

13

Transplantation cardiaque : optimisation du pool de donneurs

Le succès de la transplantation cardiaque ne se dément pas. On dénombre plus de 2 000 greffes cardiaques en France ces huit dernières années et une file d'attente chaque année d'environ 700 patients. En 2007, 366 transplantations cardiaques ont été réalisées et 750 patients ont été inscrits sur liste d'attente ; deux cent soixante six malades restaient inscrits au début 2008¹⁸. Le registre international de la Société de transplantation cardio-pulmonaire¹⁹ recense depuis le début des programmes de greffe plus de 70 000 greffes cardiaques. La médiane de survie du receveur est de 10,8 ans après la transplantation et de 13 ans pour les patients ayant passé la première année. On estime aujourd'hui que la survie à 10 ans des patients transplantés actuellement avoisinera les 70 %. Les progrès de la cardiologie permettent à une population de malades de plus en plus nombreuse de survivre et de prétendre à la transplantation soit directement, soit au décours d'une assistance circulatoire mécanique. Malgré ces succès, on dénombre chaque année 2 fois plus de patients en attente de greffe cardiaque que de patients réellement transplantés ; 10 % d'entre eux décèderont sans avoir eu accès à la greffe. Malgré les restructurations, l'activité de don et de prélèvement ne comble pas la demande. Nous sommes donc face à une pénurie d'organe et l'optimisation de l'accès à la greffe cardiaque passe par une optimisation du pool de donneurs, optimisation de la sélection des receveurs et optimisation de la protection de l'organe à prélever.

Le cœur est un organe qui va poser un certain nombre de conditions préalables spécifiques à son prélèvement. Organe unique, et très sensible à l'ischémie, son évaluation et sa résistance à l'ischémie/reperfusion (I/R) vont en limiter l'utilisation. Pour compenser la faible disponibilité des greffons, les équipes de prélèvement ont défini des conditions optimales et des situations conduisant au prélèvement d'un organe dit limite ou marginal.

18. Voir le bilan 2007 des activités de prélèvement et de greffe cardiaque en France à l'adresse suivante : http://www.agence-biomedecine.fr/fr/rapport_2007

19. <http://www.ishlt.org/registries/heartLungRegistry.asp>

État de la pénurie

Les centres français de transplantation ont réalisé en 2007, 366 greffes cardiaques. Il y a cependant plus de 700 patients en attente de greffe et un nombre croissant de nouveaux inscrits (392 en 2003 *versus* 510 en 2007). Au travers des 7 inter-régions françaises, on dénombre de 1,5 à 3,3 receveurs en attente d'un même cœur. Pourtant, ce ne sont pas les prélèvements d'organes qui diminuent. Le rapport de l'Agence de la biomédecine rapporte qu'en 2007 le nombre total de prélèvements a augmenté de plus de 8 %. À l'inverse, le pourcentage de donneurs dont le cœur a été prélevé a baissé de 31,5 % à 27,3 %. Parallèlement, plus de 96 % et 70 % des donneurs ont respectivement pu être prélevés de leurs reins et de leur foie. La principale raison expliquant cette difficulté d'obtention de greffon cardiaque est la progression de l'âge des donneurs recensés. Avec un âge moyen en 2007 de 50 ans, le cœur du donneur type a plus de risque d'être déjà porteur de lésions tissulaires myocardiques ou coronaires et d'être particulièrement sensible aux conditions de prélèvement et de transplantation. Après une description des conséquences myocardiques de la mort encéphalique, l'objectif de ce chapitre est d'évaluer les limites et les possibilités d'augmentation du nombre de cœurs disponibles au prélèvement en optimisant donneur et organe.

