



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

ANNEE : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Une prise en charge par oxygénothérapie hyperbare avant de  
devenir donneur d'organe par procédure Maastricht III influence-t-  
elle la reprise de fonction du greffon hépatique ?**

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2024 à 16 heures  
au Pôle Formation  
par **Juliette PHILIPON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Monsieur le Docteur Morgan CAPLAN**

**Monsieur le Docteur Nicolas DOGNON**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ**

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

ABM	Agence de la biomédecine
ACR	Arrêt cardio-respiratoire
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATP	Adénosine triphosphate
AVC	Accident ischémique cérébral
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CRN	Circulation régionale normothermique
DAG	Dysfonction aiguë du greffon
HTIC	Hypertension intracrânienne
IGSII	Index de gravité simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle
INR	Rapport normalisé international
MELD	Mayo End-Stage Liver Disease
NASH	Stéatose hépatique non alcoolique
OHB	Oxygénothérapie hyperbare
PAM	Pression artérielle moyenne
PNN	Polynucléaires neutrophiles
ROS	Radicaux libres oxygénés
TBARS	Acides thiobarbituriques
TC	Traumatisme crânien
TIPS	Shunt porto-systémique intra-hépatique
TP	Temps de prothrombine

## **TABLES DES MATIERES**

<b>Liste des abréviations</b>	<b>2</b>
<b>I. INTRODUCTION</b>	<b>5</b>
A. Procédure Maastricht III	5
B. Ischémie-reperfusion	6
C. Oxygénothérapie Hyperbare (OHB) et ischémie-reperfusion	10
D. OHB et conditionnement à la greffe	12
E. OHB et pendaison	12
F. L'hypothèse principale	14
<b>II. MATERIEL ET METHODES</b>	<b>14</b>
A. Caractéristique d'étude	14
B. Population de l'étude	14
C. Donneur	15
D. Centre hyperbare	15
E. Procédure Maastricht III	16
F. Greffe hépatique	21
G. Définitions	23
H. Recueil de données	24
I. Ethique	25
J. ObjectifS	26
K. Critère de jugement principal	26
L. Critères de jugement secondaires	26
M. Analyse statique	27
<b>III. RESULTATS</b>	<b>28</b>
A. Donneurs	29
1. Caractéristiques démographiques des donneurs	29
2. Comparaison entre les groupes OHB- et OHB + chez les donneurs	30
B. Receveurs	34
1. Caractéristiques démographiques des receveurs	34
2. Comparaison entre les groupes OHB- et OHB + chez les receveurs	35

<b>IV. DISCUSSION</b>	<b>39</b>
A. Population	39
B. Dysfonction hépatique	39
C. Mortalité - Complications	41
D. MEAF score	43
E. Limites	44
F. Points forts	44
G. Propositions	45
<b>V. CONCLUSION</b>	<b>45</b>
<b>Listes des figures et tableaux</b>	<b>46</b>

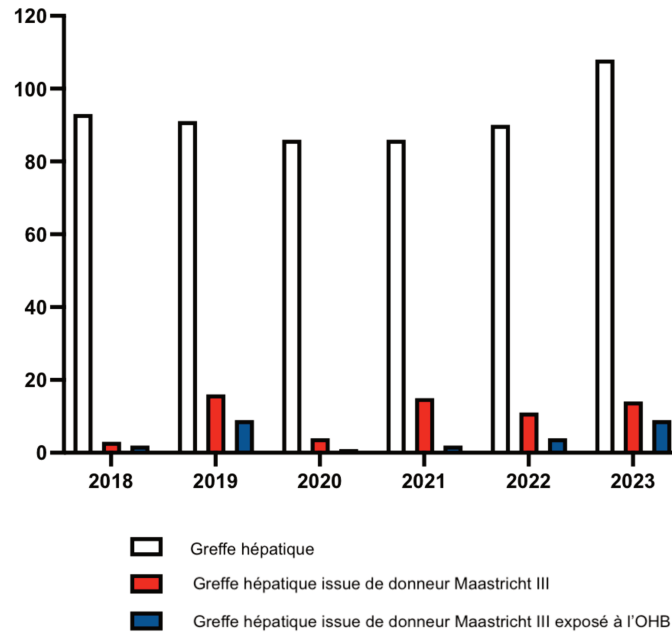
## **I. INTRODUCTION**

### **A. PROCEDURE MAASTRICHT III**

La transplantation hépatique est largement reconnue comme le traitement définitif des maladies hépatiques en phase terminale. Dans le contexte de pénurie de greffon, le deuxième Plan greffe (2012 - 2016) permet d'améliorer l'accès aux greffons, notamment en permettant le prélèvement d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire. En 2014, une nouvelle catégorie de donneurs d'organes a donc été autorisée en France : il s'agit des donneurs décédés répondant à la catégorie III de la classification de Maastricht. Cette nouvelle catégorie de donneurs a été rendue possible par la Loi Léonetti de 2005 qui encadre l'arrêt des traitements, notamment chez les patients en réanimation en situation d'obstination déraisonnable<sup>1</sup>. L'Agence de biomédecine (ABM) présente en octobre 2014 un protocole national qui définit les conditions éthiques et techniques pour cette catégorie. À Lille, les prélèvements sur ces patients ont été autorisés en 2017.

En 2023, 1342 greffes hépatiques ont pu être réalisées en France, avec une augmentation de 3,8% par rapport à 2022 dont 183 greffes issues de donneurs décédés de la catégorie Maastricht III. L'activité dans cette catégorie de greffe a connu une hausse de 13,7% en un an.

À Lille, entre 85 et 95 greffes hépatiques sont réalisées chaque année avec un pic de 108 greffes hépatiques en 2023 dont 21 proviennent de donneurs de la catégorie Maastricht III (Figure 1).

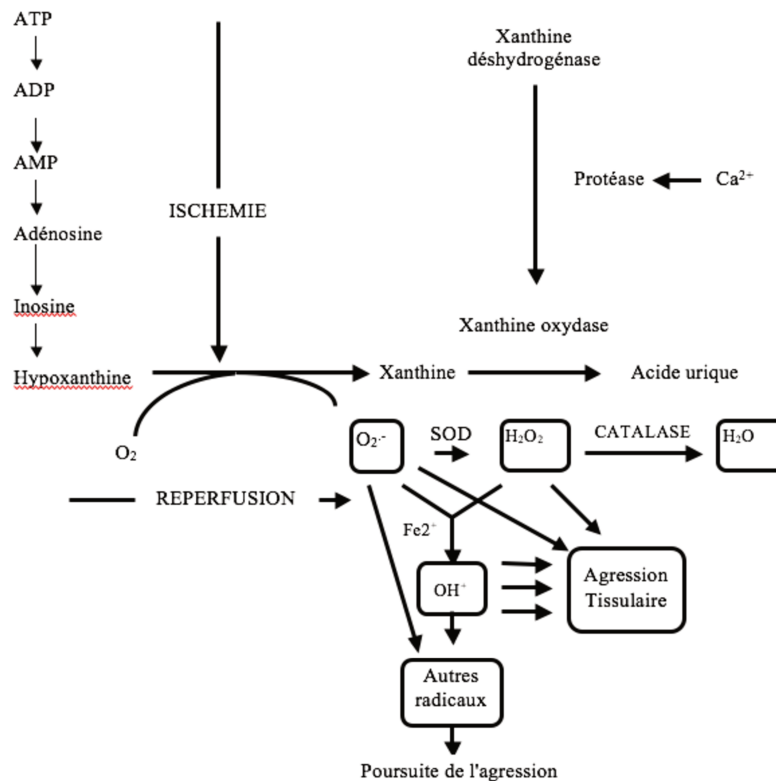


**Figure 1. Activité de la greffe hépatique au CHU de Lille entre 2018 et 2023**

## B. ISCHEMIE-REPERFUSION

L'ischémie est un défaut de débit sanguin dans un tissu entraînant une hypoxie, c'est-à-dire une inadéquation entre les besoins et les apports d'oxygène et de substrats énergétiques. Cette baisse du flux vasculaire provoque une altération du métabolisme cellulaire énergétique. Ainsi, lors de l'ischémie, puisque la production d'ATP par la phosphorylation oxydative devient insuffisante, le mécanisme de la glycolyse anaérobie prend le relais. Lorsque l'hypoxie se prolonge, l'acidose intracellulaire inactive la glycolyse anaérobie, déclenchant une cascade d'événements : une dérégulation de l'homéostasie calcique et une augmentation du calcium intracellulaire, qui active des protéases, provoquant la conversion de la xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase. Pendant la phase de reperfusion, cette enzyme catalyse la réduction de l'oxygène pour transformer l'hypoxanthine (métabolite de l'ATP et donc présente en grande quantité à la fin de la phase d'ischémie) en xanthine, entraînant la formation de radicaux libres oxygénés (ROS) (Figure 2).

Les ROS sont également produits par les polynucléaires neutrophiles (PNN), qui sont activés dans ce contexte. Sur leur membrane, l'enzyme NADPH-oxydase (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) catalyse la réduction de l'oxygène, et entraînant ainsi la production de ROS <sup>3,4</sup>.



**Figure 2. Schéma de la production des radicaux libres dans l'ischémie-reperfusion**

*Traité de médecine hyperbare, de Daniel Mathieu et Francis Wattel, 2002*

L'ischémie-reperfusion engendre donc une surproduction de ROS ayant plusieurs répercussions. Pour commencer, cet excès de ROS provoque un stress oxydatif. Par la peroxydation lipidique de membranes, les ROS induisent la formation d'œdème et l'apoptose de nombreuses cellules. Les ROS participent également au recrutement des cellules immunitaires via la production de cytokines et l'expression des sélectines et intégrines. Une réponse immunitaire innée se déclenche ainsi dans les premiers jours, suivie d'une réponse immunitaire chronique qui peut conduire à la fibrose, facilitée par les ROS qui neutralisent l'effet protecteur des antiprotéases.

Les globules blancs jouent également un rôle majeur dans les dommages créés par l'ischémie-reperfusion. Lors de l'ischémie, la vasoconstriction entraîne la séquestration des PNN recrutés par la réaction inflammatoire induite. Lors de la reperfusion, les PNN séquestrés et l'agrégation plaquettaire dans l'endothélium sont à l'origine de micro-thromboses intra-vasculaires. Par ailleurs, les PNN adhèrent aux cellules endothéliales, altérant ainsi la perméabilité vasculaire à l'origine d'œdème interstitiel. Les enzymes protéolytiques relâchées par les PNN provoquent une agression cellulaire pouvant générer des nécroses irréversibles.

Combiné à la vasoconstriction, aux microthromboses, à l'inflammation et à l'œdème, le phénomène de « no-reflow » est observé. Ce phénomène correspond à l'absence de la restauration complète de la perfusion sanguine dans la zone initialement ischémiée. L'ischémie secondaire provoquée par cette reperfusion aggrave donc les lésions initiales. La reperfusion, bien qu'indispensable, entraîne donc des lésions au même titre que l'ischémie.

Le phénomène d'ischémie reperfusion est inévitable pendant les transplantations. Lors de la greffe hépatique, le foie du donneur est soumis à une période d'ischémie au moment de son prélèvement et de son transport, suivie par une phase de reperfusion lors de sa réimplantation chez le receveur. La durée d'ischémie est variable et se partage en 2 parties. L'ischémie chaude est le temps entre une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 45 mmHg et le début de la Circulation Régionale Normothermique (CRN) c'est-à-dire la période en arrêt circulatoire et en normothermie. Cette interruption de perfusion sans hypothermie entraîne des dommages souvent irréversibles au-delà de 30 minutes.



