



T. Hauet

Conservation des reins par machine de perfusion : une fenêtre pour l'évaluation et le conditionnement

Kidney preservation by machine perfusion: a window for conditioning and assessment

T. Hauet^{1,2,3}, T. Kerforne^{1,3,4}

RÉSUMÉ

» Le nombre grandissant de patients sur liste d'attente en vue d'une greffe rénale et l'évolution des donneurs nécessitent de réviser les modalités de conservation des organes. Celles-ci, y compris la durée de la conservation, influencent le devenir de l'organe transplanté. L'objectif de cette revue de la littérature est d'établir un diagramme décisionnel afin de dessiner ce que pourrait être la prise en charge des greffons à 5 ans en fonction du type de donneur, et de permettre de personnaliser la conservation. Cette dernière devra être évaluée au moyen de biomarqueurs pertinents, et des techniques comme la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire peuvent avoir une place de premier plan. Différentes pistes pour améliorer la qualité de la conservation des organes sont envisagées et mises en perspective en fonction des cibles.

Mots-clés : Ischémie-reperfusion – Biomarqueurs – Protection d'organes.

RESUMEN

The growing number of patients on the waiting list for kidney transplantation and the demographic evolution of donors require appropriate methods for organ preservation. Organ preservation conditions and time duration of cold ischemia influence the outcome of transplanted organs. The objective of this review is to develop and suggest a decision tree for personalization of organ preservation within 5 years, depending on the type of donor and the quality of the grafts. The later will be evaluated through the use of relevant biomarkers and spectroscopy techniques like nuclear magnetic resonance, which can have a prominent place. Different ways to improve the quality of organ preservation are considered to meet the potential targets involved in ischemia-reperfusion injury.

Keywords: Ischemia-reperfusion injury – Biomarkers – Organ protection.

La conservation des organes reste une étape majeure durant le processus de transplantation, incontournable. Historiquement, la conservation statique en hypothermie représente l'approche la plus utilisée, en raison de sa simplicité ; elle a rapidement supplanté les machines de perfusion (1). Le succès de la transplantation d'organes, en particulier de la transplantation rénale, a fait de celle-ci un outil thérapeutique très répandu. Le frein essentiel, actuellement, est que la demande est largement supérieure au nombre d'organes disponibles, ce qui induit une carence majeure pour les patients en attente de transplantation et inscrits sur les listes de greffe. De nouveaux concepts ou l'actualisation de concepts plus anciens sont en train de

s'imposer dans le contexte de la conservation d'organes responsable des lésions d'ischémie-reperfusion (IR), inévitables en transplantation. La préservation des organes est incontournable, car elle est nécessaire le temps d'associer un greffon à un receveur compatible. Les lésions d'IR sont d'intensité plus ou moins sévère selon le type de donneur et les conditions de conservation des greffons. On peut ainsi distinguer les greffons issus de donneurs en état hémodynamique précaire ou présentant des facteurs de comorbidité tels que des antécédents d'hypertension, de dyslipidémie ou de fonction rénale altérée, qui sont particulièrement sensibles aux lésions d'IR venant s'ajouter à des lésions déjà établies.

¹ Université de Poitiers, Inserm U1082, Poitiers.

² Service de biochimie, pôle BIOSPHARM, CHU de Poitiers.

³ Plate-forme labélisée IBISA MOPIC, UE 1372, INRA et CHU de Poitiers, Saint-Pierre-d'Amilly.

⁴ Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Poitiers.

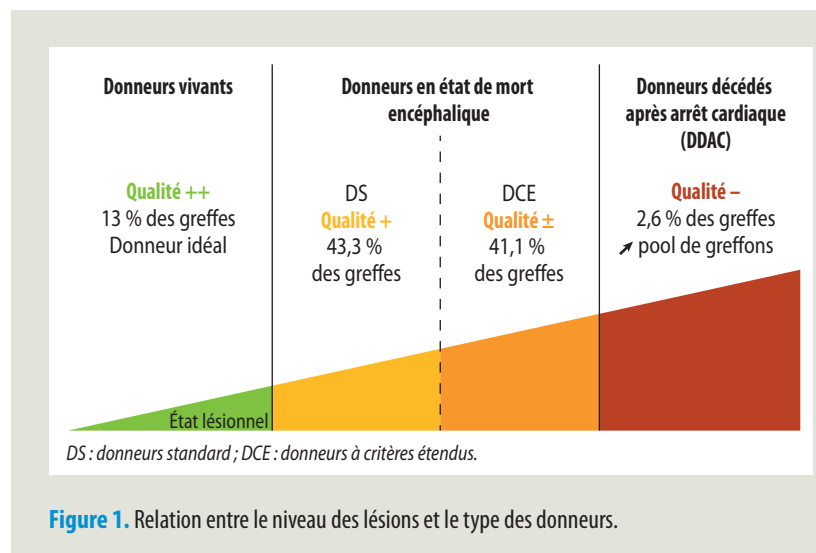
Démographie actuelle, différentes catégories de donneurs et moyens d'évaluation

