# Optimisation du poumon du donneur d'organes

**Julien Rogier**

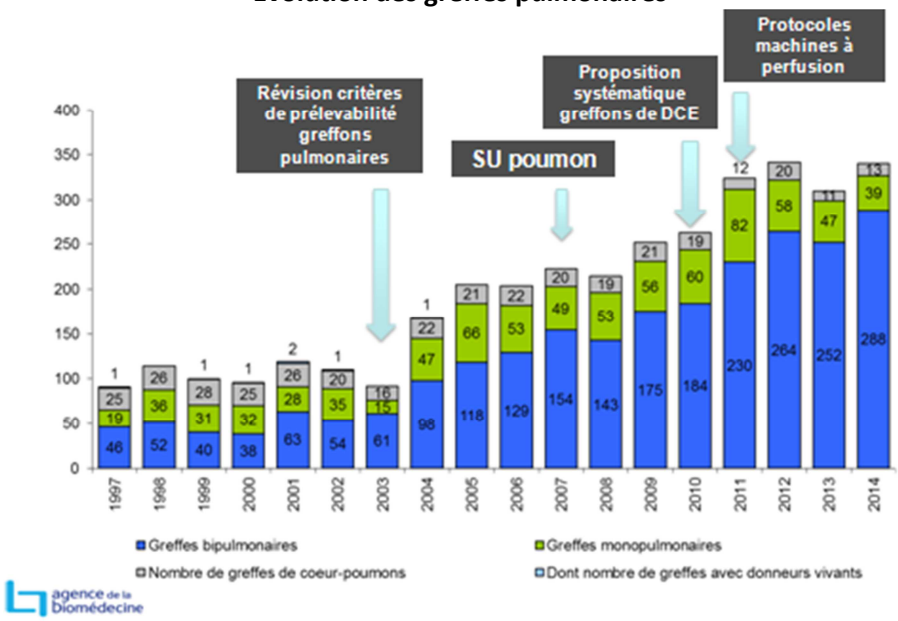
***Coordination des Prélèvements d'Organes et des Tissus, CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin***

**Introduction : Données épidémiologiques en transplantation pulmonaire**

Le prélèvement d'organes n'a pour finalité que de permettre des transplantations chez des patients en attente de greffe du fait d'une défaillance terminale d'organes. On distingue les **greffes non vitales**, c'est-à-dire avec alternative thérapeutique au long cours comme la transplantation rénale avec la dialyse, des **greffes vitales**, c'est-à-dire toutes les autres dont la transplantation pulmonaire. Les thérapeutiques d'assistance externe (ECMO, ventilation invasive) ne se conçoivent que comme une thérapeutique d'attente avant transplantation (bridge to transplantation).

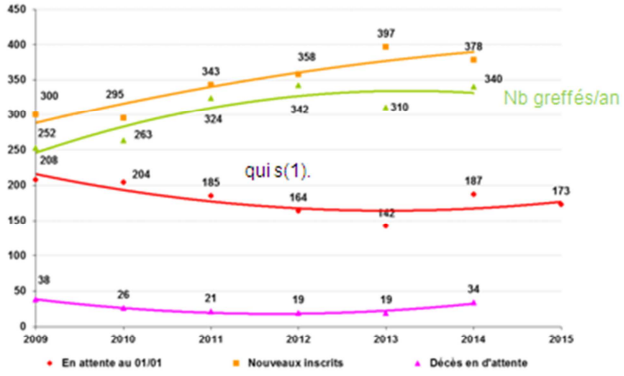
L'évolution de l'activité de transplantation a été très marquée avec un doublement du nombre de greffes sur les dix dernières années qui sont majoritairement bi-pulmonaires actuellement [1]. La pratique du don du vivant a tendance à s'éteindre (prélèvement lobaire), l'activité de greffe cardiopulmonaire reste stable à un bas niveau.

**Evolution des greffes pulmonaires**




Cependant, malgré cette progression spectaculaire, le nombre de patients inscrits ne cesse de croitre et il persiste une pénurie dramatique de greffons, en particulier pour ceux dits de donneurs idéaux. Cette pénurie se traduit par de nombreux décès en liste d'attente [1].

**Evolution de l'activité de greffe et de la liste nationale d'attente (LNA) – 2009-2014**



Cette évolution de l'activité s'explique d'une part, par une redéfinition par les professionnels de la greffe pulmonaire des critères de prélevabilité des greffons pulmonaires, en 2003 [2] et, d'autre part, par la mise en place, en 2011, d'une politique délibérément volontariste de proposition aux équipes des greffons issus de donneurs à critères élargis par l'agence de la biomédecine.