L'ischémie froide correspond au délai entre le clampage de l'artère hépatique et le déclampage de cette dernière une fois les anastomoses réalisées. Durant cette période, le greffon est maintenu en hypothermie dans un conteneur isotherme. Le délai tolérable de cette ischémie froide pour la greffe hépatique est de 8 heures.

L'ischémie reperfusion est un phénomène crucial dans le contexte des greffes hépatiques, affectant significativement le greffon hépatique et ainsi le devenir post-opératoire du patient. Elle affecte différents types cellulaires du foie entraînant diverses complications :

- La dysfonction hépatocytaire gêne la reprise de la fonction hépatocellulaire.
- La dysfonction des cellules endothéliales provoque des micro-thromboses vasculaires.
- Enfin, la dysfonction des cholangiocytes peut entraîner des sténoses biliaires non anastomotiques.

En transplantation hépatique, l'ischémie-reperfusion serait liée à un dysfonctionnement précoce du greffon, augmentant le risque de retransplantation et impactant la survie à long terme du greffon chez le receveur <sup>5 6</sup>.

Pour améliorer les résultats des greffes hépatiques, les chirurgiens et les chercheurs se concentrent sur des stratégies visant à minimiser les effets néfastes de l'ischémie-reperfusion.

## **C.OXYGENOTHERAPIE HYPERBARE (OHB) ET ISCHEMIE-REPERFUSION**

L'OHB est une thérapeutique consistant à administrer de l'oxygène par voie respiratoire à une pression supérieure à la pression atmosphérique. L'OHB a de nombreux effets physiologiques dont une action reconnue sur l'ischémie reperfusion : c'est « le paradoxe de l'oxygène ».

Les substances réactives de l'acide thiobarbiturique (TBARS) sont des produits de la peroxydation lipidique causés par les ROS, et servent donc d'indicateurs du stress oxydatif. L'administration d'OHB réduit la concentration de TBARS <sup>7</sup>.

L'OHB stimule également la production de glutathion, un antioxydant. Le glutathion joue un rôle dans la neutralisation des ROS et permet de maintenir un environnement cellulaire réducteur, inhibant le passage xanthine déshydrogénase en xanthine oxydase. Il a été prouvé que la concentration de glutathion diminue dans divers tissus après un traitement par OHB lors de situations de stress oxydatif <sup>8</sup>.

L'OHB influence aussi positivement la régulation de l'HO-1 dans plusieurs études menées sur des modèles murins <sup>9-11</sup>. L'HO-1 est important dans le maintien de l'homéostasie cellulaire face à des stress tels que l'ischémie-reperfusion. En outre, l'OHB réduit les cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ . Il augmente également l'activité de certaines enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD) réduisant ainsi la formation de ROS et le stress oxydant <sup>12</sup>. Ces effets contribuent à diminuer l'apoptose.

L'OHB diminue l'expression et la polarisation des intégrines, notamment CD11 et CD18, ainsi que celle de l'ICAM-1 (molécule d'adhésion intercellulaire). Cette réduction de l'expression de certaines molécules d'adhésion limite l'interaction entre l'endothélium et les neutrophiles, un mécanisme reconnu pour son effet protecteur sur l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) <sup>13,14</sup>. Des études sur des modèles animaux de transplantation rénale ont également montré qu'en inhibant les voies du complément et l'expression des molécules d'adhésion, l'OHB exerce un effet protecteur sur la fonction rénale <sup>15</sup>.

L'OHB active l'eNOS (endothelial nitric oxide synthase) et inhibe l'iNOS (Inducible nitric oxide synthase). En régulant ces enzymes, l'OHB joue un rôle protecteur : l'eNOS favorise la vasodilatation artérielle, tandis que l'iNOS, en augmentant la production d'oxyde nitrique, provoque des dommages aux tissus en augmentant la perméabilité vasculaire <sup>16,17</sup>.

L'OHB, par ses multiples effets se révèle être une approche thérapeutique prometteuse pour atténuer les dommages liés à l'ischémie-reperfusion et protéger les tissus, en particulier dans des contextes tels que la transplantation d'organes.

## **D.OHB ET CONDITIONNEMENT A LA GREFFE**

Face aux nombreuses données mettant en évidence les bénéfices de l'OHB sur l'ischémie-reperfusion, plusieurs études sur des modèles animaux ont été menées pour montrer son effet protecteur sur la fonction hépatique. Des recherches ont démontré que l'OHB protège efficacement le foie contre les dommages causés par l'ischémie-reperfusion<sup>18-20</sup>. L'OHB peut être administré en préconditionnement ou en postconditionnement, c'est-à-dire avant ou après la transplantation.

À ce jour, aucune donnée clinique définitive n'est disponible concernant l'impact de l'OHB sur la récupération des greffons chez l'humain.

## **E.OHB ET PENDAISON**

La pendaison est un mode de suicide fréquent responsable d'un nombre important de décès. Deux tiers des patients qui effectuent une tentative de suicide par pendaison décèdent sur place, le tiers restant étant amené à l'hôpital. Parmi ceux-ci, certains ont été trouvés en arrêt cardio-respiratoire (ACR) sur le site de la pendaison avec un pronostic vital ou neurologique catastrophique.

Bien qu'il n'existe pas d'études randomisées contrôlées, l'OHB est une indication de type optionnel, recommandée par le Comité Européen pour la Médecine Hyperbare pour les patients présentant une encéphalopathie post-anoxique à la suite d'une tentative de suicide par pendaison devant les données fondamentales, cliniques et sur opinions d'experts<sup>21</sup>. Les preuves en faveur du traitement par l'OHB sont essentiellement tirées de travaux fondamentaux.

L'utilisation de l'OHB dans le traitement initial de l'encéphalopathie post-anoxique est basée sur l'augmentation significative des pressions d'oxygène dans le sang, les tissus et les cellules. L'OHB diminue la dette énergétique, restaure le métabolisme du glucose grâce au métabolisme oxydatif, supprimant ainsi la production de lactate dans le cerveau<sup>22</sup>. Ceci permet une récupération neurologique plus rapide et une réduction des lésions neuronales ischémiques. L'apparition de l'œdème cérébral survient de manière précoce en cas de pendaison, entraînant une hypertension intracrânienne aiguë. De nombreuses études ont montré que l'OHB avait un effet anti-œdémateux en réduisant la pression intracrânienne grâce à la vasoconstriction hyperoxique induite sans compromettre la délivrance d'oxygène aux tissus cérébraux<sup>23</sup>. L'OHB favorise l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique, réduisant ainsi le débit d'exsudation plasmatique ce qui contribue à diminuer l'œdème vasogénique, un facteur critique chez les cérébrolésés<sup>24</sup>.

Au niveau de la microcirculation, l'OHB favorise la déformabilité des globules rouges ce qui facilite leur passage à travers les capillaires et améliore la perfusion tissulaire. Ces effets positifs sur les qualités rhéologiques du sang sont particulièrement importants dans le contexte de l'ischémie cérébrale, où une meilleure circulation sanguine locale peut contribuer à réduire les dommages tissulaires.

Si l'encéphalopathie post-anoxique entraîne des séquelles cérébrales sévères et irréversibles, une décision d'arrêt des thérapeutiques peut donc être prise après l'analyse clinique et paraclinique chez ces patients. Après cette décision, ils deviennent donc potentiellement des donneurs dans la catégorie Maastricht III. Ce qui explique qu'à Lille, certains donneurs dans la catégorie Maastricht III ont bénéficié d'OHB (les patients après une tentative de pendaison) et d'autres non.

## **F. L'HYPOTHESE PRINCIPALE**

L'OHB influe sur les lésions d'ischémie-reperfusion des greffons soit en post-conditionnement (après l'ACR suite à la pendaison), et/ou en pré-conditionnement (en prévention de l'ischémie-reperfusion de la greffe hépatique) et pourrait diminuer la dysfonction précoce du greffon.

Le but de cette étude était donc d'évaluer l'impact de l'OHB administré à un donneur d'organe avant la procédure Maastricht III sur la récupération de fonction hépatique du receveur et sur la survie du greffon.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

### **A. CARACTERISTIQUE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique de type exposée-non exposée.

### **B. POPULATION DE L'ETUDE**

De mai 2018 à novembre 2023, l'ensemble des donneurs et receveurs prélevés et transplantés au CHU de Lille après la procédure Maastricht III ont été inclus.

La population étudiée regroupe les donneurs et receveurs du même greffon hépatique prélevés et transplantés au CHU de Lille via le protocole Maastricht III.

Les patients inclus ont 18 ans ou plus, ils ont bénéficié d'une transplantation hépatique issue de donneur Maastricht III.

Sont exclus les patients mineurs, que ce soit des donneurs ou des receveurs, les échecs de procédure chirurgicale et les donneurs pour qui le receveur était greffé dans une autre ville que Lille.

### **C.DONNEUR**

Les greffons hépatiques sont tous issus de prélèvement de catégorie Maastricht III c'est-à-dire de donneurs décédés à la suite d'une décision d'arrêt des traitements.

Les donneurs sont répartis en 2 groupes :

- Les donneurs exposés à au moins une séance d'oxygénothérapie hyperbare.
- Les donneurs non exposés à des séances d'oxygénothérapie hyperbare.

### **D.CENTRE HYPERBARE**

L'unité E du pôle de médecine intensive et réanimation du CHU de Lille possède la spécificité de travailler conjointement avec le centre hyperbare. L'ensemble du personnel médical et paramédical est formé et qualifié aux techniques d'hyperbarie.

Le centre hyperbare de Lille est composé de 3 chambres thérapeutiques multiplaces de type «Quadro» i.e. parallélépipédiques de la marque HAUX®. Chacune des chambres principales est accompagnée de son SAS réglementaire divisant ainsi le caisson en 6 compartiments indépendants. L'ensemble hyperbare du CHU de Lille dispose également de sa propre capacité de compression. La chambre thérapeutique Amphitrite est principalement dédiée à la prise en charge des patients de réanimation avec une pression maximum de service de 4,63 ATA, un volume de 44 000 Litres et un poids de 51,8 tonnes. Cette chambre peut accueillir 3 personnes alitées et l'infirmier

hyperbare en charge du patient. Pour permettre une bonne prise en charge du patient, cette chambre hyperbare est équipée d'un monitoring médical complet (fréquence cardiaque, pression artérielle invasive ou non, pression transcutanée en O<sub>2</sub> et en CO<sub>2</sub>) ainsi que de 6 seringues auto-pulsées par patient. Elle dispose également de 3 respirateurs hyperbares (3 Servo-i® de la société Maquet).

La table thérapeutique la plus couramment utilisée au centre hyperbare est une table de 90 minutes à 2,5 ATA après 15 minutes de compression à 1m/min et avant une décompression de 15 min à 1m/min.

Les contre-indications de l'OHB sont systématiquement recherchées avant la première séance d'OHB par un examen clinique, une radiographie pulmonaire, un électrocardiogramme, une otoscopie et un recueil des antécédents du patient.