L'efficacité de la transplantation a rendu ce traitement particulièrement séduisant pour les patients sur liste d'attente. Les situations dans lesquelles une greffe est recommandée sont de plus en plus nombreuses et diversifiées. Par ailleurs, le vieillissement de la population accentue les problèmes de santé aboutissant à une greffe. En 2015, le nombre de transplantations, tous organes confondus, était de 5 357, pour 20 311 patients en attente sur la liste (2, 3). Il est remarquable que les personnes âgées de 60 ans et plus représentent 48,4 % des donneurs prélevés, contre 29 % en 2006 et 6 % en 1996, soit une augmentation de 20 et 42 % respectivement (2, 3). Cette observation vaut également au niveau européen, avec, sur les 10 dernières années, une augmentation de la proportion, parmi les donneurs, des personnes de 50 ans et plus, qui est passée de 49,6 à 58,6 % ; chez les plus de 59 ans, cette augmentation est de 6 points (4). Ainsi, la démographie des donneurs se modifie, et l'image du donneur idéal évolue, amenant à des distinctions entre le donneur sans facteurs de comorbidité, le donneur plus âgé ayant des facteurs de comorbidité et le donneur décédé après un arrêt circulatoire (DDAC). Ces distinctions ont conduit à différencier plusieurs types de donneurs, avec une dichotomie entre le donneur "standard" (DS) et le donneur "à critères étendus" (DCE) [5]. L'idée sous-tendant cette classification est naturellement de chercher à évaluer le risque que représente la transplantation de ces organes et à prédire leur devenir chez le receveur. Proche de la catégorie du DCE, on retrouve celle des DDAC. Pour le rein, il faut aussi signaler les transplantations à partir des donneurs vivants : dans ce contexte également, il peut y avoir des organes venant de donneurs marginaux âgés ou présentant des facteurs de risque comme une hypertension, une HbA1C limite ou encore une micro-albuminurie (6, 7). Les organes provenant de donneurs vivants ou de DDAC font partie des groupes dont l'utilisation est encouragée par l'Agence de la biomédecine. L'existence de ces différents groupes de donneurs et des facteurs susceptibles d'influencer le devenir du greffon chez le receveur impose de disposer de moyens d'évaluer le risque. À côté de la classification dichotomique du DS et du DCE, le réseau UNOS (*United Network for Organ Sharing*) a approuvé une nouvelle politique d'attribution des organes fondée sur un score prenant en compte une dizaine de facteurs propres au donneur : le *Kidney Donor Profile Index* (KDPI) [8]. Un score similaire est en cours d'évaluation chez les donneurs vivants : le *Living Kidney*

Donor Profile Index (LKDPI) [9]. Des initiatives ambitieuses sont en cours avec le programme européen BIOMARGIN, piloté par l'Inserm au sein de la Fédération hospitalo-universitaire SUPPORT, avec pour objectif la mise au point de méthodes non invasives pour prévenir et diagnostiquer les lésions de reins greffés, afin d'améliorer le traitement et la survie du greffon à long terme. L'approche visant à évaluer la qualité du greffon et à adapter les moyens de conservation, à appréhender le délai raisonnable à envisager entre le moment du prélèvement et celui de la greffe constitue certainement un objectif prioritaire. Il permettrait de rationaliser l'utilisation des organes et des moyens de conservation appropriés.

