

Gestion du donneur d'organes pédiatrique*

Management of paediatric organ donor

S. Blanot

Reçu le 4 septembre 2012 ; accepté le 18 novembre 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Les greffes pédiatriques souffrent d'une pénurie d'organes que compensent insuffisamment les priorités d'attribution, en particulier chez le petit enfant. Le prélèvement d'organes pédiatrique doit être valorisé par une optimisation de la prise en charge des enfants donneurs potentiels et de leur famille. Le diagnostic de la mort encéphalique est clinique dans un contexte étiologique compatible, et son irréversibilité nécessite d'être confirmée soit par deux électroencéphalogrammes nuls et aréactifs, réalisés selon des critères stricts, soit par une angiographie cérébrale. En réponse à l'arrêt des fonctions neurovégétatives centrales, le traitement neuroprotecteur cède alors la place à la réanimation systémique qui optimise en priorité l'état hémodynamique général et la fonction des greffons potentiels. Une connaissance rigoureuse sur le diagnostic de la mort encéphalique pédiatrique et une réflexion consensuelle sur la réanimation systémique de ces petits donneurs de greffons sont indispensables pour favoriser l'implication de toute une équipe de soins et participer humainement avec la coordination à l'approche de parents anéantis et oser rechercher leur consentement au don.

Mots clés Mort cérébrale · Pédiatrie · Don d'organe · Réanimation

Abstract Paediatric transplantation suffers from a real shortage of compatible organs which is not compensated by attribution priorities, particularly in the case of small children. Paediatric organ recovery should be given more importance by optimizing the intensive care of potential organ donors and family counselling. Brain death is a clinical diagnosis made in

the presence of complete and irreversible cessation of all brain functions, after identification of a compatible aetiology. The irreversible status of brain death can be confirmed by two isoelectric and non-reactive electroencephalograms, performed in strict conditions or based on cerebral angiography. Once brain death is confirmed, intensive care aims maintaining haemodynamic parameters, to protect organs instead of brain function. Procedures leading to the diagnosis of brain death in children as well as systemic intensive management of small donors should be well-known and accepted by each member of the caring team. This strategy aims at allowing the participation of the whole caring team and obtaining parents' confidence and consent for donation.

Keywords Brain death · Paediatrics · Organ donation · Intensive care unit

Introduction

Seule la mort encéphalique (ME) peut aboutir en France au prélèvement d'organes en pédiatrie ; les prélèvements sur donneur vivant pédiatrique et sur enfant à cœur arrêté ne sont pas autorisés. En 2011, 156 enfants ont été recensés en ME par l'Agence de la biomédecine (ABM) en France, dont 72 (42 %) ont été prélevés. De longue date, le constat d'un déséquilibre croissant entre le nombre d'enfants en attente de greffes et les organes disponibles a donc conduit à la mise en place de moyens contre cette pénurie, dont les priorités d'attribution pédiatrique pour des organes prélevés chez l'adulte jeune (arrêté du 6 novembre 1996). Malgré cela, en dix ans, de 2002 à 2011, 170 enfants sont décédés en liste d'attente dont plus de la moitié (51 %) avaient moins de six ans (ABM info service). À l'évidence, si ces priorités permettent de réduire partiellement la pénurie d'organes en transplantation pédiatrique, elles ne sont pas suffisantes et ne peuvent être systématiquement considérées chez le petit enfant, pour qui les greffes sont restreintes par de fortes contraintes morphologiques. Effectivement, alors que le taux

S. Blanot (✉)
Département d'anesthésie-réanimation,
hôpital Necker-Enfants-malades, AP-HP,
université Paris-Descartes, 149, rue de Sèvres,
F-75743 Paris, France
e-mail : stephane.blanot@nck.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2013 dans la session : *Don d'organes en pédiatrie*.

moyen de prélèvement d'organes pédiatrique de 2003 à 2011 avoisine 42 %, il est bas chez les moins de six ans (30 %), voire effondré chez les moins de deux ans (22 %) [ABM info service], ce qui aggrave l'espérance de vie des petits enfants sur liste d'attente.