Conséquences cardiovasculaires de la mort encéphalique

Les données expérimentales ont montré que la brutalité de la mort encéphalique affectait la physiologie du myocarde notamment en raison de l'orage catécholergique (Novitzky et coll., 1984 ; Mertes et coll., 1994a et b). Lors d'une mort encéphalique, les concentrations circulantes de dopamine, adrénaline et noradrénaline augmentent respectivement de 800 %, 700 % et 100 % (van Loon et coll., 1993 ; Smith, 2004). La description de lésions myocytaires causées par un processus ischémique (*Contraction Band Necrosis*) suivant les pulses catécholergiques ont ainsi été rapportées (Shivalkar et coll., 1993 ; Halejcio-Delophont et coll., 1998 ; Chiari et coll., 2000). Cette version reste cependant débattue (Christé et coll., 2006). Toutefois contrairement aux autres organes, le processus même de la mort encéphalique est susceptible d'induire une modification du myocarde et de perturber l'évaluation et la sélection du donneur. La principale altération est une diminution de la contractilité ventriculaire gauche (Szabó et coll., 2004), l'appréciation de sa réversibilité est la clé du bon choix. Il est ainsi essentiel de prendre en compte ces modifications potentielles avant de conclure sur la compatibilité ou non du cœur du donneur avec le projet de transplantation.

Orage catécholergique : conséquences myocardiques

Trois phases se succèdent lors de l'engagement bulbaire préliminaire à la mort encéphalique. La première phase est dite d'hypertension intracrânienne. Elle se traduit par une hypertonie parasympathique marquée par l'existence de crises neurovégétatives associées à des accès de tachycardie et d'hypertension artérielle. La deuxième phase est dite phase agonique terminale entourant la mort encéphalique et elle se traduit par une hypertonie sympathique. Puis s'installe la phase de mort encéphalique conduisant à l'interruption des afférences centrales, l'abolition complète du tonus parasympathique, la diminution du tonus sympathique (existence de centres sympathiques médullaires cervicaux).

Les conséquences myocardiques de l'orage catécholergique seront : tachycardie par interruption du tonus cardiomodérateur, hypotension artérielle par vasoplégie en raison de la sympatholyse centrale (perte de la régulation centrale de la pression artérielle), baisse de la contractilité myocardique.

Recommandations pour la gestion hormonale du donneur

Wheeldon a défini des paramètres hémodynamiques acceptables et a standardisé la stratégie de réanimation chez ces donneurs. Il distingue le donneur standard, celui nécessitant une réanimation hormonale et celui chez qui est indiquée une circulation extra-corporelle (Weeldon, 2004). Un donneur dont la pression artérielle est basse (< 60 mmHg), les pressions veineuse centrale et capillaire pulmonaire élevées (> 10 mmHg), l'index de travail ventriculaire gauche abaissé et les doses d'inotropes importantes est l'indication typique d'une réanimation hormonale. Celle-ci sera suivie d'une réévaluation permettant finalement d'autoriser ou non le prélèvement. Les recommandations ont été clairement exprimées par la Conférence de consensus de Crystal City en 2001 avec recours aux hormones thyroïdiennes, à la vasopressine, la méthyl prednisolone et l'insuline, puis validées prospectivement (Zaroff et coll., 2002 ; Rosendale et coll., 2003 ; Novitzky et coll., 2006). Plus récemment, le blocage bêta-adrénérgique chez le donneur a été proposé par certains auteurs sur la base de travaux expérimentaux et cliniques (Seguin et coll., 2000 et 2001 ; McLean et coll., 2007 ; Pandalai et coll., 2008).

Critères d'acceptabilité : jusqu'où les repousser

Pour augmenter la disponibilité des greffons cardiaques, les critères initiaux définissant des greffons idéaux ont été revus et élargis. La notion d'un

greffon cardiaque dit marginal est ainsi née. Les paragraphes suivants vont rapporter les limites qui ont été placées à cet élargissement (tableau 13.I).