Les différentes modalités d'utilisation de la machine de perfusion et évaluation

En fonction du type de donneur, plusieurs protocoles de conservation peuvent être envisagés. En effet, l'histoire du donneur et la cause du décès sont à la base des mécanismes lésionnels qui peuvent contribuer au développement des lésions d'IR. Utilisant un modèle expérimental chez le grand mammifère, il a été établi que le niveau des lésions augmente entre les lésions d'ischémie chaude (clampage du pédicule rénal), la conservation hypothermique et l'association des 2 (10). De tels travaux permettent de proposer une classification corrélant le type de donneur et le niveau lésionnel attendu (figure 1). Les machines de perfusion reviennent en force avec les DCE et les DDAC. Elles représentent une alternative fortement recommandée pour la conservation des organes en dehors du contexte de donneurs vivants et de DS. Elles peuvent être intégrées



Dossier

à différents protocoles et en fonction de l'origine des organes (11). Il est possible d'utiliser dans le cas des DCE la perfusion hypothermique par machine. L'intérêt de ce type de conservation a récemment été démontré pour tous les types de donneurs, après mort cérébrale ou après décès à la suite d'un arrêt circulatoire (12). L'effet de la machine ne se résume pas à une réduction du taux de reprises retardées de la fonction du greffon et de non-reprises de la fonction primaire mais influence la survie du greffon (11). Les mécanismes d'action impliqués sont la perfusion de l'organe et son effet sur la cellule endothéliale, une meilleure préservation du parenchyme, mais également un effet protecteur sur la voie du monoxyde d'azote (NO). Il semble que cet effet bénéfique est d'autant plus important pour les reins les plus exposés aux lésions d'IR, comme ceux des DCE (11, 12). D'autres points relatifs à la durée de la conservation par les machines de perfusion restent à préciser. Est-il légitime de choisir des durées de perfusion de plusieurs heures, ou, au contraire, la machine peut-elle être utilisée quelques heures après une conservation statique ? Un autre objet de débat est l'utilisation de l'oxygène durant la conservation. Les récentes évolutions technologiques dans la conservation dynamique des greffons ont permis de voir se développer des machines capables d'oxygéner le perfusé en continu pendant la conservation de l'organe. C'est notamment le cas des machines *Kidney Assist* (*Organ Assist*, Pays-Bas) et *Waves* (IGL, France) pour le rein. Pour les autres types de machines, une adaptation d'un dispositif d'oxygénation (intégré à la machine ou externe à celle-ci) sur le circuit de perfusion est à faire. Des données expérimentales ont démontré l'intérêt de réoxygéner les organes durant la période de conservation (14, 15). L'oxygénation a permis d'améliorer de façon significative les performances d'un prototype de machine de perfusion dans un modèle de DDAC non contrôlé (classes I et II de Maastricht). Dans des cas de donneurs marginaux tels que les DDAC, 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 de façon à assurer la continuité de la perfusion semi-physiologique à la température de la région abdominale. C'est ce que signifie le terme de "circulation régionale normothermique" (CRN). Celle-ci 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 provenant de DDAC. En effet, la perfusion normothermique des greffons rénaux *in vivo* permet de limiter l'extension des lésions d'ischémie et de conditionner les

greffons pour leur conservation hypothermique ultérieure. Les premières études ont montré une réduction des cas de non-fonction primaire et de reprise retardée de fonction pour les greffons rénaux conditionnés par cette technique par rapport au rinçage à froid *in situ*. Un élément à prendre en compte dans ce contexte de perfusion normothermique ou sub-normothermique est le risque infectieux. Plusieurs séries d'études ont mis en évidence des cultures positives, même en ayant utilisé pour amorcer le circuit de la CRN des antibiotiques (16). Cette méthode est cependant un moyen très intéressant d'évaluer les organes, leur capacité de régénération et les conditions nécessaires au conditionnement. Il est possible de prolonger la conservation des organes en vue de leur transport vers le centre du receveur. Une des questions relatives à l'utilisation de la CRN concerne sa durée maximale. Enfin, une autre technique a été proposée : la perfusion normothermique. Elle permettrait d'éviter les effets systémiques des autres organes perfusés comme dans la situation de perfusion normothermique *ex vivo* des organes. La perfusion normothermique est en général mise en place après une période de conservation hypothermique. Elle est faite dans un milieu de perfusion contenant du sang dont les leucocytes ont été retirés. Cette méthode permet de contrôler la pression de perfusion et, donc, l'état hémodynamique et l'équilibre acidobasique. Les données préliminaires sont intéressantes, et cette méthode semble avoir un potentiel pour l'évaluation des organes (17). Des variantes du protocole d'utilisation ont été proposées, par exemple la réalisation de la perfusion normothermique avant une deuxième phase d'ischémie froide. Dans ce contexte, il est suggéré l'intérêt d'un conditionnement avant la deuxième phase de conservation. Il est possible d'envisager des protocoles associant les 2 méthodes, où la CRN serait suivie d'une étape de conservation en hypothermie et, une seconde étape consistant en une perfusion normothermique au centre du receveur permettant l'évaluation de l'organe.