Cette évolution justifie pleinement qu'une organisation réfléchie comprenant le diagnostic de la ME, la réanimation intensive des donneurs potentiels et l'approche des familles soit établie au sein de chaque unité de réanimation pédiatrique pour favoriser le don d'organes, en portant une attention encore plus soutenue pour les donneurs de petit poids. L'investissement de toute une équipe est requis pour évoluer humainement du recensement vers la réanimation systémique du donneur en passant par le diagnostic exact et accepté par tous de la ME. De la qualité de l'accompagnement et de l'information des familles répondent probablement la tolérance de chacun à la question du don et possiblement le taux d'acceptation des parents. Enfin, c'est à la considération d'une prise en charge médicale optimale de l'enfant décédé devenant donneur d'organes que répondent prioritairement la qualité des greffons et la réussite des transplantations et probablement aussi la reconnaissance et le respect des familles en deuil.

Épidémiologie des morts encéphaliques pédiatriques

Le taux global de mortalité dans une unité de réanimation pédiatrique est compris entre 4 et 9 % des patients hospitalisés dans cette unité [1–3], mais l'incidence des états de ME chez les patients de réanimation pédiatrique varie habituellement de 1 à 3 % [1,3,4]. Le décès par ME peut toucher toutes les tranches d'âge avec approximativement un petit tiers en dessous de deux ans, un tiers de deux à dix ans et le dernier tiers

de 11 à 18 ans (ABM info service). Seulement 2,1 % des ME concernent les nouveau-nés décédés en réanimation [5]. Les causes de ME chez l'enfant sont multiples et comparables à l'adulte. Elles se distinguent de ces dernières pour leur prévalence de causes non naturelles, avec pour chef de file le traumatisme crânien grave accidentel, qu'il soit la conséquence d'un accident domestique ou de la voie publique (ABM info service) (Fig. 1). Cette particularité sur l'étiologie accidentelle aura des conséquences importantes pour les entretiens avec les parents de l'enfant, et bien évidemment pour les formalités administratives et judiciaires à venir. Les causes asphyxiques, naturelles ou non, viennent au deuxième plan, par noyade, suffocation ou strangulation identifiée. Les causes neurochirurgicales (accident vasculaire cérébral, hydrocéphalie obstructive et tumeurs cérébrales, à l'exception des tumeurs malignes limitant le don) représentent 15 à 20 % des ME (ABM info service). Rarement, la ME n'a aucune cause identifiée, c'est le cas notamment des morts subites inopinées qui représentent 5 % pour Ashwal [5] et des hématomes sous-duraux aigus non accidentels [6]. La déclaration administrative des causes de mort non naturelle peut être complexe, alourdissant d'autant les démarches légales et judiciaires pour autoriser une démarche de prélèvement d'organes, qui pourra être encadrée par des médecins légistes [7,8].

Les ME compliquant des méningites communautaires bactériennes s'expliquent par l'engagement cérébral ischémique dû à l'œdème massif. Il est recommandé de prélever après un traitement antibiotique à posologie méningée chez le donneur pendant au moins 24 à 48 heures et de poursuivre cette même antibiothérapie chez le receveur pendant au moins cinq jours [9]. De même, il est demandé d'avoir pu constater chez le donneur une régression patente des signes de l'infection sévère en cours [10]. En revanche, les méningoencéphalites virales, notamment herpétiques ou à germe