Tableau 13.I : Élargissement des critères de choix d'un donneur de cœur en vue de prélèvement d'après la Conférence de consensus Crystal City 2001 (d'après Rosengard et coll., 2002)

Critères	Élargissement
Âge	Les donneurs de plus de 55 ans peuvent être utilisés occasionnellement sachant que la coexistence avec une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et une ischémie prolongée augmente la probabilité de décès du receveur
Poids	Malgré un surcroît de risqué lié aux petits donneurs, le cœur d'un adulte de poids normal (70 kg) de sexe masculin conviendra à la plupart des receveurs
Hypertrophie ventriculaire gauche	Une hypertrophie ventriculaire gauche modérée (13 mm en échocardiographie sans HVG électrique) ne doit pas affecter la décision de prélèvement en particulier si l'ischémie est courte
Lésions valvulaires	Certaines lésions, comme une insuffisance mitrale ou tricuspide modérée ou une bicuspidie aortique sans fuite, peuvent être accessibles à une réparation <i>ex vivo</i> avant transplantation et n'affectent donc pas la décision de prélèvement
Lésions congénitales	Certaines lésions, telles qu'une communication interauriculaire de type <i>ostium secundum</i> peuvent être accessibles à une réparation <i>ex vivo</i> avant transplantation et n'affectent donc pas la décision de prélèvement
Angiographie coronaire	A. Donneur masculin d'âge 35-45 ans ou féminin d'âge 35-50 ans : indication de coronarographie en cas d'usage de cocaïne ou présence de 3 facteurs de risque cardiovasculaires B. Donneur masculin d'âge 46-55 ans ou féminin d'âge 51-55 ans : coronarographie recommandée C. Donneur d'âge > 55 ans : coronarographie fortement recommandée
Coronaropathie avérée	Les donneurs avec coronaropathie avérée modérée doivent être réservés aux receveurs en menace vitale à court terme

Âge du donneur

L'âge des donneurs a nettement augmenté ces 15 dernières années. L'âge moyen est actuellement au-dessus de 30 ans, et 8 % des donneurs ont plus de 50 ans (Registre de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire, 2008). Alors qu'il y a peu de variation dans l'âge des receveurs, il existe même une variation géographique pour les donneurs de cœur puisque c'est en Europe que la proportion de donneurs âgés est la plus forte : 19,6 % des donneurs ont dépassé 50 ans contre seulement 10 % aux États-Unis (Registre de la Société internationale de transplantation cardiaque et pulmonaire, 2008). Cette progression a été bien décrite par Lietz et coll. (2004).

Le jeune âge du donneur est un critère bien établi de succès au long cours de la transplantation cardiaque et l'âge apparaît dans le Registre international comme un facteur de risque de mortalité à 5 et 10 ans post-transplantation (Taylor et coll., 2008). Il reste qu'une transplantation cardiaque même avec un donneur âgé est préférable à l'absence de greffe (Lietz et coll., 2004) et qu'il faut prendre en compte des facteurs associés pour apprécier correctement le pronostic. Une longue durée d'ischémie ou une hypertrophie ventriculaire gauche rend plus péjoratif le pronostic d'une greffe avec donneur âgé (Russo et coll., 2007). En opposition, Blanche et coll. (2002) n'ont pas rapporté de différence de survie entre une cohorte de patients greffés avec des organes provenant de donneurs de plus de 50 ans *versus* moins. Pour Mercer et coll. (1998), la survie n'est également pas différente entre deux cohortes de receveurs ayant reçu des cœurs de donneurs de plus ou de moins de 49 ans. En revanche, ils rapportent une incidence supérieure de maladie vasculaire du greffon en cas de donneur âgé (Mercer et coll., 1998). Cependant, les premières publications de Gao et coll. (1997) ou l'étude récente publiée par Reiss et coll. (2007) avec des protocoles thérapeutiques actuels ne retrouvent pas cette influence sur la maladie vasculaire du greffon.