Le protocole du CHU de Lille concernant les patients souffrant d'encéphalopathies post-anoxiques sur pendaison avec arrêt cardio-respiratoire (ACR) consiste à réaliser 5 séances d'OHB. L'indication provient des recommandations de la 10<sup>ème</sup> conférence de consensus européenne de médecine hyperbare <sup>21</sup>.

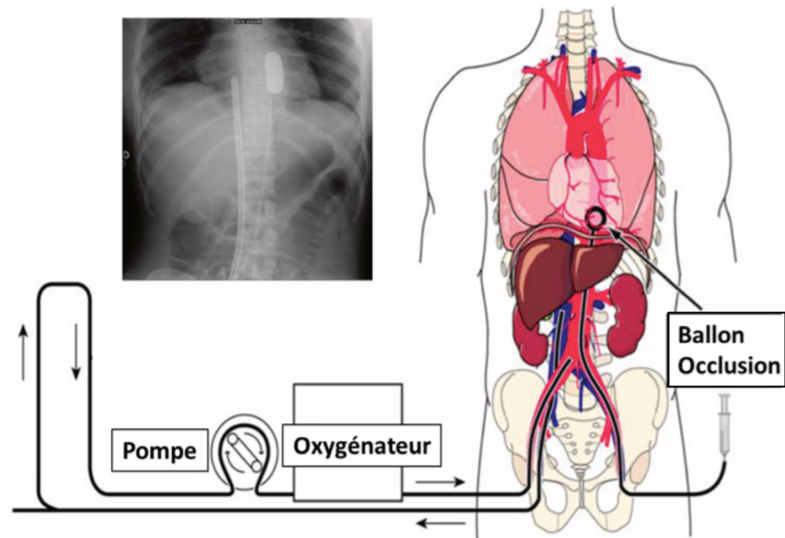
### **E. PROCEDURE MAASTRICHT III**

Les foies greffés proviennent majoritairement de donneurs décédés dont la plupart le sont après un diagnostic de mort encéphalique. D'autres donneurs sont prélevés après un arrêt circulatoire contrôlé. Le prélèvement d'organes de type Maastricht III concerne des donneurs ayant subi un arrêt circulatoire suite à une décision d'arrêt des thérapeutiques.



La décision d'arrêt des thérapeutiques est prise suite à une décision collégiale, après avis d'un médecin extérieur, dans le cas d'une pathologie grave dépendante de techniques de suppléances vitales en situation d'obstination déraisonnable. Une fois la décision prise, des infirmières de la coordination hospitalière analysent le dossier (bilan complémentaire) afin d'évaluer si un prélèvement multi-organe (PMO) est envisageable et réalisent une demande à l'ABM. Après la validation du dossier par l'AMB, un dossier Cristal est créé et la famille interrogée concernant une non opposition au prélèvement d'organe évoquée auparavant par le patient.

Après le recueil de la non-opposition, la procédure peut être alors mise en place. Elle se déroule en plusieurs étapes. Pour commencer, des désilets fémoraux sont posés, le matin de l'application de l'arrêt thérapeutique, pour faciliter la canulation. Un arrêt des traitements des suppléances vitales est ensuite entrepris avec extubation terminale. Lorsque le patient est en arrêt circulatoire, la phase de « No touch » débute. Après ces 5 minutes de No touch, le décès est prononcé et le registre national des refus est ainsi interrogé. La recherche de non-opposition sur le registre national des refus réalisée, l'étape de la pose de la circulation régionale normothermique (CRN) débute. Les canules artérielles et veineuses sont mises par voie trans-cutanée. La canule veineuse est montée jusqu'en veine cave inférieure. La canule artérielle est montée jusqu'à la bifurcation iliaque. Un ballonnet intra-aortique, appelé couramment sonde de Fogarty, est introduit par la canule posée dans l'artère fémorale. Il doit occlure la circulation intra-aortique au niveau sus-diaphragmatique pour empêcher la reperfusion du cœur et du cerveau. Les canules et la sonde de Fogarty en place, la CRN est mise en route. La sonde de Fogarty est immédiatement contrôlée par une radiographie (Figure 3).



**Figure 3. Circulation Régionale Normothermique : Principe et contrôle radiographique**

*Congres SFAR, Dr Didier Dorez*

La CRN doit fonctionner minimum 1 heure avant le transfert au bloc opératoire, sauf dans le cas d'un prélèvement pulmonaire, et son bon fonctionnement est surveillé en permanence. La viabilité du greffon hépatique est évaluée pendant la CRN par la surveillance de la cinétique des transaminases. Une cinétique stable ou décroissante, avec des valeurs inférieures à 4 fois la normale sur au moins 3 prélèvements, est nécessaire pour permettre la transplantation.

Le donneur est ensuite transféré au bloc opératoire pour le prélèvement. Une fois la laparotomie effectuée, une biopsie hépatique est réalisée pour rechercher une éventuelle stéatose ou fibrose. Le foie est alors prélevé.

Le prélèvement hépatique peut être envisagé si plusieurs délais sont respectés (Figure 4) :

- La phase agonique (intervalle de temps entre l'arrêt thérapeutique et le début du « No touch ») doit être inférieure à 180 minutes.
- L'ischémie chaude fonctionnelle du foie (intervalle de temps entre une PAM < 45 mmHg et le démarrage de la CRN) doit être inférieure ou égale à 45 minutes.
- La phase d'arrêt circulatoire (l'intervalle de temps entre arrêt circulatoire du donneur et démarrage de la CRN donc le No flow) doit être inférieure ou égale à 30 minutes.

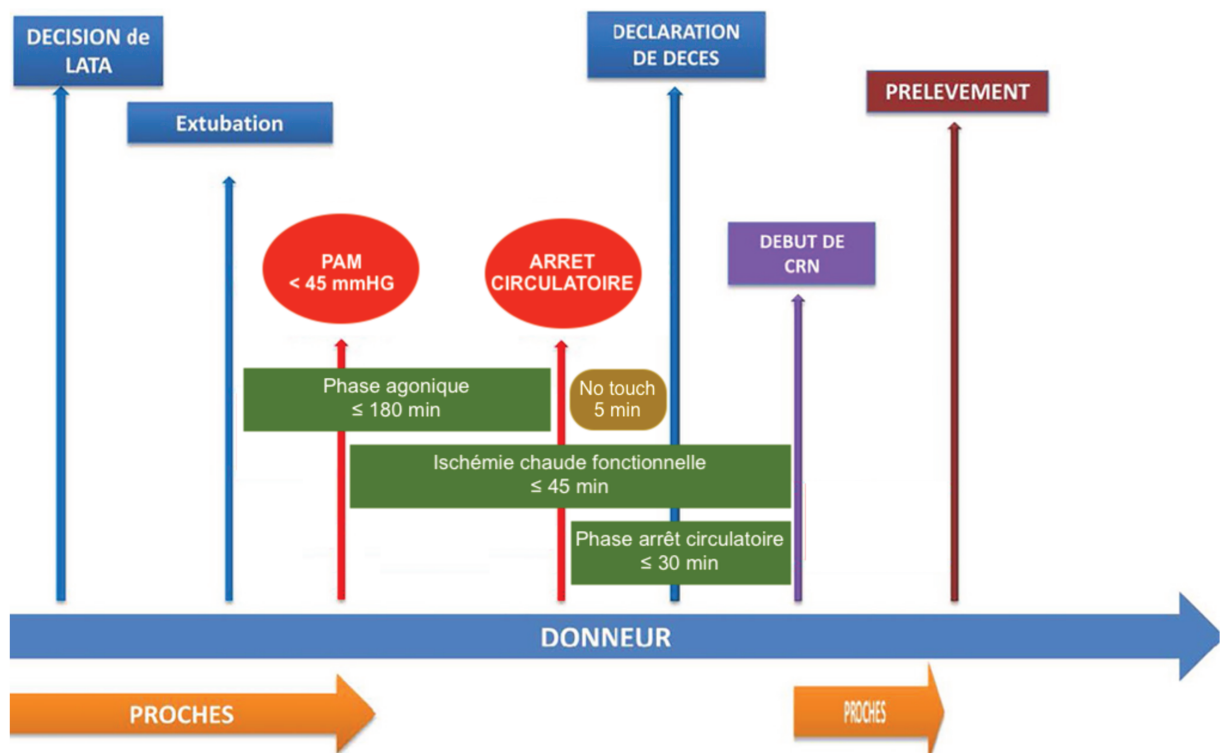


Figure 4. Déroulement d'une procédure Maastricht III

Les contre-indications habituelles aux dons d'organes dans le cadre d'une procédure de prélèvement sur donneurs de la catégorie III de Maastricht sont :

- L'absence d'identité
- L'état septique non contrôlé
- L'absence de diagnostic sur la pathologie initiale
- La défaillance multi viscérale
- Un cancer
- Une sérologie positive (VIH, HTLV, VHC)
- Une tuberculose active
- La rage, les encéphalites virales
- Une suspicion de maladie de Creutzfeld Jacob
- Un âge supérieur ou égal à 71 ans : Critère spécifique au Maastricht III
- Une pathologie dont l'évolution vers la mort encéphalique est prévisible : Critère spécifique au Maastricht III.

Les critères des receveurs éligibles à la transplantation par la procédure Maastricht III sont :

- Âge  $\leq$  65 ans
- MELD  $<$  25
- Score alpha-fœtoprotéine  $\leq$  2 pour les patients avec un carcinome hépatocellulaire
- Pas de comorbidité cardiorespiratoire
- Absence de difficulté chirurgicale prévisible
- Accord du patient

## F. GREFFE HEPATIQUE

Les principales indications à une transplantation hépatique sont une cirrhose avec un score Child-Pugh C, le carcinome hépatocellulaire en fonction du nombre et de la taille des tumeurs, une hépatite fulminante et les maladies congénitales des voies biliaires.

Au CHU de Lille, la prise en charge du receveur du greffon hépatique est protocolisée. Plusieurs mesures sont mises en place afin de pallier à tout problème éventuel.

La prévention du risque hémorragique consiste à l'administration d'acide tranexamique 1 gramme à l'incision puis à la mise en route d'une seringue auto-pulsée de 1 gramme sur 8 heures. Il est administré du fibrinogène à 25-50 mg/kg si la concentration sanguine est inférieure à 2 g/L. A noter que malgré une anomalie des troubles de la coagulation sur le bilan sanguin, aucun plasma frais congelé n'est administré devant les propriétés pro-coagulantes et le risque d'hypertension portale.

Pour prévenir les complications liées à l'ischémie-reperfusion, plusieurs mesures sont mises en place lors du déclampage. Devant le risque d'acidose, une administration systématique de bicarbonate à 8,4‰ (1 mL/kg) est effectuée. Pour prévenir l'hyperkaliémie et en cas de trouble du rythme, 2 g de gluconate de calcium sont réalisés. Une injection de 3 g de sulfate de magnésium et de 3 g de vitamine C est également réalisée. Un remplissage est effectué via un blood-pump, et l'utilisation du cell-saver est recommandée chaque fois que possible.

Le protocole d'induction des immunosuppresseurs utilisé dépend de l'état du patient : Des corticoïdes, du tacrolimus et du mycophénolate mofétilé sont administrés dans le cas du protocole standard. Pour les patients à haut risque infectieux, la cible du taux résiduel du tacrolimus est plus basse. Pour les patients à risque immunologique (hépatopathie auto-immune), le Basiliximab est administré également. Pour les patients à risque d'insuffisance rénale, le traitement consiste à l'administration de Basiliximab, Mycophénolatemofétilé et d'une corticothérapie initialement. Le tacrolimus est débuté 3 jours après le bloc opératoire.