Choix du type de conservation en fonction du type de donneur : une approche personnalisée

Plusieurs éléments concernant le donneur doivent être pris en compte. Son âge, tout d'abord, représente le paramètre le plus important du pronostic du greffon rénal à court et long terme. Un âge avancé, combiné à d'éventuels facteurs de comorbidité, notamment de comorbidité cardiovasculaire, peut compromettre le succès de la transplantation en rendant plus difficile la

réanimation du donneur en état de mort encéphalique, réduisant les chances de survie du greffon. L'influence de ce paramètre est particulièrement soulignée par la comparaison de la survie de ces greffons et de ceux issus de donneurs vivants et confirme la nécessité de prendre en compte les différents types de donneurs et d'adapter leur prise en charge. Plusieurs situations sont à envisager (figure 2).

Donneur vivant

Le donneur vivant est généralement jeune, en bonne santé et ne présente aucune comorbidité. Sa prise en charge repose essentiellement sur une anesthésie générale classique associant les hypnotiques (en particulier inhalés de type gaz halogénés, les analgésiques morphiniques et les curares. Durant cette anesthésie, la volémie sera maintenue optimale afin de favoriser la reprise de fonction du greffon. Il s'agit d'une chirurgie parfaitement organisée car planifiée qui s'appuie sur des bilans du donneur et du receveur particulièrement détaillés et s'effectue en dehors de toute situation d'urgence. La conservation des organes de ce type de donneur est tout de même soumise à une phase d'IR. Il est envisageable de conserver ces organes de façon statique, mais la nécessité de limiter les inconvénients de la conservation pourrait justifier l'utilisation de molécules neutralisant les lésions dont sont responsables les espèces radicalaires. Il faut ajouter que le LKDPI devrait permettre de parfaire le choix entre donneur vivant et donneur en mort encéphalique.

Donneur en mort encéphalique "à critères standard"

Dans ce cas, la prise en charge en réanimation devra 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 devra être prêtée à la fonction cardiaque, assez fréquemment altérée chez les sujets jeunes, notamment en cas de passage très rapide en état de mort encéphalique (18). Cette dysfonction, souvent biventriculaire, assimilable à une cardiopathie de stress, peut compromettre non seulement le prélèvement cardiaque, mais aussi l'ensemble des autres prélèvements. Le traitement repose essentiellement sur la diminution des catécholamines et l'administration de faibles doses d'hormones thyroïdiennes (19). La conservation des organes prélevés à partir de ce type de donneurs peut justifier une conservation par hypothermie statique ou l'emploi d'une machine de perfusion dans certaines situations particulières. Dans ce contexte, l'utilisation de molécules antioxydantes peut avoir un intérêt.