Le donneur âgé expose le greffon à l'existence de lésions coronariennes qui grèveront le pronostic du receveur. L'appréciation de l'intégrité du réseau coronarien du cœur du donneur âgé est donc un préliminaire indispensable à son utilisation faute de sous-estimer la présence de ces lésions vasculaires (Walker et coll., 2004 ; Grauhan et coll., 2007). La méthode de référence est l'angiographie coronaire. Ses limitations sont d'ordre logistique (difficulté de déplacement du donneur souvent instable, disponibilité d'équipes de coronarographistes...). Des organisations spécifiques doivent être mises en place dans les centres préleveurs pour tirer partie de ce pool de donneurs âgés. D'autres auteurs ont proposé l'utilisation de l'échographie de stress sous dobutamine (Arpesella et coll., 2006) mais cet examen pourrait cumuler difficultés techniques et incertitude diagnostique. Weng et coll. (2008) ont rapporté un cas d'angiographie coronarienne *ex vivo* du greffon ; ceci pourrait répondre à certaines situations où l'angiographie coronaire conventionnelle s'avérerait impossible à réaliser pour des raisons logistiques ; les auteurs n'évoquent cependant pas la prolongation de l'ischémie induite par leur évaluation.

Durée de l'ischémie

La durée de l'ischémie est depuis les années 1970 un déterminant établi de la souffrance myocardique. Le cœur est en effet extrêmement sensible à l'ischémie et sujet à la nécrose cellulaire en quelques minutes même en l'absence de contraction (Jennings et coll., 1990). Les données du Registre international de la Société de transplantation cardiaque et pulmonaire (2008) confirment la valeur pronostique de la durée d'ischémie sur la survie

à 5 et 10 ans. Toutefois, Russo et coll. (2007) ont établi à partir des données de l'*United Network for Organ Sharing database*, l'importance de l'intégration de cette donnée de durée dans l'ensemble des facteurs influençant la qualité du greffon, notamment l'âge. L'association donneur âgé et longue durée d'ischémie paraît la plus péjorative.

Poids du donneur et du receveur

Le poids du receveur, le poids du donneur et le ratio de poids donneur/receveur constituent des facteurs conditionnant le pronostic de la greffe cardiaque. Un receveur de poids bas ou trop élevé et un greffon venant d'un donneur sous-dimensionné par rapport au receveur ne sont pas favorables à la survie du greffé. L'idéal est un ratio proche de 1. Toutefois là encore, ce paramétrage est à faire en fonction de l'ensemble des données du receveur. De Meester et coll. (2001) ont démontré que plus l'instabilité hémodynamique du receveur était importante, moins il existait de marge dans la tolérance d'un ratio des poids donneurs/receveurs inadapté.

Évaluation de la dysfonction myocardique du donneur

La définition de la dysfonction myocardique du donneur est difficile à apporter. Pourtant, il semble que 25 à 50 % des cœurs refusés au prélèvement le soient pour une échocardiographie jugée insatisfaisante (Zaroff, 2004). La Conférence de consensus de Crystal City rapportée par Zaroff et coll. (2002) fixe à 45 % le seuil de FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) distinguant la fonction systolique normale du donneur de celle dite anormale. La contractilité ventriculaire gauche est cependant altérée chez le donneur par la modification des conditions hémodynamiques liées à la mort encéphalique (orage catécholergique), aux variations de pré- et post-charge ventriculaire et à la gestion hormonale du donneur. Zaroff et coll. (2003) ont ainsi établi que la fraction d'éjection ventriculaire gauche est un paramètre variable dans le temps et modifiable par les conditions de réanimation du donneur. Audibert et coll. (2006) et Boudaa et coll. (2000) ont rapporté l'intérêt du traitement de l'orage catécholergique du donneur pour améliorer les fonctions cardiaques et favoriser le prélèvement cardiaque.

Nouvelles pistes pour optimiser le pool des donneurs cardiaques

Différentes pistes sont maintenant explorées mais leur application reste délicate.

Donneur de cœur à cœur arrêté

La possibilité de prélever des cœurs de jeunes donneurs après un arrêt cardiocirculatoire réanimé a été évoquée dès 2000 par Livi et Caforio (2000). Ali et coll. (2007) ont rapporté une série de 38 patients transplantés malgré un arrêt cardiocirculatoire du donneur. Sur une longue période d'observation (1991-2006), ils n'ont pas observé de différence de survie entre les populations de patients greffés avec un cœur ayant subi ou non un arrêt cardiaque. Malgré sa probable faisabilité avec une sélection attentive des donneurs et des receveurs et des méthodes optimisées de préservation et d'évaluation des greffons, cette stratégie pose de fortes questions éthiques (Veatch, 2008) et requiert des évaluations supplémentaires.