L'intervention chirurgicale se déroule en plusieurs étapes. Dans un premier temps, une hépatectomie est réalisée. Le receveur entre donc dans une phase d'anhépatie. Une anastomose porto-cave temporaire peut être réalisée selon l'aspect du tube digestif. Dans un second temps, le foie du donneur est greffé. Les 2 anastomoses majeures sont suturées : l'anastomose cavo-cave et l'anastomose porte. Le déclampage commence par la veine cave, afin de vérifier l'étanchéité du surjet, et se poursuit avec celui de la veine porte. Après la reperfusion du greffon, débute la phase de néohépatie. Des reconstructions artérielles et biliaires sont aussi réalisées. Une ablation de la vésicule biliaire du greffon est systématique.

En post-opératoire, le patient est surveillé dans une unité de surveillance intensive post opératoire et les paramètres biologiques sont régulièrement monitorés. Une attention particulière est portée sur le risque de thrombose vasculaire. En cas d'anomalie du bilan hépatique, un angioscanner est souvent réalisé.

## G. DEFINITIONS

Le score de MELD (Mayo end Stage Liver disease) permet d'évaluer la gravité d'un patient atteint d'une maladie hépatique. Il est couramment utilisé pour évaluer l'urgence d'une transplantation. Il varie de 0 à 40. Plus les valeurs sont élevées, plus l'état est grave. Il permet de prédire la survie à court terme chez les patients atteints d'une cirrhose, ou d'une insuffisance hépatocellulaire aigüe. Il se base sur les valeurs de la bilirubine, l'INR (Rapport normalisé international) et la créatinine.

Le score de MELD est calculé à partir de la formule suivante :

$$3,78 \times \ln(\text{bilirubine [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,57 \times \ln(\text{créatinine [mg/dl]}) + 6,43.$$

La classification de Child-Turcotte-Pugh, appelée aussi le score de Child-Pugh permet de classer la sévérité d'une cirrhose ou d'une hépatopathie chronique selon 3 niveaux : A, B ou C. Il se base sur cinq paramètres : la bilirubine, l'encéphalopathie hépatique, le temps de prothrombine, l'albumine et l'ascite. Il permet de prédire la survie des patients à 1 ou 2 ans.

La dysfonction aigüe du greffon (DAG) correspond à un trouble de la reprise des fonctions hépatiques (la fonction cellulaire, la coagulation et le débit biliaire) dans un délai post greffe variable selon les études. Il peut aller de 2 à 7 jours après la greffe hépatique. Dans la littérature, plusieurs définitions sont retrouvées. La définition la plus utilisée est celle proposée par Olthoff. D'après Olthoff et al<sup>25</sup>, le dysfonctionnement précoce du greffon est défini par au moins un de ces critères en post-opératoire : bilirubine  $\geq 10$  mg/dL le 7<sup>ème</sup> jour, INR  $\geq 1,6$  le 7<sup>ème</sup> jour, ASAT ou ALAT  $> 2000$  UI/L les 7 premiers jours.

## H.RECUEIL DE DONNEES

Les données sont recueillies de façon rétrospective grâce à l'étude des dossiers dans le logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, logiciel utilisé par le pôle de médecine intensive et réanimation) Sillage (logiciel du CHU de Lille), Cristal (application d'internet au service du prélèvement et de la greffe d'organe) et des dossiers papiers de l'unité de soins intensifs de cardiologie.

Deux bases de données séparées ont été réalisées. Un fichier pour les donneurs et un autre pour les receveurs. Dans chaque fichier, l'anonymat était respecté. Un appariement des donneurs et des receveurs était effectué dans un second temps grâce à la date de décès du donneur et à la date de la greffe hépatique, tout en gardant le respect de l'anonymat.

Les données recueillies sont les suivantes :

Concernant les donneurs

- Leurs caractéristiques générales
- Leurs comorbidités
- Les causes de l'admission en réanimation
- Les données spécifiques en cas d'arrêt cardiaque
- Les données concernant la procédure Maastricht III
- Leurs paramètres biologiques et histologiques hépatiques.



Concernant les donneurs :

- Leurs caractéristiques générales
- Les antécédents hépatiques préexistants et complications
- Les scores de CHILD PUGH et MELD
- Les données spécifiques de la greffe
- Le suivi post-greffe
- Le suivi du bilan hépatique.

## **I. ETHIQUE**

Cette étude a été menée conformément à la législation française en vigueur (Commission Nationale de l'Information et des Libertés et MR004). Les patients ont été informés de l'utilisation de leurs dossiers médicaux à des fins de recherche et avaient la possibilité de refuser d'être inclus dans l'étude ainsi que de retirer leur consentement.

## **J. OBJECTIFS**

L'objectif principal de l'étude est de comparer la récupération de la fonction du greffon chez les receveurs de greffe hépatique provenant de donneurs traités par OHB avant la procédure de don et un groupe témoin.

Les objectifs secondaires de l'étude sont d'évaluer si la réalisation de séances d'OHB chez un donneur influence sur les complications péri-opératoires, la mortalité et la durée d'hospitalisation du receveur du greffon hépatique.

## **K. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL**

Le critère de jugement principal est la survenue de la dysfonction aiguë du greffon selon les critères d'Olthoff.

## **L. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES**

Les critères de jugements secondaires sont d'évaluer si l'administration d'OHB chez un donneur permet de diminuer la mortalité, les complications per et post-opératoires, la durée d'hospitalisation, le rejet aigu et la retransplantation.

## M.ANALYSE STATISTIQUE

À l'issue du recueil de données, nous avons analysé les caractéristiques de tous les patients puis comparé les 2 groupes (OHB et non OHB). Les résultats pour les variables quantitatives sont exprimés en médiane avec les 25e et 75e percentiles, car la majorité de ces variables étaient à distribution non normale. La distribution des variables quantitatives a été testée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Pour les variables quantitatives, les groupes ont été comparés en utilisant le test de Mann Whitney. Pour les variables qualitatives, les résultats sont exprimés en nombre absolu et en pourcentage, et les comparaisons ont été réalisées à l'aide du test du  $\chi^2$  de Pearson ou du test exact de Fisher. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels SPSS (version 22.0 ; SPSS, Chicago, IL) et GraphPad Prism (version 9.5.1 ; GraphPad Software).

Pour des raisons de clarté, les receveurs ayant bénéficié de l'OHB seront désignés par **OHB+**, tandis que ceux n'en ayant pas reçu seront désignés par **OHB-**.

### III. RESULTATS

Sur la période étudiée, 63 prélèvements hépatiques par la procédure Maastricht III ont été réalisés au CHU de Lille. Quatre donneurs ont été exclus car la greffe n'a pas été réalisée au CHU de Lille. Le nombre final de donneurs et de receveurs inclus pour l'analyse est donc de 59. Parmi eux, 25 donneurs ont reçu de l'OHB et 34 donneurs n'en ont pas reçu (Figure 5).

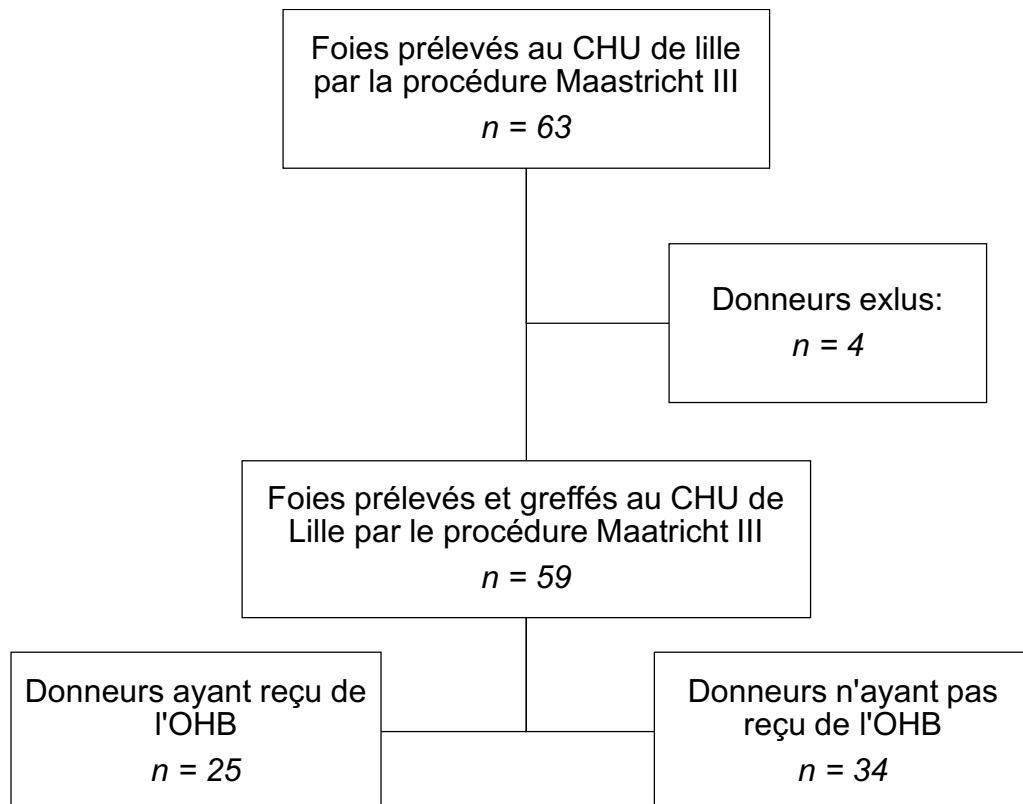


Figure 5. Flow chart

## A.DONNEURS

### 1. Caractéristiques démographiques des donneurs

	Médiane [Q1-Q3]	Nombre (%)
Homme		48 (81)
Age, année	51 [37 - 62,5]	
Taille, cm	175 [170 - 180]	
Poids, kg	80 [70 - 88]	
IMC, kg/m <sup>3</sup>	26 [23 - 29]	
Comorbidités		
Tabac		25 (44)
Alcool		16 (29)
Anticorps anti-HCV		1 (2)
Hypertension artérielle		16 (27)
Diabète		4 (7)
Maladie hépatique		3 (5)
Maladie rénale		1 (2)
Plaques calcifiées abdominales		32 (55)
Cause d'admission en réanimation		
Tentative de pendaison		26 (44)
AVC		8 (14)
Anoxie sur ACR		44 (75)
HTIC sans traumatisme crânien		2 (3)
Traumatisme crânien		4 (7)
IGSII	55 [47 - 64]	
OHB		25 (42,4)

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques des donneurs**

*IMC : Indice de Masse Corporelle ; AVC : accident ischémique cérébral ; ACR : arrêt cardio-circulatoire ; TC : Traumatisme crânien ; HTIC : Hypertension intracrânienne ; IGSII : Index de gravité simplifié*

La population de donneurs est composée principalement d'hommes (81 %), âgés de 51 ans en médiane, avec un indice de masse corporelle (IMC) de 26 kg/m<sup>2</sup>. Les principales comorbidités associées sont une hypertension artérielle (27 %) et un diabète (7 %). Le score de gravité, évalué par l'Index gravité score II (IGSII) est de 55 en médiane. L'ensemble des caractéristiques des donneurs sont regroupées dans le tableau 1.