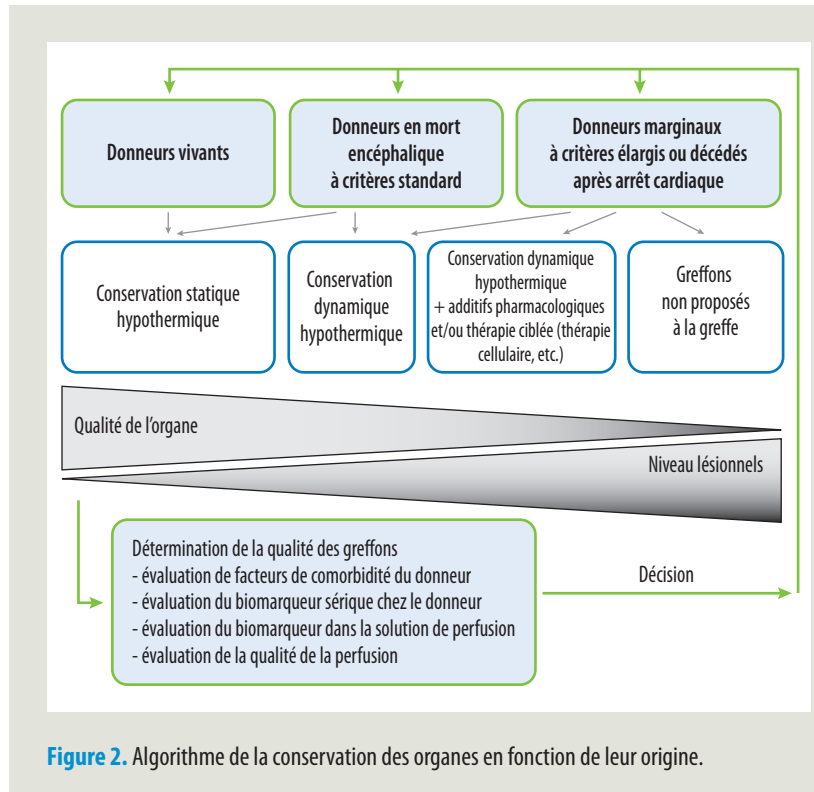


Figure 2. Algorithme de la conservation des organes en fonction de leur origine.

Donneurs en mort encéphalique "à critères élargis"

Dans ce cas, l'âge et la présence de facteurs de comorbidité, en particulier vasculaires, imposent une prise en charge particulière de la réanimation, qui assure un maintien optimal de l'état cardiocirculatoire, fixant des objectifs précis de volémie et des valeurs de pression artérielle moyenne supérieures à celles suffisantes chez les donneurs standard (entre 75 et 85 mmHg). Les doses de noradrénaline devront ainsi être limitées par l'administration d'hydrocortisone (20), et de faibles doses de dopamine (21) pourront être administrées dans l'objectif d'améliorer la reprise de la fonction primaire des greffons rénaux. Dans ce contexte, la conservation des organes provenant de ce type de donneurs doit comporter l'utilisation d'une machine de perfusion, et, en fonction du niveau de lésions potentiel, l'ajout d'additifs pharmacologiques ou de thérapies ciblées doit être envisagé.

Donneur décédé après arrêt circulatoire

La prise en charge de la préservation des organes est ici plus complexe, et des techniques de perfusion normothermique doivent être mises en œuvre. Elles peuvent être utilisées avec la perfusion hypothermique. Il est important de disposer de moyens d'évaluation de la qualité des organes afin d'adapter leur protocole de

Dossier

conservation et, surtout, de limiter la prise en charge des organes dont la qualité et la viabilité potentielle sont trop compromises pour justifier la mobilisation des ressources nécessaires, notamment le déplacement des équipes de prélèvement.

Moyens d'amélioration envisagés (figure 3)

Plusieurs évolutions importantes peuvent être mises en avant dans le domaine des technologies de la conservation d'organes. Pour ce qui est des solutions de conservation, pierre angulaire de la conservation, l'arrivée de nouveaux polymères, comme le polyéthylène glycol (PEG) en tant qu'agent colloïde, a constitué une avancée majeure. Parmi ces polymères, le PEG de 20 kDa est le plus étudié au niveau expérimental et dans des modèles différents (22). De tels polymères pourraient certainement trouver leur utilité au cours de la perfusion dynamique, mais également dans le cadre du conditionnement du donneur pendant la réanimation (solution de remplissage) ou, chez le receveur, au cours de la reperfusion. La conservation par perfusion est probablement avec la CRN, des périodes d'intérêt pour la prise en charge des organes et leur conditionnement. Pour ce qui est des approches médicamenteuses, plusieurs molécules innovantes sont en cours de développement. L'association resvératrol + cyclodextrine permet d'utiliser ces molécules dans des milieux aqueux, tels que les solutions de conservation. Les données préliminaires montrent que cette association est également efficace dans d'autres milieux. Le concept d'associer des produits chimiques entre eux modifiant les caractéristiques finales pourrait s'appliquer à d'autres molécules antioxydantes. Dans