Prévention des lésions de reperfusion

L'ischémie/reperfusion comprend bien la phase d'ischémie qu'il convient de réduire au mieux, mais elle comprend aussi la reperfusion. Après de longues années de débat, il est maintenant établi que la reperfusion par elle-même est susceptible de générer des lésions myocardiques définitives (voir chapitre « Syndrome d'I/R et préservation en transplantation cardiaque»). Ce concept de lésion de reperfusion (Yellon et Hausenloy, 2007) a amené à envisager un traitement du greffon avant sa transplantation, dans le but d'augmenter sa tolérance à l'ischémie/reperfusion. Plus applicable que le préconditionnement (traitement avant prélèvement du greffon) (Koerner, 2007), le postconditionnement (intervention avant remise en charge finale du greffon) améliore les fonctions du cœur de rat ischémié en hypothermie pendant 4 heures et cardioplégie (Lauzier et coll., 2007). Son application chez le patient n'a pour l'instant concerné que la protection contre l'infarctus (Piot et coll., 2008) et des résultats en transplantation sont attendus.

Machines de perfusion

Cette technologie en développement devrait permettre de réduire la durée de l'ischémie des greffons et d'assurer leur évaluation. Les machines de perfusion devraient rendre accessibles au prélèvement un certain nombre d'organes jusqu'alors rejetés. Plus avancées dans leur évaluation en prélèvement rénal, elles font actuellement l'objet d'actives recherches en transplantation cardiaque (Peltz et coll., 2008 ; Collins et coll., 2008).

En conclusion, face à la difficulté d'obtention de greffons cardiaques et à une population en attente de transplantation de plus en plus fragilisée, des propositions peuvent être faites. Sans cesser d'améliorer le fonctionnement de la filière de prélèvement, il est nécessaire de standardiser et optimiser la

réanimation du patient en état de mort encéphalique en prenant en compte la physiopathologie de la mort encéphalique. L'application des recommandations sur la réanimation hormonale des donneurs devra devenir effective au niveau des centres de prélèvement et leur validation confirmée sur de larges populations. Afin d'envisager un élargissement des critères d'attribution des greffons, les limites établies peuvent être repoussées. Il faut intégrer dans la décision de prélèvement l'état clinique du receveur potentiel, discuter la valeur de chacun des paramètres fonctionnels recueillis et optimiser l'hémodynamique du donneur. Le développement des stratégies de pré-, postconditionnement et de transport protégé du greffon est nécessaire pour améliorer la protection du greffon avant, pendant et après son prélèvement.

BIBLIOGRAPHIE

ALI A, LIM E, THANIKACHALAM M, SUDARSHAN C, WHITE P, et coll. Cardiac arrest in the organ donor does not negatively influence recipient survival after heart transplantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2007, **31** : 929-933

ARPESELLA G, GHERARDI S, BOMBARDINI T, PICANO E. Recruitment of aged donor heart with pharmacological stress echo. A case report. *Cardiovasc Ultrasound* 2006, **24** : 3

AUDIBERT G, CHARPENTIER C, SEGUIN-DEVAUX C, CHARRETIER PA, GRÉGOIRE H, et coll. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation* 2006, **82** : 1031-1036

BLANCHE C, KAMLOT A, BLANCHE D, KEARNEY B, MAGLIATO KE, et coll. Heart transplantation with donors fifty years of age and older. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002, **123** : 810-815

BOUDAA C, LALOT J, PERRIER J, VOLTZ C, STRUB P, et coll. Evaluation of donor cardiac function for heart transplantation: experience of a French academic hospital. *Ann Transplant* 2000, **5** : 51-53

