Mason D, Glanville AR, Chambers D, Edwards LB, Stehlik J, Hertz M, Whitson BA, Yusef RD, Puri V, Hopkins P, Snell G, Keshavjee S; International Society for Heart and Lung Transplantation. International Society for Heart and Lung Transplantation Donation After Circulatory Death Registry Report. *J Heart Lung Transplant*. 2015 Oct;34(10):1278-82.
24. Steen S, Liao Q, Wierup PN, Bolys R, Pierre L, Sjöberg T. Transplantation of lungs from non- heart-beating donors after functional assessment ex vivo. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 244.
25. Van Raemdonck DEM, Jannis NCP, De Leyn PRJ, Flameng WJ, Lerut TE. Warm ischemic tolerance in collapsed pulmo- nary grafts is limited to 1 hour. *Ann Surg* 1998; 228: 788.
26. Rega FR, Vandezande EJ, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DE. The role of leucocyte depletion in ex vivo evaluation of pulmonary grafts from (non-) heart-beating donors. *Perfusion* 2003; 18(suppl 1): 13.
27. Rega FR, Jannis NC, Verleden GM, Lerut TE, Van Raemdonck DE. Long-term preservation with interim evaluation of lungs from a non-heart-beating donor after a warm ischemic interval of 90 minutes. *Ann Surg* 2003; 238: 782.
28. Neyrinck AP, Van De Wauwer C, Geudens N, et al. Comparative study of donor lung injury in heart-beating versus non-heart-beating donors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 628.
29. Van De Wauwer C, Neyrinck AP, Geudens N, et al. The mode of death in the non-heart-beating donor has an impact on lung graft quality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 919.
30. Machuca TN, Mercier O, Collaud S, Tikkanen J, Krueger T, Yeung JC, Chen M, Azad S, Singer L, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre A, Waddell TK, Keshavjee S, Cypel M. Lung transplantation with donation after circulatory determination of death donors and the impact of ex vivo lung perfusion. *Am J Transplant*. 2015 Apr;15(4):993-1002.
31. Hsin MK, Iskender I, Nakajima D, Chen M, Kim H, dos Santos PR, Sakamoto J, Lee J, Hashimoto K, Harmantas C, Hwang D, Waddell T, Liu M, Keshavjee S, Cypel M. Extension of donor lung preservation with hypothermic storage after normothermic ex vivo lung perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan;35(1):130-6.

32. De Wolf J, Puyo P, Bonnette P, Roux A, Le Guen M, Parquin F, Chapelier A, Sage E. Logistic ex Vivo Lung Perfusion for Hyperimmunized Patients. *Ann Thorac Surg.* 2016 Sep;102(3):e205-6.

**Année 2019**