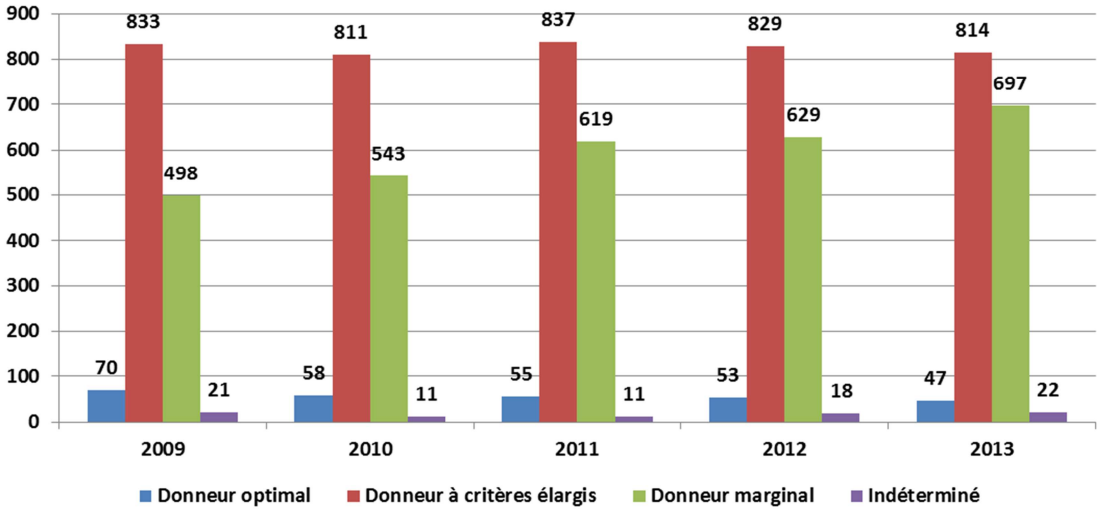
| Donneur optimal | Donneur à critère élargi (DCE) | Donneur contre-indiqué |
|---|---|---|
| ❑ **Age < 56 ans**<br>❑ **PO2/FiO2 > 400**<br>❑ **Non fumeur**<br>❑ **Radio pulmonaire normale**<br>❑ **Aucune inhalation** | o **Age : 56 - 69 ans**<br>o **PO2 /FiO2 : 200 - 400**<br>o **Radio pulmonaire anormale**<br>o **Inhalation** | o **Age >= 70 ans**<br>o **PO2 /fio2< 200** |

Bien entendu, un greffon idéal n'a pas la même qualité qu'un greffon à critères élargis. C'est pourquoi les équipes de greffe, selon des modalités d'appariement complexes et de règles de priorité, essaient de proposer préférentiellement les greffons optimaux aux patients les plus jeunes comme les mucoviscidosiques, et les greffons plus marginaux à des receveurs âgés avec comme indication de greffe des pathologies liés au tabac. Bien sûr, il s'agit d'une vision un peu simpliste qui est en réalité beaucoup plus complexe, mais le choix est toujours fait en fonction du bénéfice/risque pour les patients en attente de greffe, ce qui peut amener à faire des choix difficiles. Il s'avère d'ailleurs que les résultats des transplantations issues de donneurs non idéaux sont satisfaisants lorsqu'on maitrise les facteurs de dysfonction primaire du greffon non liés au donneur [3]. Beaucoup de transplantations se font chez des patients hospitalisés en réanimation avec un support vital, en particulier depuis l'instauration des règles de super urgence en 2007.

Il existe des recommandations françaises concernant les modalités de réanimation des donneurs en état de mort encéphalique qui proposent une optimisation de la ventilation chez le donneur. Ces données commencent à être anciennes et reposent sur des données démographiques qui n'ont plus court actuellement. En effet, la SFAR en 1998, puis l'Agence de la Biomédecine en 2005, ont édicté des recommandations préconisant une ventilation » la moins agressive possible » (le terme de ventilation protectrice n'existe pas encore), définie par un VT de 8 à 10 ml/kg, une FiO2 inférieure à 40 %, une pression d'insufflation inférieure à 20 cm d'eau et une PEP de 4 à 7 cm$H_2O$ [4]. Le traitement d'une pneumopathie est obligatoire, le traitement d'un OAP neurogène lié au passage en mort encéphalique est préconisé, et la pratique d'une fibroscopie de levée d'atélectasie est conseillée.