CHIARI P, HADOUR G, MICHEL P, PIRIOU V, RODRIGUEZ C, et coll. Biphasic response after brain death induction: prominent part of catecholamines release in this phenomenon. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** : 675-682

CHRISTÉ G, HADOUR G, OVIZE M, FERRERA R. Brain death does not change epicardial action potentials and their response to ischemia-reperfusion in open-chest pigs. *J Heart Lung Transplant* 2006, **25** : 847-853

COLLINS M, MOAINIE S, GRIFFITH B, POSTON R. Preserving and evaluating hearts with ex vivo machine perfusion: an avenue to improve early graft performance and expand the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008, **34** : 318-325

DE MEESTER J, SMITS J, RUTGERINK E, PERSIJN G, HAVERICH A. Iso-risk curves as a tool for clinical decision-making: donor factors and medical urgency in cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001, **20** : 1099-1105

GAO H, HUNT S, ALDERMAN E, LIANG D, YEUNG A, SCHROEDER J. Relation of donor age and preexisting coronary artery disease on angiography and intracoronary ultrasound to later development of accelerated allograft coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997, **29** : 623-629

GRAUHAN O, SINIAWSKI H, DANDEL M, LEHMKUHL H, KNOSALLA C, et coll. Coronary atherosclerosis of the donor heart-impact on early graft failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, **32** : 634-638

HALEJCIO-DELOPHONT P, SIAGHY E, DEVAUX Y, UNGUREANU-LONGROIS D, RICHOUX JP, et coll. Increase in myocardial interstitial adenosine and net lactate production in brain-dead pigs: an in vivo microdialysis study. *Transplantation* 1998, **66** : 1278-1284

JENNINGS RB, MURRY CE, STEENBERGEN CJ, REIMER KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990, **82** (3 suppl) : II2-12

KOERNER M. Good news for donor hearts: postconditioning. *Transplantation* 2007, **84** : 1382-1383

LAUZIER B, SICARD P, BOUCHOT O, DELEMASURE S, MENETRIER F, et coll. After four hours of cold ischemia and cardioplegic protocol, the heart can still be rescued with postconditioning. *Transplantation* 2007, **84** : 1474-1482

LIETZ K, JOHN R, MANCINI D, EDWARDS N. Outcomes in cardiac transplant recipients using allografts from older donors versus mortality on the transplant waiting list implications for donor selection criteria. *J Am Coll Cardiol* 2004, **43** : 1553-1561

LIVI U, CAFORIO AL. Heart donor management and expansion of current donor criteria. *J Heart Lung Transplant* 2000, **19** (suppl 8) : S43-S48

MCLEAN K, PANDALAI P, PEARL J, BULCAO CF, LYONS JM, et coll. Beta-adrenergic receptor antagonism preserves myocardial function after brain death in a porcine model. *J Heart Lung Transplant* 2007, **26** : 522-528

MERCER P, SHARPLES L, EDMUNDS J, GITTINS R, BAINES J, et coll. Evaluating the donor pool: impact of using hearts from donors over the age of 49 years. *Transpl Int* 1998, **11** (suppl 1) : S424-S429

MERTES P, CARTEAUX J, JABOIN Y, PINELLI G, EL ABASSI K, et coll. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation* 1994a, **57** : 371-377

MERTES P, EL ABASSI K, JABOIN Y, BURTIN P, PINELLI G, et coll. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation* 1994b, **58** : 414-418

NOVITZKY D, WICOMB W, COOPER D. Electrocardiographic, haemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the Chacma baboon. *Heart transplant* 1984, **4** : 63

NOVITZKY D, COOPER D, ROSENDALE J, KAUFFMAN H. Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 2006, **82** : 1396-1401

PANDALAI P, MCLEAN K, BULCAO C, DUFFY JY, D'SOUZA KM, et coll. Acute Beta-blockade prevents myocardial beta-adrenergic receptor desensitization and preserves early ventricular function after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008, **135** : 792-798

PELTZ M, COBERT M, ROSENBAUM D, WEST L, JESSEN M. Myocardial perfusion characteristics during machine perfusion for heart transplantation. *Surgery* 2008, **144** : 225-232