## 2. Comparaison entre les groupes OHB- et OHB + chez les donneurs

### a) Comparaison des caractéristiques démographiques chez les donneurs

Les patients ayant reçu de l'OHB sont significativement plus jeunes (44 ans versus 56 ans) et moins en surpoids (IMC à 24 kg/m<sup>3</sup> versus 28 kg/m<sup>3</sup>) que ceux n'en ayant pas reçu. Les comorbidités ne diffèrent pas significativement entre les 2 groupes. Les causes de l'admission sont statistiquement différentes entre les 2 groupes. Tous les donneurs ayant reçu de l'OHB ont été admis en réanimation pour une tentative de pendaison, tandis que ceux n'ayant pas reçu d'OHB ont été admis pour un accident vasculaire cérébral, un traumatisme crânien ou un infarctus.

À l'admission en réanimation, le niveau de lactate, la glycémie et le pH sont comparables entre les 2 groupes. Mais la bilirubine, les ASAT et les ALAT sont augmentés significativement dans le groupe qui recevra de l'OHB. L'IGSII ne diffère pas significativement entre les deux groupes. Ces données sont présentées dans le tableau 2.

Variables	OHB - (n=34)	OHB + (n=25)	Analyse univariée <hr/> p
<b>Démographie</b>			
Age, année	56 [47-66]	44 [31-50]	<b>&lt;0,001</b>
Homme, n (%)	26 [76,5]	22 (88)	0,26
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28 [25-30]	24 (22-27)	<b>0,002</b>
Tabac, n (%)	14 (41)	11 (48)	0,62
Alcool, n (%)	7 (21)	9 (40)	0,14
Hypertension artérielle, n (%)	12 (35)	4 (16)	0,1
Diabète, n (%)	4 (12)	0 (0)	0,76
Anticorps anti HCV, n (%),	1 (3)	0 (0)	0,30
Pathologie hépatique, n (%)	3 (9)	0 (0)	0,13
Pathologie rénale, n (%)	0 (0)	1 (4)	0,240
Stéatose macrovasculaire ≥ 5%, n (%)	20 (59)	11 (44,2)	0,26
<b>Causes d'admission en réanimation</b>			
Tentative de pendaison, n (%)	1 (3)	25 (100)	<b>&lt;0,001</b>
ACR hors tentative de pendaison, n (%)	18 (53)	0 (100)	<b>&lt;0,001</b>
AVC, n (%)	8 (24)	0 (0)	<b>0,009</b>
Traumatisme crânien, n (%)	4 (12)	0 (0)	0,08
HTIC sans TC, n (%)	2 (6)	0 (0)	0,22
<b>Arrêt cardiaque n (%)</b>			
20 (59)		24 (96)	<b>0,001</b>
No flow via perte de vue, min	5 [2,5-22]	20 [15-30]	0,053
No flow connu, min	2 [0-7]	10 [2-25]	0,142
Low flow, min	24 [19-30]	20 [12-24]	<b>0,033</b>
Choc électrique externe, n (%)	12 (55)	2 (8)	<b>&lt;0,001</b>
Adrénaline, mg	2 [1-4]	1 (0-2)	0,014
<b>Paramètres biologiques à l'admission en réanimation</b>			
Lactate, mmol/L	6,3 [3,6-7,3]	4 [3-6,8]	0,18
Glycémie, g/L	2 [1,7-2,6]	2,5 [9-2,8]	0,19
pH	7,23 [7,13-7,26]	7,30 [7,20-7,34]	0,15
Bilirubine total, µmol/L	5 [4-6]	3 [2-5]	<b>0,020</b>
ASAT, UI/L	64 [37-228]	200 [76-347]	<b>0,019</b>
ALAT, UI/L	52 [26-161]	131 [51-258]	<b>0,024</b>
Score IGSII	55 [47-65]	55 [45-62]	0,89
Durée d'hospitalisation en réanimation, jours	5 [6-8]	5 [6-8]	0,39

**Tableau 2. Comparaison des caractéristiques de base des donneurs**

*Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) ou de médiane (intervalle interquartile).*

*AVC : accident ischémique cérébral, TC : Traumatisme crânien,*

*HTIC : Hypertension intracrânienne, IGSII : Index de gravité simplifié*

## b) Comparaison des données sur l'arrêt cardiaque

Le nombre de donneurs ayant fait un arrêt cardiaque avant l'admission est nettement plus élevé dans le groupe ayant reçu de l'OHB, atteignant 96% versus 59%. Le No flow, connu ou estimé à partir de la perte de vue, ne diffère pas significativement, mais semble plus long dans le groupe OHB+. Le « Low flow » est significativement plus court (24 min versus 20 min,  $p=0,033$ ), le nombre de chocs électriques délivrés moins important (55% versus 8%,  $p < 0,001$ ) et la dose administrée d'adrénaline est plus faible (2 versus 1,  $p=0,014$ ) dans le groupe OHB+. Ces données sont retrouvées dans le tableau 2

## c) Procédure Maastricht III

Variables	OHB - (n=34)	OHB + (n=25)	Analyse univariée <u>p</u>
Paramètre biologique avant l'arrêt circulatoire			
TP, %	79 [70-84]	84 [71-97]	0,18
Bilirubine total, $\mu\text{mol/L}$	5 [4-7]	5 [2-7]	0,40
ASAT, UI/L	51 [30-79]	58 [42-82]	0,35
ALAT, UI/L	42 [23- 74]	62 [37- 100]	<b>0,046</b>
Paramètre biologique pendant la CRN			
Pic d'ASAT, UI/L	55 [30-102]	65 [50-85]	0,18
Pic d'ALAT UI/L	35 [23-86]	53 [41-95]	<b>0,02</b>
Phase d'arrêt circulatoire, <i>min</i>	17 [15-22]	17[15-19]	0,837
Ischémie chaude fonctionnelle, <i>min</i>	22 [20-29]	20 [18-26]	0,09
Ischémie froide, <i>min</i>	278 [241-329]	265 [225-291]	0,22

**Tableau 3. Caractéristiques relatives à la Procédure Maastricht 3**

*Les données sont présentées sous forme de médiane (intervalle interquartile).*

*CRN : Circulation régionale normothermique, TP : Temps de prothrombine*



Sur les bilans réalisés avant l'initiation de la procédure Maastricht III et ceux effectués après la mise en marche de la CRN, la seule différence significative observée concerne le taux des alanines aminotransférases (ALAT). Le taux des ALAT est significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu l'OHB (62 UI/L versus 42 UI/L avant le début de la procédure et 53 UI/L versus 35 UI/L lors du fonctionnement de la CRN). Les durées de la phase d'arrêt circulatoire, d'ischémie chaude et d'ischémie froide ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Les données relatives à la procédure Maastricht III sont recensées dans le tableau 3.

## B.RECEVEURS

### 1. Caractéristiques démographiques des receveurs

Receveur	Médiane [Q1-Q3]	Somme (%)
Homme		44 (75)
Age, <i>année</i>	58 [52-61]	
Taille, <i>cm</i>	173 [165-178]	
Poids, <i>kg</i>	81 [74-93]	
IMC, <i>kg/m<sup>3</sup></i>	28,1 [24,7-30]	
Localisation		
Maison		59 (100)
Hôpital		0 (0)
Réanimation		0 (0)
Pathologie hépatique		
Cirrhose alcoolique		42 (71)
Cirrhose virale		10 (17)
NASH		15 (25)
Maladie des voies biliaires		5 (8)
Cirrhose d'origine indéterminée		2 (3)
CHC		41 (69)
Insuffisance hépatique grave		0 (0)
Complications		
Sepsis		1 (2)
Hémorragie digestive		9 (15)
TIPS en place		3 (5)
Infection ascite		0 (0)
Thrombose veineuse portale		12 (20)
Anticorps		
Ac Anti HBs		8 (14)
Ac anti-HBc		6 (10)
Ac anti HCV		7 (12)
Ac anti HIV ½		0 (0)
Score Child-Pugh	6 [5-8,5]	
Score de MELD	10 [7-15]	

**Tableau 4. Caractéristiques démographiques des receveurs**

*Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) ou de médiane (intervalle interquartile).*

*IMC : Indice de masse corporelle, NASH : Stéatose hépatique non alcoolique, CHC : Carcinome-hépto-cellulaire, TIPS : Shunt porto-systémique intra-hépatique*

La population des receveurs est composée majoritairement d'hommes (75%), âgés de 58 ans avec un IMC de 28,1 kg/m<sup>3</sup>. Les pathologies hépatiques majoritaires sont la cirrhose d'origine alcoolique (71%) et le carcinome hépatocellulaire (69%). Les complications les plus retrouvées sont l'hémorragie digestive (15%) et la thrombose veineuse portale (20%). La médiane du score de Child-Pugh est de 6 et du MELD de 10. L'ensemble des caractéristiques des receveurs sont regroupées dans le tableau 4.

## 2. Comparaison entre les groupes OHB- et OHB + chez les receveurs

### a) Comparaison des caractéristiques démographiques chez les receveurs

Variables	OHB - (n=34)	OHB + (n=25)	Analyse univariée
			p
Age, année	59 [54-61]	57 [49-61]	0,56
Homme, n (%)	24 (67)	20 (74)	0,55
IMC, kg/m <sup>2</sup>	28 [25-30]	28 [25-32]	0,69
Pathologie hépatique			
Cirrhose alcoolique, n (%)	20 (61)	21 (84)	0,06
Cirrhose virale, n (%)	5 (15)	5 (20)	0,63
Cirrhose d'origine indéterminée, n (%)	2 (6)	0 (0)	0,21
NASH, n (%)	7 (21)	8 (32)	0,35
Maladie des voies biliaires, n (%)	3 (9)	2 (8)	0,88
CHC, n (%)	23 (70)	17 (71)	0,93
Complications			
Sepsis, n (%)	0 (0)	1 (4)	0,45
Hémorragie digestive, n (%)	4 (12)	5 (20)	0,41
TIPS en place, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Infection ascite, n (%)	2 (6)	2 (8)	0,73
Syndrome hépato-rénal, n (%)	2 (6)	1 (4)	0,73
Thrombose veineuse portale n (%)	2 (6)	1 (4)	0,73
Child Pugh score	6 (5-8)	7 [5-9]	0,40
MELD score	10 (7-14)	11 [8-16]	0,33

**Tableau 5. Comparaison des caractéristiques de base des receveurs**

Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) ou de médiane (intervalle interquartile).

Les deux groupes de receveurs sont comparables en termes de données démographiques. Il n'existe pas de différence significative sur les scores de Child-Pugh et MELD, ni sur les pathologies hépatiques. Ces informations sont présentées dans le tableau 5.