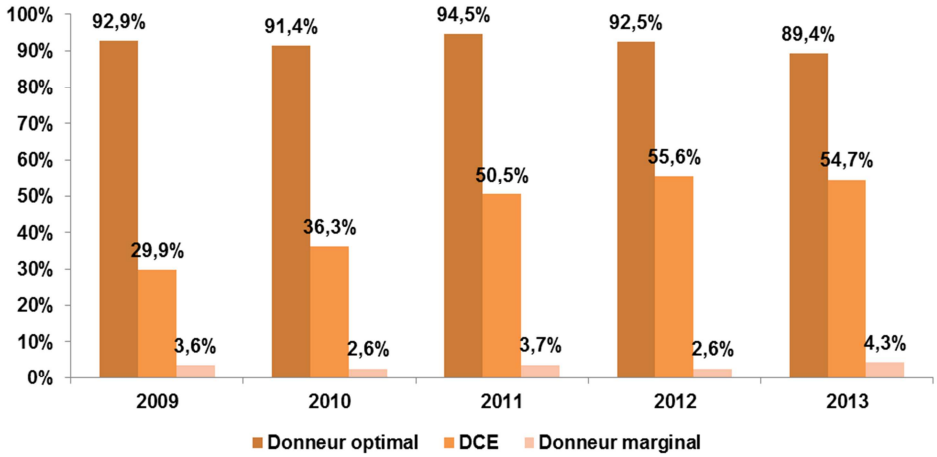
Depuis, ces recommandations n'ont pas été modifiées officiellement malgré un changement profond de l'activité de prélèvement qui ne concerne presque plus de donneurs idéaux avec une augmentation considérable de l'âge moyen des donneurs. Il existe une grande hétérogénéité des prises en charge en réanimation [5] qui se rapprochent des recommandations pour la ventilation des patients en SDRA (ventilation protectrice). Ce concept, par lui-même peut poser problème dans la mesure où théoriquement la ventilation se fait sur un poumon sain proposable à la transplantation pulmonaire.

Enfin, l'activité de transplantation a beaucoup évolué en France depuis 15 ans puisque le paradigme était de greffer tout le monde avec des poumons optimaux de donneurs jeunes quels que soient les pathologies et l'âge du receveur. Le nombre de greffes a plus que doublé en 15 ans, sans que le nombre de donneurs optimaux n'augmente (il diminue même plutôt du fait de la diminution de la mortalité routière).



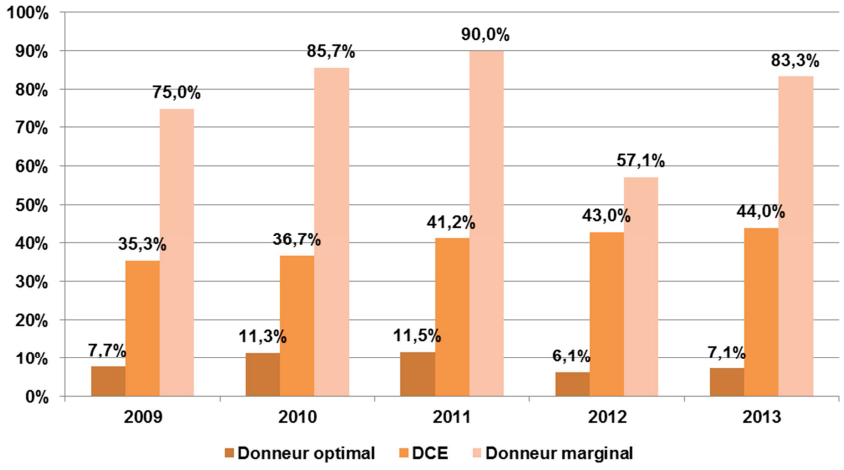

Les transplantations se font donc avec des poumons de plus en plus marginaux, sans que la mortalité globale après greffe n'ait augmentée [3]. On peut probablement expliquer ce paradoxe par l'amélioration des techniques de réanimation postopératoire, la maitrise des durées d'ischémie froide et l'utilisation des ECMO postopératoires.

L'optimisation pulmonaire du donneur est nécessaire quelle que soit sa catégorie, mais revêt une importance cruciale chez les donneurs les plus marginaux, faute de quoi ils ne sont même pas proposés aux équipes de greffes [3].




Certains donneurs, même dans la catégorie la plus favorable, ne sont pas prélevés. Le principal déterminant qui permet d'augmenter les chiffres de prélèvement, et le nombre de poumon disponible à la greffe, est la qualité de la réanimation du donneur avant et pendant le prélèvement [3]. L'objectif de nos instances de tutelle est d'augmenter le nombre de prélèvement chez les donneurs à critères élargis, sans faire augmenter la mortalité chez les receveurs.

**Donneurs proposés non prélevés par catégorie**



**1. Optimisation du poumon dans la réanimation du sujet en état de mort encéphalique**

Intuitivement, beaucoup de réanimateurs en charge de donneurs potentiels ont adopté des prises en charge préemptives de ventilation selon les recommandations formulées de longues dates pour les patients en SDRA. Pourtant, le rationnel est très différent puisqu'il s'agit de ventiler des poumons sains dans un but de prévention de lésions secondaires, à la fois d'hyperoxie et surtout d'atélectasies.

Le processus de proposition des greffons est extrêmement long ; la moyenne entre l'évènement causal et le passage en mort encéphalique est de 48 heures [1].

La réanimation des poumons, chez un donneur d'organes, est très difficile car ce potentiel greffon est probablement le plus sensible aux contraintes contradictoires liées à la réanimation du donneur [6]. Pour maintenir la qualité de perfusion de l'ensemble des organes d'un donneur, le principal déterminant demeure la qualité de la réanimation hémodynamique ; 80 % des donneurs nécessitent un support reposant sur l'utilisation d'amines pressives, et sont presque toujours hypovolémiques du fait de la destruction de l'axe hypothalamo-hypophysaire [6]. Le remplissage très agressif des donneurs est bénéfique pour l'ensemble des organes sauf le poumon. Il convient donc d'utiliser des stratégies basées sur une utilisation raisonnée et objective du remplissage par des mesures basées sur un monitorage hémodynamique, d'autant plus que le cœur peut avoir été affecté par l'orage catécholaminergique lors du passage en mort encéphalique [7].