PIOT C, CROISILLE P, STAAT P, THIBAUT H, RIOUFOL G, et coll. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008, **359** : 473-481

REISS N, LEPRINCE P, BONNET N, D'ALESSANDRO C, VARNOUS S, et coll. Results after orthotopic heart transplantation accepting donor hearts > 50 years: experience at La Pitie Salpetriere, Paris. *Transplant Proc* 2007, **39** : 549-553

ROSENDALE J, KAUFFMAN M, MCBRIDE M, CHABALEWSKI FL, ZAROFF JG, et coll. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts with improved early function. *Transplantation* 2003, **75** : 1336-1341

ROSENGARD B, FENG S, ALFREY E, ZAROFF JG, EMOND JC, et coll. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002, **2** : 701-711

RUSSO M, CHEN J, SORABELLA R, MARTENS TP, GARRIDO M, et coll. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age: an analysis of the united network for organ sharing database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007, **133** : 554-559

SEGUIN C, DEVAUX Y, AUBERT N, SIAGHY EM, ZANNAD F, et coll. Consequences of labetalol administration on myocardial beta adrenergic receptors in the brain dead pig. *Ann Transplant* 2000, **5** : 54-60

SEGUIN C, DEVAUX Y, GROSJEAN S, SIAGHY EM, MAIROSE P, et coll. Evidence of functional myocardial ischemia associated with myocardial dysfunction in brain-dead pigs. *Circulation* 2001, **104** (suppl 1) : I197-I201

SHIVALKAR B, VAN LOON J, WIELAND W, TJANDRA-MAGA TB, BORGERS M, et coll. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 1993, **87** : 230-239

SMITH M. Physiologic changes during brain stem death-lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004, **23** : S217-S222

SZABÓ G. Physiologic changes after brain death. *J Heart Lung Transplant* 2004, **23** : S223-S226

TANAKA K, LI H, CURRAN P, TAKANO Y, ARBIT B, et coll. Usefulness and safety of percutaneous coronary interventions for cardiac transplant vasculopathy. *Am J Cardiol* 2006, **97** : 1192

TAYLOR D, EDWARDS L, AURORA P, CHRISTIE JD, DOBBELS F, et coll. Registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008, **27** : 943-956

VAN LOON J, SHIVALKAR B, PLETS C, GOFFIN J, TJANDRA-MAGA T, FLAMENG W. Catecholamine response to a gradual increase of intracranial pressure. *J Neurosurg* 1993, **79** : 705-709

VEATCH RM. Donating hearts after cardiac death - Reversing the irreversible. *N Engl J Med* 2008, **359** : 672-673

WALKER A, FILDES J, LEONARD C, YONAN N. The influence of donor age on transplant coronary artery disease and survival post heart transplantation: is it safe to extend donor age? *Transplant Proc* 2004, **36** : 3139-3141

WENG C, CHANG C, LEE Y, SUE SH, LEE KC, et coll. Extending donor source with bench coronary angiography: a case report. *Transplant Proc* 2008, **40** : 2846-2847

WHEELDON D. Early physiologic measurements in the donor heart. *J Heart Lung Transplant* 2004, **23** : S247-S249

YELLON D, HAUSENLOY D. Myocardial reperfusion injury. *New Engl J Med* 2007, **357** : 1121-1135

ZAROFF J. Echocardiographic evaluation of the potential cardiac donor. *J Heart Lung Transplant* 2004, **23** : S250-252

ZAROFF J, ROSENGARD B, ARMSTRONG W, BABCOCK WD, D'ALESSANDRO A, et coll. Consensus conference report: Maximizing use of organs recovered from the cadaver donor: cardiac recommendations. *Circulation* 2002, **106** : 836-841

ZAROFF J, BABCOCK W, SHIBOSKI S, SOLINGER L, ROSENGARD B. Temporal changes in left ventricular systolic function in heart donors: results of serial echocardiography. *J Heart Lung Transplant* 2003, **22** : 383-388