**b) Critère de jugement principal : Dysfonction hépatique aiguë**

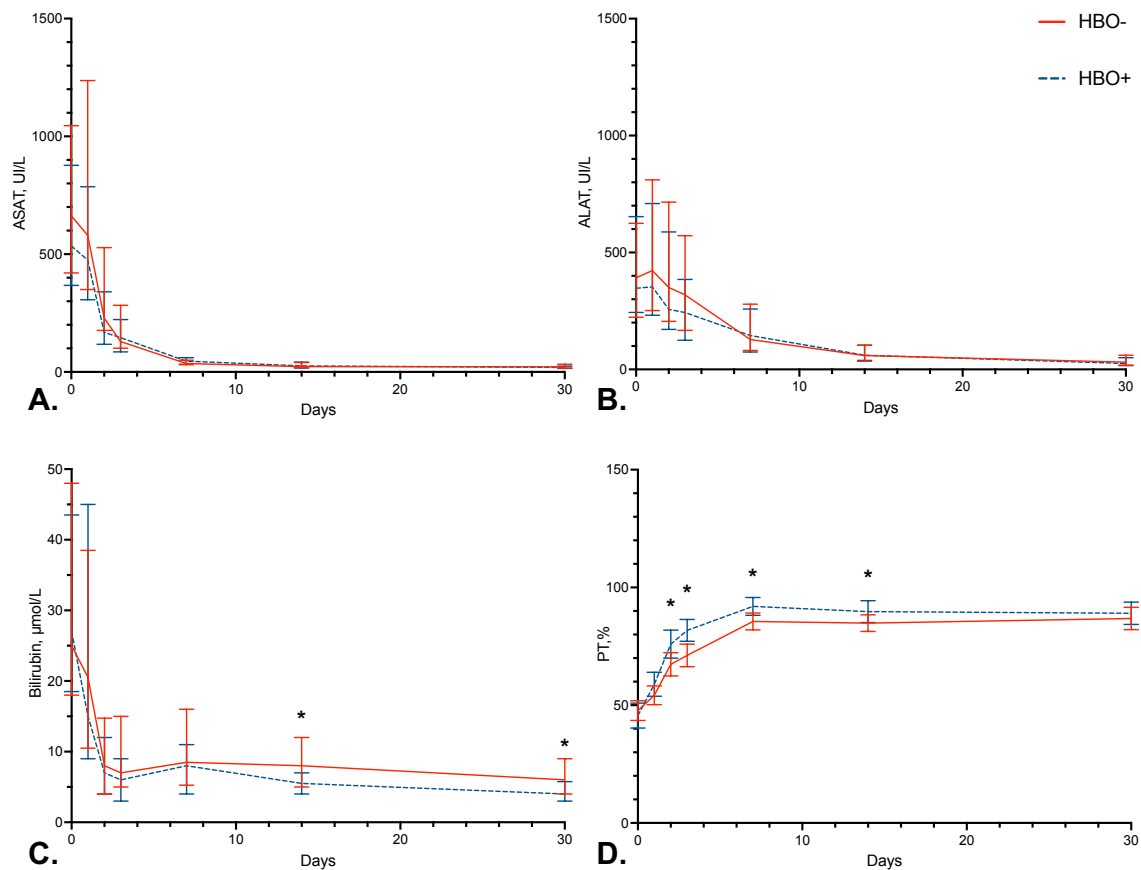
Variables	HBO- (n=34)	HBO+ (n=25)	Analyse univariée p
ASAT ou ALAT > 2000 UI/L dans les 7 <sup>er</sup> jour, n (%)	6 (17)	3 (11)	0,52
Bilirubine > 10mg/dL à 7 jours, n (%)	15 (42)	7 (30)	0,19
INR > 1.6 à 7 jours, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Dysfonction hépatique précoce (Olthoff), n (%)	20 (55.5)	9 (33.3)	<b>0,08</b>
Score de MEAF	5,1 [4.2-6.0]	5,0 [3.6-5.4]	0,36
Nouvelle transplantation la premier année, n (%)	2 (5.5)	1 (3.7)	1
Décès la premier année, n (%)	2 (5.5)	2 (7.4)	1
Reprise chirurgicale dans les 3 mois, n (%)	7 (21)	5 (20)	0,91
Dialyse, n (%)	1 (2)	0 (0)	0,45
Rejet < 1 mois, n (%)	2 (6)	2 (8)	0,74
Durée d'hospitalisation total	13 [11-21]	14 [11-16]	0,994
En soins intensif ou réanimation	9 [7-12]	10 [8-13]	0,38
Conventionnelle	6 [4-10]	7 [3-8]	0,68

**Tableau 6. Les données biologiques et cliniques post-transplantation**

*Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) ou de médiane (intervalle interquartile).*

Aucune différence statistique n'a été observée entre les deux groupes concernant la dysfonction hépatique aiguë, selon la définition d'Olthoff (55,5 % dans le groupe HBO- versus 33,3 % dans le groupe HBO+, p=0,08). Ces résultats sont illustrés dans le tableau 6.

Sur la figure 6, on constate que les ALAT diminuent plus rapidement dans le groupe HBO+ que HBO-.



**Figure 6. Graphiques de l'évolution des données biologiques post-transplantation hépatique**

Les niveaux d'ASAT (A), d'ALAT (B), de bilirubine (C) et de TP (D) au cours des 30 premiers jours postopératoires après une transplantation hépatique chez les receveurs de greffons exposés (OHB + en bleu, trait en pointillé) ou non exposés (OHB – en rouge, trait plein) à l'oxygénothérapie hyperbare (OHB). Les données sont présentées sous forme de moyenne et d'erreur. Valeur de P ajustée par Benjamini-Hochberg < 0,05 utilisant des tests de Mann-Whitney multiples.

Days : jours

### a) Critères de jugement secondaires

Le nombre de nouvelles transplantations hépatiques et de décès ne diffère pas significativement entre les deux groupes. Parmi les quatre décès recensés, deux sont dus à un choc septique, un à une embolie pulmonaire massive et un à une défaillance cardiaque. Les données sont présentées dans le tableau 6.

Douze receveurs ont nécessité une reprise chirurgicale, sans différence significative entre les deux groupes ( $p=0,91$ ). Les causes sont diverses : sténose ou fistule de l'anastomose biliaire, thrombus de l'artère hépatique ou de la veine splénique, hématomes sous-capsulaires du foie et éviscérations. Un receveur a nécessité une dialyse en postopératoire. Le nombre de jours d'hospitalisation, le nombre de rejets dans le premier mois et de dialyses post-opératoires ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes.

**b) Groupe de greffon hépatique avec donneur ayant présenté un ACR**

Variables	OHB- (n=20)	OHB+ (n=24)	Analyse univariée p
ASAT ou ALAT > 2000 UI/L dans les 7 <sup>er</sup> jour, n (%)	4 (18)	3 (12)	0,78
Bilirubine > 10mg/dL à 7 jours, n (%)	8 (36)	7 (27)	0,48
INR > 1.6 à 7 jours, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
Dysfonction hépatique précoce (Olthoff), n (%)	11 (50)	9 (34.6)	0,28
Score de MEAF	5,0 [4,3-5,8]	4,9 [3,5-5,2]	0,41

**Tableau 7. Les données biologiques et cliniques post-transplantations prenant en compte uniquement les greffés avec des donneurs ayant subi un arrêt cardiaque**

*Les données sont présentées sous forme de nombre (pourcentage) ou de médiane (intervalle interquartile).*

On prendra en compte dans cette partie uniquement les greffons provenant de donneurs ayant présenté un arrêt cardio-circulatoire lors de leur prise en charge préhospitalière. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la dysfonction hépatique aiguë, selon la définition d'Olthoff, (34,6 % des patients dans le groupe OHB+ et 50 % dans le groupe OHB-,  $p=0,28$ ). Les données sont présentées dans le tableau 7.

## **IV. DISCUSSION**

Dans cette étude, réaliser des séances d'OHB chez les donneurs n'a pas d'incidence sur la dysfonction hépatique ni sur les complications ou la mortalité post transplantation des receveurs.

### **A.POPULATION**

La population de donneurs dans notre étude est comparable à celle généralement observée en réanimation, avec un score d'IGS2 similaire à celui rapporté dans d'autres études <sup>26</sup>.

En 2023, les receveurs greffés selon le protocole Maastricht III avaient une médiane du score MELD de 13, d'après le rapport de l'ABM de 2023. Ainsi, les receveurs de notre étude sont comparables à ceux de la population habituelle. Les receveurs de greffon hépatique provenant de donneurs en état de mort encéphalique présentent des pathologies hépatiques plus avancées, avec une médiane du score MELD de 18.

### **B.DYSFONCTION HEPATIQUE**

Réaliser des séances d'OHB n'a pas d'incidence sur la dysfonction hépatique, même s'il semble avoir une tendance à un effet protecteur ( $p=0,08$ ). Ces résultats sont en accord avec plusieurs études menées sur les modèles animaux chez les rats. Par exemple, Losada et coll <sup>20</sup> ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'OHB lorsqu'il est administré en pré-conditionnement, pendant 60 minutes quelques minutes avant la

greffe. Des études telles que Baldim<sup>18</sup> et Tran<sup>27</sup> montrent également l'effet protecteur de l'OHB lorsque ce dernier est administré en post-conditionnement immédiatement après la greffe pour Baldim, et trois heures après dans l'étude de Tran et coll.

Par ailleurs, d'autres travaux suggèrent que les bénéfices de l'OHB dépendent de la période de l'administration, de la durée et du nombre de séances. Par exemple, Chaves<sup>28</sup> a démontré que l'OHB est bénéfique lorsqu'il est administré durant la phase d'ischémie, mais devient délétère en phase de reperfusion. Yu et coll<sup>29</sup> ont observé qu'une seule séance administrée six heures avant l'ischémie-reperfusion protège le foie, tandis que trois séances n'ont pas cet effet. Enfin, Losada<sup>30</sup> a suggéré que des séances d'OHB de 120 minutes est efficace, contrairement à 60 minutes.

La protection apportée par l'OHB contre les lésions d'ischémie-reperfusion reste controversée. Caldeira<sup>31</sup> et Margarido et coll<sup>32</sup> à partir de modèles expérimentaux sur les rats, ont montré que l'OHB administré en pré-conditionnement n'améliore pas la fonction hépatique et ne prévient pas le développement de l'œdème mitochondrial induit par l'ischémie-reperfusion. Margarido et al<sup>32</sup> ont même suggéré que l'OHB pourrait aggraver les dommages mitochondriaux.

Les données dans la littérature sont donc contradictoires chez l'animal. Le moment où sont réalisées les séances d'OHB semble être le point principal à discuter. Dans notre étude, l'OHB n'avait pas pour but de prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion du greffon hépatique. Si une étude devait s'intéresser à cela, il faudrait discuter et choisir le moment le plus opportun pour réaliser ces séances afin de minimiser au maximum les lésions hépatiques et de montrer un potentiel effet bénéfique de l'OHB.



Dans notre étude, l'OHB a été administré 3 à 12 heures après l'arrêt cardiaque consécutif à une tentative de pendaison, et 3 à 5 jours avant la transplantation. Cette intervention se situe ainsi proche de l'ischémie-reperfusion initiale, permettant ainsi un post-conditionnement par rapport à l'ischémie-reperfusion liée à la tentative de pendaison, mais à distance de celle liée à la greffe. Les délais d'administration dans notre protocole ne correspondent pas aux conditions de pré-conditionnement observées dans d'autres études.

L'application clinique de l'OHB dans les transplantations hépatiques est peu documentée dans la littérature. Mazariegos and coll<sup>33</sup> ont montré que l'OHB, utilisée pour traiter la thrombose précoce de l'artère hépatique après une transplantation chez l'enfant, pourrait retarder la nécessité d'une retransplantation. Cependant, aucune différence significative n'a été observée en termes de survie ou de taux de retransplantation. Il est important de souligner que l'OHB a été bien tolérée, sans complications notables.