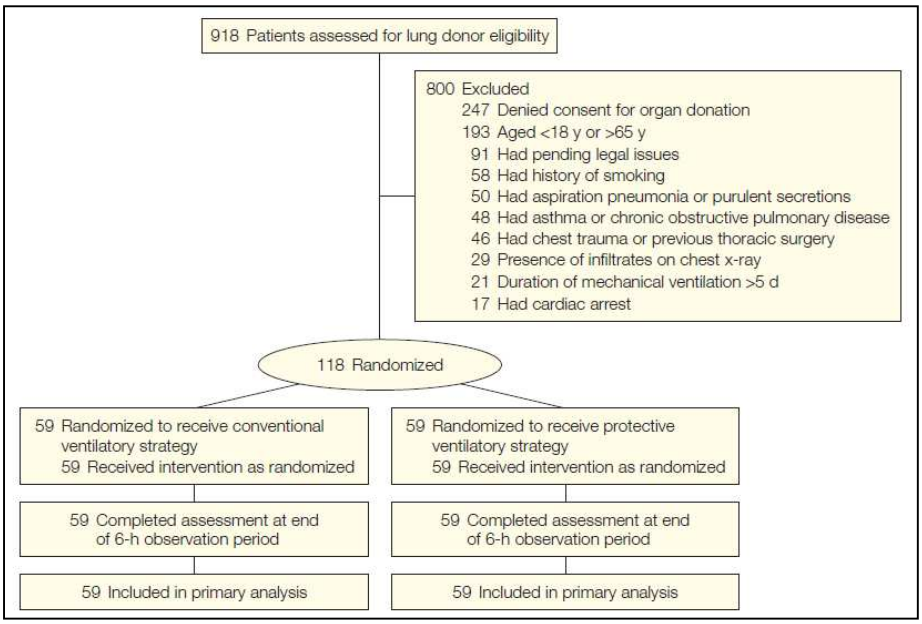
Outre cette problématique annexe de la réanimation du poumon dans un environnement globalement hostile, il se pose deux problèmes centrés sur la réanimation pulmonaire :

- La réanimation basale au long cours en attendant l'acte de prélèvement : elle se poursuit jusqu'à l'explantation du greffon au bloc opératoire
- La réanimation dynamique pulmonaire en attendant le prélèvement pour contrecarrer les multiples épisodes de dérecrutement, en particulier lors du test d'apnée qui, rappelons-le, est réglementaire et obligatoire chez tout donneur pour affirmer la mort encéphalique.

**2. Optimisation pulmonaire à travers la stratégie de ventilation**

L'intuition qu'il convenait d'utiliser des stratégies de ventilation protectrice, adaptée à la pathologie pulmonaire de réanimation, a été validée par une étude parue dans le JAMA en 2010 [3]. Ce travail portait sur des donneurs potentiels de réanimations espagnoles et italiennes, recrutés entre 2004 et 2009 dans deux bras distincts :

- Un groupe de 59 patients bénéficiant d'une ventilation conventionnelle : Vt de 10 à 12 ml/kg, peep de 3 à 5 $cmH_20$, test d'apnée par débranchement complet du respirateur, procédures d'aspirations en circuit ouvert
- Un groupe de 59 patients bénéficiant d'une ventilation protectrice : Vt 6 à 8 ml/kg, peep 7 à 10 $cmH_20$, test d'apnée en CPAP et aspirations en circuit fermé.