le même registre, d'autres molécules améliorant les fonctions mitochondriales du point de vue métabolique (trimétazidine) ou au niveau de la chaîne respiratoire peuvent constituer des candidats intéressants et font l'objet de recherches en cours. L'hémoglobine de ver marin, qui a été étudiée par différentes équipes, a démontré son efficacité dans la protection des organes durant la conservation statique et la perfusion par machine (23). Les anticoagulants ont également été étudiés par notre équipe et ont montré une efficacité appréciable dans le contexte de la conservation. Il faut en effet souligner que la cellule endothéliale de l'organe greffé est la première en contact avec la circulation du receveur. Les modulateurs du métabolisme du HIF-1 α (*Hypoxia-Inducible Factor 1 α*) sont également des cibles intéressantes pouvant agir sur une voie métabolique de premier ordre dans le contexte de l'IR. Les étapes précédant et suivant le conditionnement sont également une piste intéressante qui devrait permettre d'établir de nouveaux protocoles en clinique. Il reste cependant à clarifier le mécanisme d'action à l'œuvre. Dans le même registre, les effets à distance (autres organes) du conditionnement sont certainement à envisager et des études sont à mener pour valider ce concept. Une approche innovante est l'emploi de gaz dont les propriétés peuvent être utiles dans le cadre de la conservation. Plusieurs candidats ont un potentiel évident. En premier lieu, l'évaluation de l'oxygène en clinique est en cours dans le cadre du consortium européen pour la conservation des organes (*Consortium for Organ Preservation in Europe [COPE]*) financé par le septième programme-cadre de financement de la recherche et du développement technologique (*grant agreement 305934*). L'hydrogène sulfuré (H₂S) a lui aussi été utilisé dans le cadre de la conservation rénale, ajouté à la solution de l'université du Wisconsin. Les résultats ont montré une amélioration de la qualité de la conservation (24). D'autres candidats ont été étudiés, dont des gaz nobles, comme l'argon et le xénon, dans le contexte de la conservation des organes (25). Le mécanisme d'action reste à préciser ; il pourrait impliquer la mise en jeu des voies de la mort cellulaire. D'autres pistes envisagées impliquent la thérapie cellulaire. Parmi les cellules candidates, les cellules du liquide amniocyttaire, les progéniteurs endothéliaux ou les cellules mésenchymateuses, dérivées du tissu adipeux, font l'objet d'études (26). Cette approche thérapeutique, en plus de permettre de réparer les tissus lésés, peut avoir un intérêt pour la réponse immunitaire. Une autre voie consiste à réduire l'expression de certains gènes correspondant à des protéines nuisant à la survie de l'organe. Les premiers candidats qui pourraient être ciblés sont les mécanismes immunologiques et les voies de la

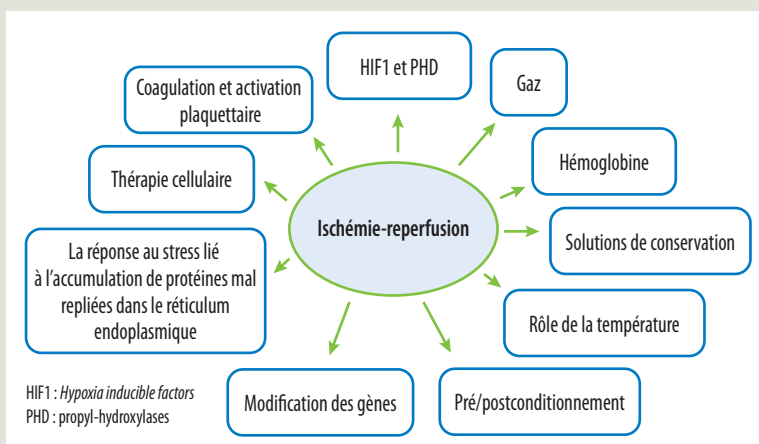


Figure 3. Différentes possibilités thérapeutiques en fonction des cibles.

coagulation. Dans le cadre d'une approche cognitive, la réponse au stress liée à l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique est une cible que nous étudions dans notre unité. Nous avons pu mettre en évidence des modifications structurales après 8 heures de conservation.