### **C.MORTALITE - COMPLICATIONS**

Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne la durée des hospitalisations, que ce soit pour le séjour total ou pour les soins critiques. Il convient de préciser que les hospitalisations en réanimation et en soins intensifs ont été regroupées en une seule catégorie, en raison des perturbations dans l'organisation des soins critiques pendant la période de la COVID-19. La distinction entre ces deux types de services s'est avérée difficile. Étant donné que les critères d'admission et de sortie diffèrent entre la réanimation et les soins intensifs, il serait pertinent de les analyser séparément.

Aucune différence statistiquement significative concernant la mortalité à 3 mois n'a été constatée. Il est important de souligner que la durée de suivi des patients est variable. En effet, en raison de transplantations récentes au moment de la collecte des données, certains receveurs ont eu un suivi plus court.

Les résultats n'ont pas révélé de différence statistiquement significative concernant la dialyse, les rejets ou les reprises chirurgicales. Cependant, en raison du nombre limité d'événements recensés, il reste difficile de conclure.

Lorsque l'on sélectionne uniquement les greffons provenant de donneurs ayant subi un arrêt cardio-circulatoire en pré-hospitalier, aucune différence significative n'a été observée concernant la dysfonction hépatique. Cependant, en comparant ces résultats à ceux obtenus en incluant l'ensemble des greffons, on constate que la tendance est moins protectrice pour les greffons issus de donneurs ayant fait un ACR ( $p = 0,28$  versus  $p = 0,08$ ). Cela pourrait s'expliquer par une gravité plus élevée des patients du groupe OHB+ par rapport à ceux ayant fait un ACR dans le groupe OHB-. Deux éléments soutiennent cette hypothèse, d'une part, les ALAT sont significativement plus élevées à l'admission en réanimation, avant l'arrêt des traitements et après le début de la CRN, dans le groupe OHB+. D'autre part, le délai du "No flow" tend à être plus long dans le groupe OHB+, avec une tendance proche de la significativité ( $p = 0,053$ ).

## D.MEAF SCORE

La définition d'Olthoff a été utilisée pour définir la dysfonction hépatique comme critère de jugement principal. Elle est la plus couramment employée à l'échelle internationale. Mais récemment, un nouveau score a été introduit pour évaluer la gravité de la dysfonction du greffon de manière quantitative : le MEAF (Model for Early Allograft Function)<sup>34</sup>. Ce score est calculé à partir de la valeur maximale des ALAT et de l'INR durant les trois premiers jours post-transplantation, ainsi que du taux de bilirubine au troisième jour. Il varie sur une échelle continue de 0 à 10. Un score élevé est généralement associé à une meilleure survie du greffon et inversement. Ce score est difficile à calculer au lit du patient car il consiste à additionner les 3 scores correspondant à l'extrapolation de la valeur de chaque variable dans sa fonction de régression sigmoïde ajustée correspondante. L'équation et le normogramme sont retrouvés dans la figure 7. Sa difficulté de calcul en fait un score peu utilisé en clinique courante, il nous a donc semblé plus pertinent d'utiliser la définition d'Olthoff.

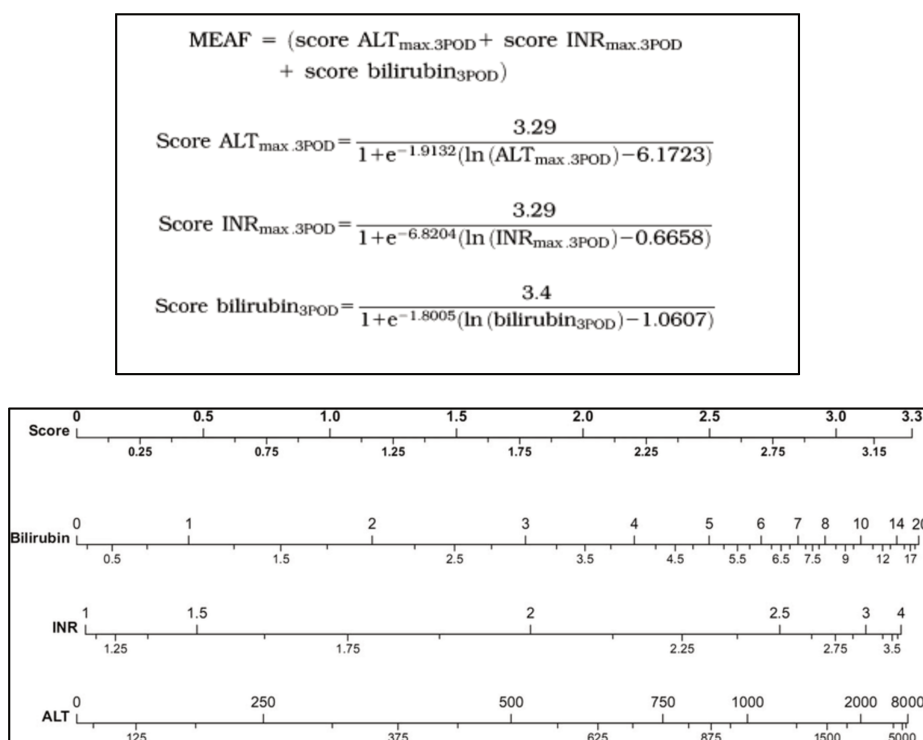


Figure 7. Equation et normogramme pour calculer le score de MEAF

## **E. LIMITES**

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le nombre relativement faible de patients inclus peut limiter la généralisation des résultats. De plus, les receveurs dans cette étude sont généralement moins graves en comparaison à ceux recevant des organes de donneurs en état de mort encéphalique. Étant donné qu'il s'agit d'une étude rétrospective, des biais de sélection peuvent également être présents. Le fait que l'étude ait été menée dans un seul centre peut limiter la représentativité des résultats. Enfin, le critère principal de jugement est biologique plutôt que clinique, ce qui complique son application dans la pratique courante. Mais un critère clinique nécessiterait beaucoup plus de patients à inclure, c'est pourquoi, pour une étude pilote le choix de ce score était plus adapté.

## **F. POINTS FORTS**

Cette étude présente plusieurs points forts. Elle est innovante, elle met en relation les donneurs et les receveurs, une approche qui n'a jamais été réalisée auparavant. De plus, toutes les données ont été recueillies par la même personne, ce qui assure une cohérence et une uniformité dans la collecte des données. Les caractéristiques des donneurs et des receveurs sont également homogènes. Les données manquantes sont peu nombreuses. Enfin, l'étude est fondée sur un rationnel physiopathologique, ce qui renforce la validité des résultats obtenus.

## **G. PROPOSITIONS**

Réaliser une étude sur plusieurs centres afin de confirmer cette étude serait l'idéal. Néanmoins peu de centres hyperbares réalisent des séances d'OHB dans cette indication.

Le nombre de greffes rénales étant plus important, il serait intéressant de réaliser une étude similaire sur la greffe rénale afin de vérifier l'absence d'impact de l'OHB au niveau rénal.

## **V. CONCLUSION**

Dans cette étude, l'administration d'OHB chez les donneurs n'a pas d'incidence significative sur de la dysfonction hépatique précoce du receveur. Une tendance protectrice de l'OHB encourage à explorer davantage l'OHB en pré ou post conditionnement dans la transplantation hépatique. Il serait utile de confirmer cette étude par une étude de plus grande envergure en réfléchissant au moment le plus adéquat pour réaliser des séances d'OHB par rapport au moment de la greffe hépatique.

## **LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX**

### **Figures :**

**Figure 1.** Activité de la greffe hépatique au CHU de Lille entre 2018 et 2023

**Figure 2.** Schéma de la production des radicaux libres dans l'ischémie-reperfusion

**Figure 3.** Circulation Régionale Normothermique : Principe et contrôle radiographique

**Figure 4.** Déroulement d'une procédure Maastricht III

**Figure 5.** Diagramme de flux

**Figure 6.** Graphiques de l'évolution des données biologiques post-transplantation hépatique

**Figure 7.** Equation et normogramme pour calculer le score de MEAF

### **Tableaux :**

**Tableau 1.** Caractéristiques démographiques des donneurs

**Tableau 2.** Comparaison des caractéristiques de base des donneurs

**Tableau 3.** Caractéristiques relatives à la Procédure Maastricht 3

**Tableau 4.** Caractéristiques démographiques des receveurs

**Tableau 5.** Comparaison des caractéristiques de base des receveurs

**Tableau 6.** Les données biologiques et cliniques post-transplantation

**Tableau 7.** Les données biologiques et cliniques post-transplantations prenant en compte uniquement les greffés avec des donneurs ayant subi un arrêt cardiaque

## **BIBLIOGRAPHIE**

- (1) Loi N° 2005-370 Du 22 Avril 2005 Relative Aux Droits Des Malades et à La Fin de Vie
- (2) Direction générale médicale et scientifique de l'Agence de la biomédecine. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé 2014. 2014.
- (3) Cour, M.; Argaud, L. Ischémie-reperfusion et protection cellulaire. *Réanimation* 2010, 19 (2), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2010.01.008>.
- (4) Collard, C. D. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia–Reperfusion Injury. 2001, 94 (6).
- (5) Ito, T.; Naini, B. V.; Markovic, D.; Aziz, A.; Younan, S.; Lu, M.; Hirao, H.; Kadono, K.; Kojima, H.; Iii, J. D.; Agopian, V. G.; Yersiz, H.; Farmer, D. G.; Busuttil, R. W.; Kupiec-Weglinski, J. W.; Kaldas, F. M. Ischemia-Reperfusion Injury and Its Relationship with Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Patients. *Am. J. Transplant.* 2021, 21 (2), 614–625. <https://doi.org/10.1111/ajt.16219>.
- (6) Lee, D. D.; Singh, A.; Burns, J. M.; Perry, D. K.; Nguyen, J. H.; Taner, C. B. Early Allograft Dysfunction in Liver Transplantation Using Donation after Cardiac Death Donors Results in Inferior Survival. *Liver Transpl.* 2014, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1002/lt.23985>.
- (7) Nylander, G.; Otamiri, T.; Lewis, D. H.; Larsson, J. Lipid Peroxidation Products in Postischemic Skeletal Muscle and After Treatment with Hyperbaric Oxygen. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1989, 23 (2), 97–103. <https://doi.org/10.3109/02844318909004500>.
- (8) Haapaniemi, T.; Sirsjö, A.; Nylander, G.; Larsson, J. Hyperbaric Oxygen Treatment Attenuates Glutathione Depletion and Improves Metabolic Restitution in Postischemic Skeletal Muscle. *Free Radic. Res.* 1995, 23 (2), 91–101. <https://doi.org/10.3109/10715769509064024>.
- (9) Feng, Y.; Zhang, Z.; Li, Q.; Li, W.; Xu, J.; Cao, H. Hyperbaric Oxygen Preconditioning Protects Lung against Hyperoxic Acute Lung Injury in Rats via Heme Oxygenase-1 Induction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2015, 456 (2), 549–554. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.09.074>.
- (10) Liu, Y.; Sun, X.-J.; Liu, J.; Kang, Z.-M.; Deng, X.-M. Heme Oxygenase-1 Could Mediate the Protective Effects of Hyperbaric Oxygen Preconditioning against Hepatic Ischemia–Reperfusion Injury in Rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011, 38 (10), 675–682. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05560.x>.