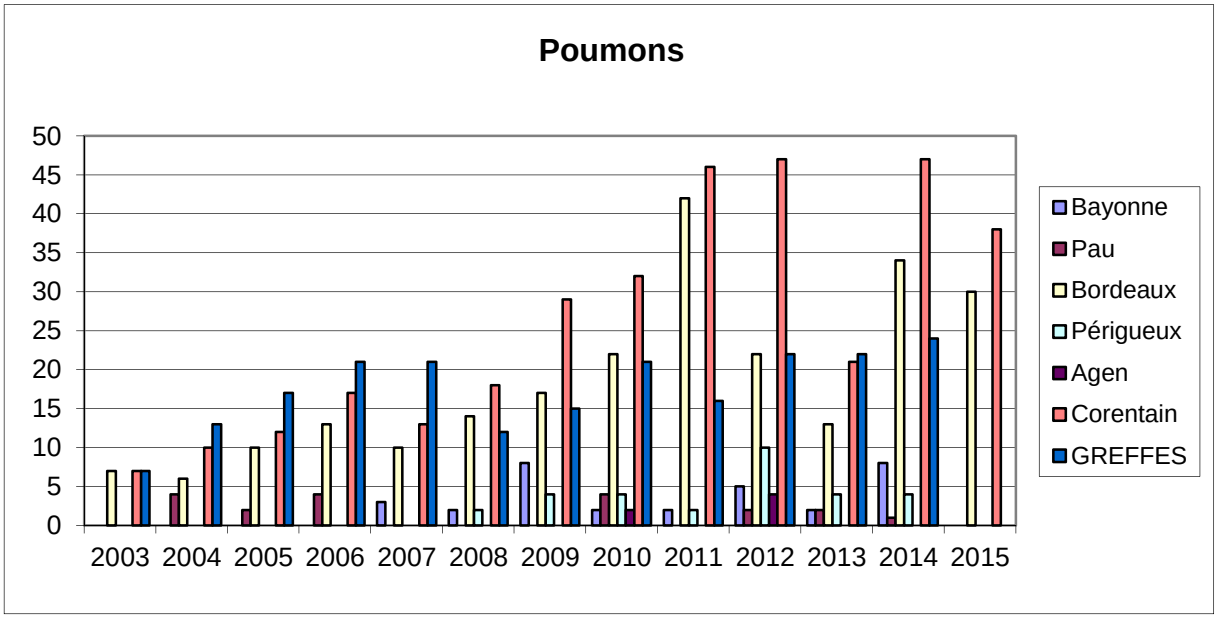


L'objectif principal était de quantifier l'augmentation du nombre de donneurs éligibles sur critères gazométriques et radiologiques dans le bras ventilation protectrice par rapport au groupe contrôle.

| | Ventilatory Strategy, No. (%) | | |
|---|---|---|---|
| | Conventional (n = 59) | Protective (n = 59) | Difference of Percentage (95% CI) |
| Met lung donor eligibility criteria | | | |
| At study inclusion | 49 (83) | 51 (86) | 3 (–4.0 to 24.4) |
| 6 h after randomization | 32 (54)[a] | 56 (95)[b] | 41 (26.5 to 54.8) |
| Lungs harvested | | | |
| Yes | 16 (27) | 32 (54)[c] | 27 (10.0 to 44.5) |
| No | 16/32 (50)[d] | 24/56 (43)[d] | 7 (0 to 29.3) |
| Reasons lungs not harvested | | | |
| Functional | 4 (25) | 7 (29) | |
| Infectious | 3 (19) | 4 (17) | |
| Inspection | 3 (19) | 5 (21) | |
| Donor-recepient incompatibility | 4 (25) | 5 (21) | |
| Logistical | 2 (12) | 3 (12) | |

Cette étude randomisée [3], arrêtée prématurément, a montré qu'une ventilation protectrice avec un volume courant bas, une PEP augmentée, un test d'apnée effectué sous CPAP, des aspirations faites en circuit clos, associée à la réalisation de manœuvres de recrutement après chaque déconnection du ventilateur, augmentaient le nombre de donneurs prélevés.

Nous avions constaté le même résultat en région Aquitaine : en 2010, lors d'une journée de formation des coordinations hospitalières, l'équipe de transplantation pulmonaire du CHU de Bordeaux, impliquée dans cette formation, a insisté sur l'importance des stratégies de ventilation protectrice, ce qui s'est traduit dès l'année suivante par une augmentation substantielle du nombre de prélèvements de poumons pour la transplantation.



L'étude de Mascia [3] est très intéressante, mais fait quand même naitre certaines interrogations. En effet, on compare deux prises en charge dont l'une est optimale à tous les niveaux, mais que l'on ne peut probablement pas appliquer dans l'ensemble des établissements autorisés aux prélèvements d'organes. En effet, des CHU et des établissements généraux de santé se côtoient et certains établissements pratiquent moins de 2 prélèvements multi-organes (PMO) par an [1]. Il faut envisager comme prérequis d'essayer de faire adopter une stratégie de ventilation protectrice par les réglages de la machine à l'ensemble des établissements, quelle que soit leur importance, grâce à une sensibilisation des réanimateurs à ces problématiques et d'essayer de faire adopter des processus dynamiques de réanimation agressive des poumons en fonction des moyens disponibles. Il est bien entendu illusoire de penser que l'ensemble des centres préleveurs vont adopter le test d'apnée en CPAP, alors que l'on sait que ce dernier n'est pas réalisé dans 20 % des cas (source Cristal Action, rapport de l'Agence de la Biomédecine).

**3. Optimisation pulmonaire par réanimation dynamique pendant le processus de sélection aboutissant au prélèvement**

Trois études monocentriques [2, 7, 8], avec des groupes contrôles historiques, ont suggéré de la même façon, que la ventilation protectrice et les manœuvres de recrutement augmentent l'efficacité du prélèvement pulmonaire. A côté de leurs limites méthodologiques, aucune de ces études ne prend en compte les paramètres cliniques, hémodynamiques et biologiques, connus pour jouer un rôle sur la qualification et le prélèvement pulmonaire.