Perspectives

Une modélisation prédictive de la fonction du greffon intégrant les principaux facteurs de risque de dégradation fonctionnelle ou de perte du greffon (caractéristiques individuelles du donneur ou du receveur, facteurs liés à la procédure de greffe, facteurs immuns) permettrait d'aboutir à la personnalisation du traitement et du suivi des organes. À l'heure actuelle, il n'existe aucun protocole permettant d'évaluer avec exactitude l'état lésionnel de l'organe durant la prise en charge du donneur, durant la conservation et chez le receveur. Bien qu'un certain nombre de paramètres du donneur, notamment son âge et ses antécédents médicaux, permettent d'anticiper les difficultés qui peuvent survenir après la transplantation, la variabilité d'un organe à l'autre est trop importante pour garantir le niveau de fiabilité nécessaire au clinicien pour mettre au point la meilleure option thérapeutique possible. Il est donc essentiel de fournir aux transplantateurs de nouveaux outils diagnostiques visant à mesurer avec le plus de précision possible la qualité des organes ainsi que leur capacité de résistance aux stress de l'IR. Dans ce contexte, des outils comme la résonance magnétique nucléaire ont un intérêt (27). Nous avons validé cet outil au cours de la conservation rénale, et ces résultats ont été confirmés par d'autres équipes (27, 28) [figure 4]. Il est possible, avec ce type de technologie, de disposer d'un nombre important et pertinent de marqueurs accessibles dans différents fluides. L'absence de recommandations unanimes des centres transplantateurs concernant la prise en charge des greffons issus de DCE est souvent un frein à leur utilisation. On assiste également à une multiplication des types de machines et des propositions de protocoles qui rend peu lisibles la prise en charge des patients et l'établissement de protocoles. Il est important que des équipes universitaires et des industriels volontaires mettent en place des partenariats. Ces coopérations se doivent d'être rationalisées afin d'éviter de subir une pression concurrentielle, rarement constructive. La place des modèles précliniques est également cruciale. En effet, les situations rencontrées dans le contexte de l'IR en transplantation sont complexes, et cette complexité doit être prise en compte dans les

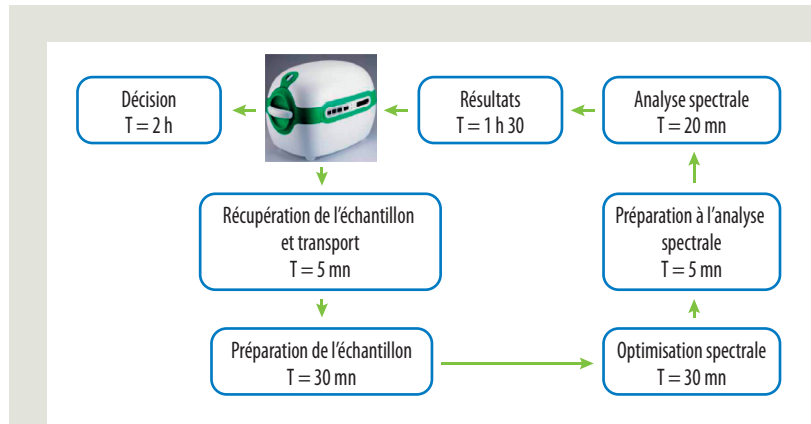


Figure 4. Parcours d'un échantillon et différentes étapes de la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire dans l'évaluation d'un organe conservé par machine de perfusion.

approches expérimentales. Peu de modèles autres que les situations in vivo permettent d'aborder ces études. La prise en charge du greffon au travers de données obtenues sur les combinaisons possibles entre la machine de perfusion, la CRN et la perfusion normothermique suggère que l'évolution doit se faire vers des unités de perfusion. Ce type de structure fonctionnelle se fera de façon naturelle vers le développement d'un laboratoire de perfusion, selon le principe des "organ hubs", couplant l'aspect diagnostique avec des approches thérapeutiques également à l'étude, afin d'augmenter le taux de réussite de la transplantation mais également de reconditionner des organes actuellement non transplantés car jugés de qualité trop faible.

Conclusion

Devant l'extension du nombre de DCE, l'évaluation des organes doit être une priorité afin d'éviter les greffons à risque, d'optimiser la prise en charge des donneurs et de réduire le nombre de patients sur les listes d'attente. L'évaluation de la qualité des greffons, notamment par l'analyse des solutions de perfusion de l'organe (analyse métabolomique, transcriptomique, etc.), nécessite la validation des marqueurs pronostiques de qualité des greffons fait l'objet de nombreux travaux en cours. Cependant, le marqueur idéal reste à découvrir, et c'est probablement un ensemble de biomarqueurs établi par un algorithme qui permettra d'affiner cette évaluation, associé à la détermination de caractéristiques discriminantes des donneurs. Cet arbre décisionnel, enrichi par les biomarqueurs en cours d'évaluation, devra être validé en clinique pour permettre la personnalisation de la prise en charge de chaque greffon.

Références bibliographiques

1. Southard JH, Belzer FO. Organ preservation. *Annu Rev Med* 1995;46:235-47.
2. Agence de la biomédecine. Depuis quand existent les greffes d'organes en France ? <http://www.dondorganes.fr/023-tout-savoir-sur-la-greffe>
3. www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/organes/01-prelevement/pdf/prelevement.pdf
4. Eurotransplant statistics library. <http://www.eurotransplant.org>
5. 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.
6. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311(6):579-86.
7. Mjaen G, Hallan S, Hartmann A et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86(1):162-7.
8. Tso PL. Access to renal transplantation for the elderly in the face of new allocation policy: a review of contempo-

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

T. Hauet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
T. Kerforne n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite page 161)

- rary perspectives on "older" issues. *Transplant Rev (Orlando)* 2014;28(1):6-14.
9. Massie A, Leanza J, Fahmy L et al. A risk index for living donor kidney transplantation. *Am J Transplant* 2016;16(7):2077-84.
10. Rossard L, Favreau F, Demars J et al. Evaluation of early regenerative processes in a preclinical pig model of acute kidney injury. *Curr Mol Med* 2012;12(4):502-5.
11. Brat A, Pol RA, Leuvenink HG. Novel preservation methods to increase the quality of older kidneys. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20(4):438-43.
12. Gill J, Dong J, Eng M, Landsberg D, Gill JS. Pulsatile perfusion reduces the risk of delayed graft function in deceased donor kidney transplants, irrespective of donor type and cold ischemic time. *Transplantation* 2014;97(6):668-74.
13. Chatauret N, Coudroy R, Delpech PO et al. Mechanistic analysis of nonoxygenated hypothermic machine perfusion's protection on warm ischemic kidney uncovers greater eNOS phosphorylation and vasodilation. *Am J Transplant* 2014;14(11):2500-14.
14. Hosgood SA, Nicholson HF, Nicholson ML. Oxygenated kidney preservation techniques. *Transplantation* 2012;93(5):455-9.
15. Thuillier R, Allain G, Celhay O 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(2):1174-81.
16. Butler AJ, Randle LV, Watson CJ. Normothermic regional perfusion for donation after circulatory death without prior heparinization. *Transplantation* 2014;97(12):1272-8.
17. Nicholson ML, Hosgood SA. Renal transplantation after ex vivo normothermic perfusion: the first clinical study. *Am J Transplant* 2013;13(5):1246-52.
18. 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(5):964-6.
19. 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(10):1119-27.
20. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care* 2014;18(4):R158.
21. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S et al. Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(10):1067-75.
22. Giraud S, Coudas R, Hauet T, Eugene M, Badet L. Polyethylene glycols and organ protection against I/R injury. *Prog Urol* 2014;24(Suppl. 1):S37-4.
23. Thuillier R, Dutheil D, Trieu MT et al. Supplementation with a new therapeutic oxygen carrier reduces chronic fibrosis and organ dysfunction in kidney static preservation. *Am J Transplant* 2011;11(9):1845-60.
24. Lobb I, Davison M, Carter D et al. Hydrogen sulfide treatment mitigates renal allograft ischemia-reperfusion injury during cold storage and improves early transplant kidney function and survival following allogeneic renal transplantation. *J Urol* 2015;194(6):1806-15.
25. Zhao H, Luo X, Zhou Z et al. Early treatment with xenon protects against the cold ischemia associated with chronic allograft nephropathy in rats. *Kidney Int* 2014;85(1):112-23.
26. Baulier E, Favreau F, Le Corf A 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(7):809-20.
27. Bon D, Billault C, Thuillier R et al. Analysis of perfusates during hypothermic machine perfusion by NMR spectroscopy: a potential tool for predicting kidney graft outcome. *Transplantation* 2014;97(8):810-6.
28. Guy AJ, Nath J, Cobbold M et al. Metabolomic analysis of perfusate during hypothermic machine perfusion of human cadaveric kidneys. *Transplantation* 2015;99(4):754-9.