- (11) He, X.; Xu, X.; Fan, M.; Chen, X.; Sun, X.; Luo, G.; Chen, L.; Mu, Q.; Feng, Y.; Mao, Q.; Chao, Z. Preconditioning with Hyperbaric Oxygen Induces Tolerance Against Renal Ischemia-Reperfusion Injury Via Increased Expression of Heme Oxygenase-1. *J. Surg. Res.* 2011, 170 (2), e271–e277. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.06.008>.
- (12) Ozden, T. A.; Uzun, H.; Bohloli, M.; Toklu, A. S.; Paksoy, M.; Simsek, G.; Durak, H.; Issever, H.; Ipek, T. The Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Oxidant and Antioxidants Levels during Liver Regeneration in Rats. *Tohoku J. Exp. Med.* 2004, 203 (4), 253–265. <https://doi.org/10.1620/tjem.203.253>.
- (13) Khiabani, K. T.; Bellister, S. A.; Skaggs, S. S.; Stephenson, L. L.; Nataraj, C.; Wang, W. Z.; Zamboni, W. A. Reperfusion-Induced Neutrophil CD18 Polarization: Effect of Hyperbaric Oxygen. *J. Surg. Res.* 2008, 150 (1), 11–16. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2007.12.780>.
- (14) Buras, J. A.; Reenstra, W. R. Endothelial-Neutrophil Interactions during Ischemia and Reperfusion Injury: Basic Mechanisms of Hyperbaric Oxygen. *Neurol. Res.* 2007, 29 (2), 127–131. <https://doi.org/10.1179/016164107X174147>.
- (15) Zhao, F.; Wang, X.; Liang, T.; Bao, D.; Wang, Y.; Du, Y.; Li, H.; Du, J.; Chen, A.; Fu, Z.; Xie, Z.; Liang, G. Effect of Hyperbaric Oxygen on Tissue Damage and Expression of Adhesion Molecules and C3 in a Rat Model of Renal Ischemia-Reperfusion Injury After Kidney Transplantation. *Ann. Transplant.* 2020, 25, e919385-1-e919385-11. <https://doi.org/10.12659/AOT.919385>.
- (16) Sakoda, M.; Ueno, S.; Kihara, K.; Arikawa, K.; Dogomori, H.; Nuruki, K.; Takao, S.; Aikou, T. A Potential Role of Hyperbaric Oxygen Exposure through Intestinal Nuclear Factor- $\kappa$ B. *Crit. Care Med.* 2004, 32 (8), 1722. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000132898.27101.6C>.
- (17) Giannone, F. A.; Treré, D.; Domenicali, M.; Grattagliano, I.; Baracca, A.; Sgarbi, G.; Maggioli, C.; Longobardi, P.; Solaini, G.; Derenzini, M.; Bernardi, M.; Caraceni, P. An Innovative Hyperbaric Hypothermic Machine Perfusion Protects the Liver from Experimental Preservation Injury. *Sci. World J.* 2012, 2012, e573410. <https://doi.org/10.1100/2012/573410>.
- (18) Baldim, L. B.; Nejo, R.; Souza, M. E. J.; Gomes, M. C. J.; Picinato, M. A. N. C.; Fina, C. F.; Castro-e-Silva, O. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Liver Function during Intermittent Ischemia. *Acta Cir. Bras.* 2013, 28 Suppl 1, 61–65. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013001300012>.
- (19) Silveira, M. R. G. da; Margarido, M. R.; Vanni, J. C.; Nejo Junior, R.; Castro-e-Silva, O. de. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on the Liver after Injury Caused by the Hepatic Ischemia-Reperfusion Process. *Acta Cirúrgica Bras.* 2014, 29, 29–33. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001300006>.
- (20) Losada, D. M.; Chies, A. B.; Feres, O.; Chaib, E.; D’Albuquerque, L. A. C.; Castro-e-Silva, O. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy as Hepatic Preconditioning in Rats Submitted to Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *Acta Cir. Bras.* 2014, 29 Suppl 2, 61–66. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201400140012>.



- (21) Mathieu, D.; Marroni, A.; Kot, J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Recommendations for Accepted and Non-Accepted Clinical Indications and Practice of Hyperbaric Oxygen Treatment. 2017, 47 (1).
- (22) Rockswold, S. B.; Rockswold, G. L.; Vargo, J. M.; Erickson, C. A.; Sutton, R. L.; Bergman, T. A.; Biros, M. H. Effects of Hyperbaric Oxygenation Therapy on Cerebral Metabolism and Intracranial Pressure in Severely Brain Injured Patients. *J. Neurosurg.* 2001, 94 (3), 403–411. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.3.0403>.
- (23) Miller, J. D.; Ledingham, I. McA.; Jennett, W. B. Effects of Hyperbaric Oxygen on Intracranial Pressure and Cerebral Blood Flow in Experimental Cerebral Oedema1. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1970, 33 (6), 745–755.
- (24) Veltkamp, R.; Siebing, D. A.; Sun, L.; Heiland, S.; Bieber, K.; Marti, H. H.; Nagel, S.; Schwab, S.; Schwaninger, M. Hyperbaric Oxygen Reduces Blood-Brain Barrier Damage and Edema after Transient Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 2005, 36 (8), 1679–1683. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000173408.94728.79>.
- (25) Olthoff, K. M.; Kulik, L.; Samstein, B.; Kaminski, M.; Abecassis, M.; Emond, J.; Shaked, A.; Christie, J. D. Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver Transpl.* 2010, 16 (8), 943–949. <https://doi.org/10.1002/lt.22091>.
- (26) Godinjak, A.; Iglica, A.; Rama, A.; Tančica, I.; Jusufović, S.; Ajanović, A.; Kukuljac, A. Predictive Value of SAPS II and APACHE II Scoring Systems for Patient Outcome in a Medical Intensive Care Unit. *Acta Medica Acad.* 2016, 45 (2), 97–103. <https://doi.org/10.5644/ama2006-124.165>.
- (27) Tran, N. Q.; Malcontenti-Wilson, C.; Hammoud, S.; Millar, I.; Christophi, C.; Muralidharan, V. Hyperbaric Oxygen Therapy Reduces the Severity of Ischaemia, Preservation and Reperfusion Injury in a Rat Model of Liver Transplantation. *HPB* 2012, 14 (2), 103–114. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00410.x>.
- (28) Chaves, J. C.; Neto, F. S.; Ikejiri, A. T.; Bertolotto, P. R.; Teruya, R.; Santos Simões, R.; Tikazawa, E. H.; Liu, J. B.; Carrara, F. L.; Taha, M. O.; Fagundes, D. J. Period of Hyperbaric Oxygen Delivery Leads to Different Degrees of Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats. *Transplant. Proc.* 2016, 48 (2), 516–520. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.11.035>.
- (29) Yu, S.-Y.; Chiu, J.-H.; Yang, S.-D.; Yu, H.-Y.; Hsieh, C.-C.; Chen, P.-J.; Lui, W.-Y.; Wu, C.-W. Preconditioned Hyperbaric Oxygenation Protects the Liver against Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *J. Surg. Res.* 2005, 128 (1), 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2005.04.025>.
- (30) Losada, D. M.; Jordani, M. E.; Jordani, M. C.; Piccinato, M. a. N. C.; Fina, C. F.; Feres, O.; Chies, A. B.; Evora, P. R. B.; de Castro E Silva, O. Should Preconditioning Hyperbaric Oxygenation Protect the Liver against Ischemia-Reperfusion Injury? An Experimental Study in a Rat Model. *Transplant. Proc.* 2014, 46 (1), 56–62. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.10.044>.

(31) Caldeira, D. E. da S.; Souza, M. E. J.; Gomes, M. C. J.; Picinato, M. A. N. C.; Fina, C. F.; Feres, O.; Castro e Silva, O. Effects of Hyperbaric Oxygen (HBO), as Pre-Conditioning in Liver of Rats Submitted to Periodic Liver Ischemia/Reperfusion. *Acta Cir. Bras.* 2013, 28 Suppl 1, 66–71. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013001300013>.

(32) Margarido, M. R.; Silveira, M. R. G. da; Vanni, J. C.; Feres, O.; Castro-E-Silva, O. Hyperoxic Preconditioning in Partial Liver Ischemia. *Acta Cir. Bras.* 2014, 29 Suppl 1, 19–23. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502014001300004>.

(33) Mazariegos, G. V.; O'Toole, K.; Mieles, L. A.; Dvorchik, I.; Meza, M. P.; Briassoulis, G.; Arzate, J.; Osorio, G.; Fung, J.; Reyes, J. Hyperbaric Oxygen Therapy for Hepatic Artery Thrombosis after Liver Transplantation in Children. *Liver Transpl. Surg.* 1999, 5 (5), 429–436. <https://doi.org/10.1002/lt.500050518>.

(34) Pareja, E.; Cortes, M.; Hervás, D.; Mir, J.; Valdivieso, A.; Castell, J. V.; Lahoz, A. A Score Model for the Continuous Grading of Early Allograft Dysfunction Severity. *Liver Transpl.* 2015, 21 (1), 38. <https://doi.org/10.1002/lt.23990>.

**AUTEURE** : PHILIPON Juliette

**Date de soutenance** : Vendredi 22 novembre 2024

**Titre de la thèse** : Une prise en charge par oxygénothérapie hyperbare avant de devenir donneur d'organe par procédure Maastricht III influence-t-elle la reprise de fonction du greffon hépatique ?

**Thèse - Médecine - Lille « 2024 »**

**Cadre de classement** : Réanimation

**DES + FST/option** : Anesthésie-réanimation

**Mots-clés** : Oxygénothérapie hyperbare, greffe hépatique, Maastricht III.

**Résumé** :

**Objectif** : L'objectif de cette étude est de comparer la récupération de la fonction du greffon chez les receveurs de greffes hépatiques provenant de donneurs ayant bénéficié d'une oxygénothérapie hyperbare (OHB) avant la procédure de Maastricht III et ceux n'en ayant pas reçu.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, incluant toutes les transplantations hépatiques de donneurs de la classification de Maastricht III de mai 2018 à novembre 2023 au CHU de Lille. Le critère de jugement principal est le dysfonctionnement précoce du greffon, défini selon les critères d'Olthoff. Les critères de jugement secondaires sont la mortalité, les complications péri-opératoires et la durée d'hospitalisation.

**Résultats** : 59 donneurs et receveurs ont été inclus, 35 greffons ont été traités par l'OHB et 24 n'en ont pas reçu. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes, bien qu'une tendance à une protection par l'OHB ait été notée (33 % contre 55 % ;  $p = 0,08$ ). Aucune différence significative n'est observée en termes de mortalité, de complications per et post-opératoires et de durée de durée d'hospitalisation.

**Conclusion** : L'administration d'OHB chez les donneurs n'a pas d'incidence significative sur de la dysfonction hépatique précoce du receveur. Une tendance protectrice de l'OHB encourage à explorer davantage l'OHB en pré ou post conditionnement dans la transplantation hépatique.

**Composition du Jury** :

**Président** : Professeur Eric KIPNIS

**Assesseurs** : Professeur Sébastien DHARANCY  
Docteur Morgan CAPLAN  
Docteur Nicolas DOGNON

**Directeur de thèse** : Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ