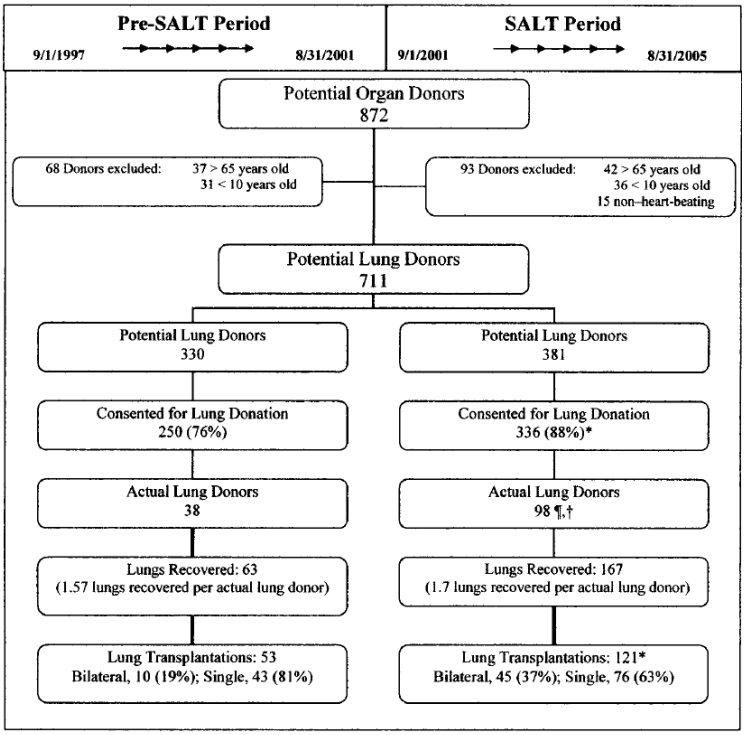
L'équipe de transplantation pulmonaire de l'Hôpital de San Antonio s'est aperçu que le nombre de donneurs potentiels dans leurs établissements, malgré un nombre respectable, n'aboutissait pas souvent à un prélèvement pulmonaire [8]. En adoptant une double stratégie d'incitation, auprès des médecins d'accepter des greffons non idéaux, et aux équipes de réanimation de changer leur stratégie de réanimation des donneurs, l'objectif principal de l'étude était de mesurer si ce protocole aboutissait à augmenter le nombre de prélèvements et s'il se traduisait par une surmortalité à un mois chez les greffés pulmonaires.

- Groupe historique avant mesure (preSALT)
- Groupe après mesure : SALT (San Antonio Lung Transplant).

Les résultats montrent un doublement du nombre de prélèvements et de greffes entre les deux groupes, sans augmentation de la mortalité chez les transplantés pulmonaires.

Les limites de cette étude sont : l'âge des donneurs (36 ans en moyenne), la nature de la stratégie de réanimation des donneurs puisqu'il ne s'agissait que de manœuvres de recrutement avec une ventilation de base avec Vt à 10 ml/kg, peep 5.

Toutefois, cette étude démontre malgré tout qu'une politique volontariste se traduit par une augmentation des résultats en terme de prélèvements.



Une deuxième étude espagnole, très comparable à la précédente (elle est monocentrique, un centre de prélèvement à Madrid et un centre de greffe à Santander), retrouve des résultats similaires : elle est basée sur une comparaison avant après des mesures de réanimation pulmonaire agressives sur le nombre de greffons prélevés et la survie chez les transplantés pulmonaires. La stratégie de réanimation reposait sur une prise en charge multimodale identique à celle proposée dans l'étude de Mascia, et pas uniquement sur des manœuvres de recrutement.

Le taux de qualification des poumons par donneur passe dans cette étude de 20 à 50 %, le taux de prélèvement et de greffe pulmonaire est multiplié par quatre, sans différence de survie précoce ni de dysfonction précoce de greffon.

Une dernière étude monocentrique canadienne [7], réalisée à Montréal, montre encore l'efficacité d'une réanimation agressive basée sur des manœuvres de recrutement protocolisées.

**4. Place de la CPAP dans le test d'apnée**

Le test d'apnée, dont la réalisation est protocolisée, est obligatoire en France pour affirmer le diagnostic clinique de mort encéphalique (règles de bonnes pratiques du prélèvement d'organes, Journal Officiel 1998). Il est réalisé en procédant à un débranchement du respirateur pendant 10 minutes après pré-oxygénation, pour obtenir une PacO2 supérieure à 60 mmHg sans déclenchement de respiration chez le donneur. Certaines études [5] suggèrent que ce test peut être potentiellement délétère à la fois pour la qualité du futur greffon pulmonaire (en provoquant un dérecrutement), mais aussi sur le plan hémodynamique pour le donneur en faisant courir des risques de troubles du rythme pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque avec perte de l'ensemble des organes.

L'étude de Mascia [3] montre la faisabilité et l'innocuité du test réalisé en CPAP qui est recommandé aux USA et en Espagne. Un PHRC national a été mené sous la coordination du CHU de Poitiers en comparant le test d'apnée standard à celui réalisé en CPAP avec, comme objectif principal, de chercher une différence en terme de prélèvement pulmonaire dans les deux groupes. L'étude est terminée depuis six mois et nous sommes en attente des résultats.

En l'absence de recommandation, si le test est réalisé sans CPAP, il semble licite d'interrompre le test en cas de complication hémodynamique et de procéder à des manœuvres de recrutement après débranchement.

**5. Place des examens complémentaires**

Ils ne sont pas obligatoires dans les règles de bonnes pratiques de 1998, mais les équipes de greffes jugent de la qualité d'un greffon pulmonaire sur la tomodensitométrie qui doit être réalisée pour la qualification de tout donneur (recherche de contre-indications, analyse des axes vasculaires, variations anatomiques…) avec, dans le cas particulier du poumon, la quantification des atélectasies et des traumatismes. L'imagerie est en passe d'intégrer le dossier cristal qui est abondé par les coordinations hospitalières et qui aide les équipes de greffe dans l'acceptation des greffons.

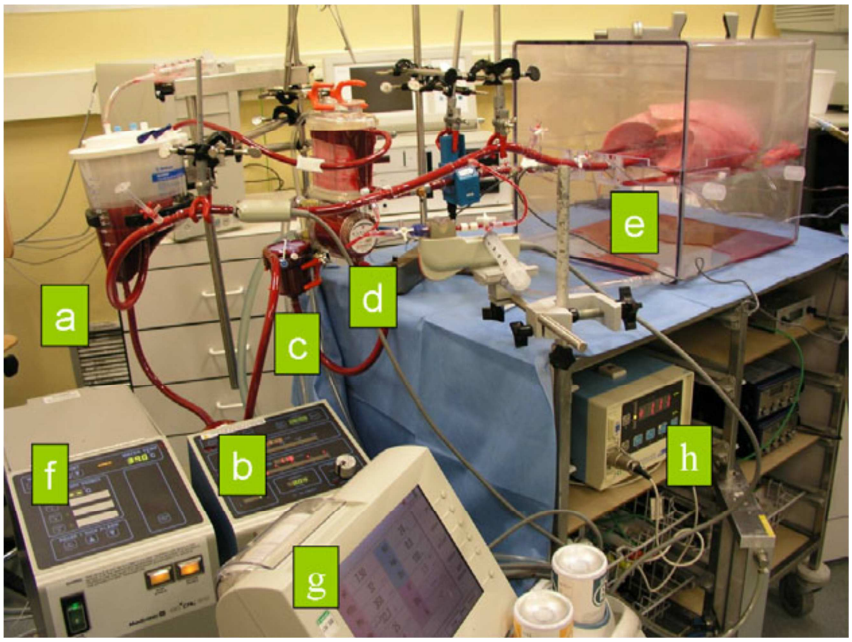
La fibroscopie a plus pour objectif de lever des atélectasies après échec de manœuvres de recrutement bien conduites que pour réaliser des prélèvement bactériologiques.

**6. Perspectives**

L'amélioration de l'accès à la greffe pulmonaire passe avant tout, en 2016, par l'augmentation du prélèvement pulmonaire chez les donneurs en état de mort encéphalique.

Il existe de nombreuses autres pistes pour élargir le pool de donneurs : le programme de prélèvement de greffons pulmonaires, chez les donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht, est un espoir pour obtenir de nouveaux greffons. Ce type de programme a été spécifiquement encouragé en Australie pour pallier la pénurie de greffons pulmonaires, même si ces prélèvements qui se pratiquent couramment dans les pays anglo-saxons et du Benelux depuis plus de 20 ans, ont été développés avant tout pour la greffe rénale puis hépatique.

En France, cette activité en est au stade de l'expérimentation et est autorisée depuis 2014 ; elle ne devrait pas avoir d'effet tangible sur le prélèvement pulmonaire avant de nombreuses années. Ces greffons étant considérés comme très marginaux, il convient d'utiliser des machines de reconditionnement ex vivo dont le coût et la complexité retarde l'utilisation.




Des équipes belges et canadiennes ont montré que l'emploi de ces machines permettait d'utiliser des greffons totalement marginaux rendus aptes à la transplantation par la réhabilitation ex vivo [9].

Certaines machines, plus simples d'utilisation, commencent à être mises sur le marché et l'on peut penser que, dans quelques années, elles deviendront le standard de conservation des greffons comme dans la transplantation rénale.

L'augmentation du prélèvement chez les donneurs en mort encéphalique implique un meilleur recensement des donneurs potentiels, une diminution du taux de refus, mais également une augmentation du prélèvement chez les donneurs dits à critères élargis. C'est chez cette catégorie de donneurs que les machines à perfusion peuvent aussi jouer un rôle important.

Une enquête observationnelle prospective, pilotée par l'Agence de la Biomédecine, et incluant tous les établissements autorisés au prélèvement d'organe en France métropolitaine, a commencé en 2015 avec pour objectif d'étudier la réanimation pulmonaire des donneurs en mort encéphalique et son impact sur le parcours qui va de la qualification à la greffe. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact des modalités de prise en charge ventilatoire des donneurs en mort encéphalique prélevés d'au moins un organe sur le prélèvement pulmonaire.

**Conclusion**

Afin d'augmenter le nombre de prélèvements pulmonaires, outre le recensement exhaustif de tous les donneurs dans nos services d'urgence et de réanimation, il convient d'adopter une stratégie multimodale de réanimation des donneurs :

**1.** L'évaluation de l'hématose par gazométries artérielles permet l'évaluation des greffons et doit être réalisée après optimisation hémodynamique et respiratoire avec, si possible, un donneur stabilisé. L'objectif est un rapport PaO2/FIO2 supérieur à 300 (après recrutement pulmonaire et ventilation protectrice). Ce rapport est considéré comme un critère décisionnel essentiel par les greffeurs. Lorsque le rapport est entre 250 et 300, les poumons sont susceptibles d'être prélevés.

**2.** La correction de l'hypovolémie est un préalable indispensable en s'aidant d'un monitorage invasif. Les vasopresseurs doivent être utilisés à des doses adaptées pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) stable entre 65 et 70 mmHg.

**3.** Une ventilation contrôlée protectrice doit être privilégiée avec un volume courant (VT) à 6 ml/kg de poids idéal théorique et Pression de plateau < 30 cm H2O. Une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins 5 cm d'H2O peut être recommandée, de même que l'application d'une FiO2 < 60 % [3].

**4.** L'optimisation de la ventilation doit faire appel aux manœuvres de recrutement, l'objectif étant de lever les atélectasies des régions déclives quasi constantes chez ces donneurs. Après chaque manœuvre, la PEP doit être adaptée pour garder le bénéfice du recrutement alvéolaire. Des valeurs au-delà de 10 cm H2O sont parfois nécessaires, notamment chez les donneurs en surcharge pondérale. L'impact hémodynamique de la PEP ne doit pas être négligé, ce qui impose une réévaluation de la volémie après toute augmentation de la PEP.

**5.** L'épreuve d'apnée, effectuée à l'aide du ventilateur avec un mode CPAP, semble la méthode de choix.

**6.** Morphologie : le poids idéal théorique (PIT) sert à calculer le volume courant [6] ; cette donnée va aider le transplanteur à apparier le donneur et le receveur.

Poids idéal théorique selon la formule de Lorenz :

Lorenz PIT = Taille (cm) – 100 – [(Taille en cm – 150)/X]

*(âge > 18 ans, taille entre 140 et 220 cm. X= 4 pour les hommes et 2,5 pour les femmes)*

**7.** L'inhalation et les sécrétions purulentes ne sont pas des critères d'exclusion. Toutefois, ce sont des causes fréquentes de refus par les équipes de transplantation. Dans ce cas, une fibroscopie est justifiée et levée d'atélectasies éventuelles. Un prélèvement bactériologique est recommandé afin de pouvoir adapter une antibiothérapie prophylactique chez le receveur et une antibioprophylaxie par Augmentin est justifiée lorsqu'un prélèvement pulmonaire est envisagé.

**8.** Pour le prélèvement bactériologique pulmonaire, les prélèvements distaux protégés classiques sont réalisés selon les protocoles en cours dans chaque service.

La réanimation doit se poursuivre au bloc opératoire jusqu'à l'explantation des greffons.
Tout donneur doit bénéficier d'une réanimation agressive et ne pas être le dernier servi dans l'ordre des priorités « je dois d'abord m'occuper des vivants ».
La qualité de la réanimation du donneur pulmonaire influe directement sur les critères de prélevabilité et sur la qualité du greffon [3, 10].

**Références**


1. Rapport 2014 de l'activité de prélèvement et de greffes ; Agence de la Biomédecine, Saint Denis.
2. Noiseux N, Nguyen BK, Marsolais P et al. Pulmonary recruitment protocol for organ donors: a new strategy to improve the rate of lung utilization. Transplant Proc 2009; 41: 3284-9.
3. 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. JAMA 2010; 304: 2620-7
4. Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue d'un prélèvement d'organes, SFAR 1998 ; prise en charge d'un sujet en état de mort encéphalique dans l'optique d'un prélèvement d'organes, conférence d'expert SFAR, SRLF, ABM.
5. Goudreau JL. Complication during apnea test in the diagnosis of brain death. Neurology 2000; 55: 1045-8.
6. Smith et al, Physiologic changes during brain stem death-lessons for management of the organ donor. J Heart Lung Transplant 2004; 23 (9 Suppl): S217-22.
7. Minambres E et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. J Heart Lung Transplant 2014; 33: 178-84.
8. 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.
9. Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion. Transplant International 2014.
10. Minambres E, Perez-Villares JM, Chico-Fernandez M, et al. Lung donor treatment protocol in brain dead-donors: a multicenter study. J Heart Lung Transplant 2015; 34: 773-80.