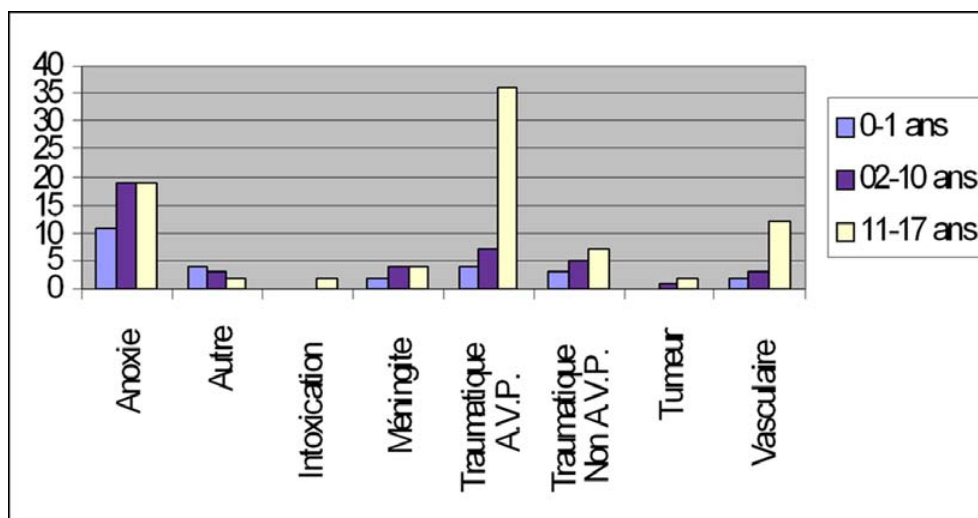


Fig. 1 Causes de mort encéphalique chez l'enfant par tranches d'âge en 2011 (ABM info service)

non identifié, restent des contre-indications formelles au don d'organes [11]. Par analogie, la recherche systématique de maladies transmissibles (virus de l'immunodéficience humaine 1 et 2, virus T-lymphotropique humain 1, hépatite virale B et C, cytomégalovirus, virus d'Epstein-Barr, syphilis, toxoplasmose) est obligatoire et réglementée en France par arrêté. Leur positivité contre-indiquera ou restreindra l'indication de greffe à des receveurs particuliers et avertis.

Chez le nouveau-né de moins d'un mois, les causes de ME sont pour la majorité des encéphalopathies anoxo-ischémiques, suivent les traumatismes obstétricaux, les malformations et hémorragies cérébrales, les causes infectieuses, les morts subites du nourrisson, les traumatismes non accidentels et enfin les causes métaboliques [12]. L'anencéphalie congénitale ne peut être considérée.

Diagnostic de mort encéphalique

La ME, préalablement définie par les scientifiques, apparaît légalement en France par arrêté du Conseil d'État en juillet 1993, est consacrée par décret en décembre 1996 [13], puis est définie par le Code de la santé publique (art. 1232-1 et art. 1232-2). En résumé, le diagnostic de la ME chez l'enfant est clinique, après identification d'une étiologie compatible avec cet état d'aggravation neurologique. L'examen est pratiqué par deux médecins à un intervalle de temps tenant compte de la pathologie identifiée et requiert chez le patient de réanimation le constat simultané d'absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ou stimulée par la douleur, d'abolition de tous les réflexes du tronc et d'absence totale de ventilation spontanée (vérifiée par une épreuve d'hypercapnie) en l'absence de facteurs confondants (médicaments, instabilités hémodynamiques, hypothermie...). De plus, chez l'enfant comme chez l'adulte, il faut pouvoir attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique soit par deux électroencéphalogrammes (EEG) nuls et aréactifs à un intervalle de temps « adapté » à l'âge de l'enfant, soit par une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique. La loi apporte peu de précisions particulières pour la pédiatrie, concernant l'intervalle de temps à respecter entre les deux EEG effectués pour les enfants de moins de cinq ans, qui doit s'allonger d'autant plus que l'enfant est plus jeune [13].

Le diagnostic de ME est dans tous les cas suspecté cliniquement dans un contexte étiologique compatible, si un enfant présente un coma profond et totalement aréactif, avec perte de tous les réflexes du tronc cérébral (Annexe A). Cela impose que les patients hospitalisés en réanimation pédiatrique soient examinés neurologiquement tous les jours, en tenant compte du niveau de sédation ou de curarisation imposé. On se méfiera tout particulièrement du risque d'erreur engendré par une hypothermie (< 35 °C) [9], fréquente chez l'enfant com-

ateux, ainsi que d'autres facteurs confondants, tels l'instabilité hémodynamique, les désordres hydroélectrolytiques, acidobasiques ou endocriniens sévères [13–16].

On éliminera aussi de possibles intoxications par des agents dépresseurs du système nerveux central [14–16]. Hors de la réanimation, les jeunes enfants sont exceptionnellement soumis à ces intoxications en dehors des rares tentatives d'autolyse ou des situations de maltraitance, où l'agression physique peut se combiner à l'intoxication criminelle. Ces agents peuvent être recherchés et quantifiés dans le sang des patients comateux au moindre doute sur l'étiologie de l'état clinique de l'enfant. Le diagnostic de ME peut ainsi être validé chez un enfant qui présente un tableau clinique compatible, à l'issue d'un traitement barbiturique intraveineux pour réduire une hypertension intracrânienne sévère, lorsque le taux sérique retrouvé est devenu inférieur aux taux thérapeutiques habituels [15,16].

L'examen clinique neurologique visant à confirmer la ME doit être effectué avec précision [9,14–17]. La profondeur du coma doit être confirmée par l'absence de réponse motrice (en dehors des mouvements anormaux par réflexe spinal) à une stimulation douloureuse standard répétée et appliquée précisément sur l'ensemble du corps. L'examen de toutes les paires crâniennes vient ensuite vérifier l'absence de réponse réflexe du tronc cérébral. On s'informerait particulièrement de la dimension des pupilles et de leur réactivité à la lumière, du réflexe cornéen, du réflexe oculocardiaque, du réflexe de toux à l'aspiration bronchique, du réflexe oculo-vestibulaire (nystagmus avec phase rapide du côté opposé à l'oreille stimulée après injection de liquide froid dans le canal auditif externe), voire du réflexe oculo-céphalique (en l'absence de lésion cervicale). Aucun délai n'est requis pour préjuger de la validité de l'examen clinique, toutefois, cet examen doit être répété et rester inchangé, tout au long de la démarche de prélèvement d'organes [9,13,15].

Après avoir constaté un état clinique compatible avec une ME d'étiologie déterminée, il faut vérifier l'absence de ventilation spontanée par une épreuve d'hypercapnie, appelée aussi test d'apnée [9,13,15,16]. Le principe du test d'apnée est de démontrer l'absence de tout mouvement respiratoire, normalement déclenché par le centre respiratoire bulbaire, en réponse à une stimulation hypercapnique aiguë. Pour son exécution, on doit permettre à la PaCO₂ d'augmenter suffisamment (> 60 mmHg) pour stimuler la respiration, tout en maintenant une oxygénation satisfaisante (SpO₂ > 90 %) par une sonde d'O₂ délivrant un débit continu de 1 à 5 l d'O₂/min selon l'âge et en protégeant le donneur d'une évolution fatale cardiocirculatoire ou respiratoire. Un test d'apnée doit donc être fait avec rigueur et précaution pour être à la fois utile au diagnostic légal de ME et ne pas risquer de perdre le donneur potentiel [18].

Ce premier examen clinique complet comprenant le test d'apnée doit être consigné par le médecin qui en a établi le

diagnostic dans l'observation médicale du patient et potentiellement, sur un formulaire de recensement. Dans le cas où on s'orienterait vers un don d'organes, il est indispensable que ce diagnostic concordant de ME soit établi par deux médecins titulaires n'ayant aucun conflit d'intérêt dans la démarche et ayant pratiqué chacun un examen clinique diagnostique, sans notion d'intervalle de temps particulier et consigné sur un procès-verbal officiel de constat de la mort.

Diagnostic paraclinique de confirmation d'irréversibilité de la mort encéphalique

En France, les seuls tests validés pour confirmer l'irréversibilité de la ME sont l'EEG et les examens d'angiographie cérébrale, faits selon des protocoles précis [13]. Ce n'est pas le cas des *guidelines* américaines où ces tests dits ancillaires ne sont plus systématiquement indispensables, mais sont des aides en cas de doute au diagnostic clinique de ME, même chez l'enfant [16]. Bien que fort utile au diagnostic physiopathologique et au suivi de l'état de la circulation cérébrale des patients, le doppler transcrânien (DTC) n'est pas encore reconnu en France légalement pour valider le diagnostic de ME. Il en va de même pour les potentiels évoqués du tronc cérébral.

Le DTC mesure au lit du malade les vitesses circulatoires dans les artères cérébrales [19]. L'utilisation régulière du DTC comme instrument du monitoring cérébral en réanimation pédiatrique, quel que soit l'âge de l'enfant [20,21], a permis de décrire les modifications caractéristiques de la disparition de la circulation cérébrale retrouvées lors de la ME. La diminution des vitesses circulatoires diastoliques en est le premier. Quand cette diminution s'accroît, il apparaît progressivement au DTC répété une baisse des vitesses systoliques, puis une inversion des vitesses diastoliques et enfin une absence de circulation diastolique accompagnée au début de petits pics protosystoliques (Fig. 2). Le DTC est donc un examen simple et reproductible, permettant de suivre l'évolution de la circulation artérielle cérébrale. Il permet ainsi de confirmer le diagnostic de ME chez l'adulte avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 99 %, selon une méta-analyse portant sur dix études publiées entre 1980 et 2004 [22]. Ces résultats imparfaits pour faire du DTC un test diagnostique fiable de ME sont certainement applicables à la pédiatrie. Pour quelques auteurs [23,24], un flux diastolique inversé est un signe d'hypertension intracrânienne sévère mais possiblement réversible. Pour d'autres, l'absence de flux ou un flux diastolique rétrograde pourrait s'observer dans le cas de cardiopathie congénitale avec shunt intracardiaque [25]. Dans le contexte de décompression cérébrale physique thérapeutique (craniectomies de décharge), une ME confirmée peut s'accompagner d'un flux télédiastolique conservé au DTC [26], comme cela est déjà mentionné chez le nourrisson aux fontanelles largement

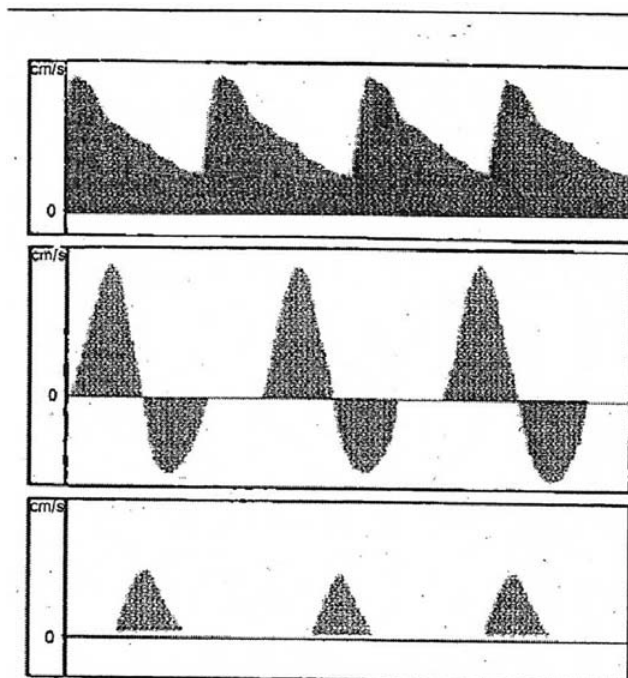


Fig. 2 Différents aspects du signal doppler transcrânien. En haut : normal avec courbe systolodiastolique, au milieu : *back-flow* avec pics systoliques et flux diastolique inversé, en bas : pics protosystoliques isolés. D'après Monteiro et al. [22]

ouvertes [27]. Ainsi, compte tenu des incertitudes pour affirmer le diagnostic de ME par le DTC, celui-ci ne peut pas être retenu comme une méthode standard valide pour juger légalement de la ME en France. Il reste un outil majeur pour l'orientation du diagnostic et le suivi quotidien de la circulation cérébrale des patients. Il peut permettre d'objectiver l'aggravation neurologique constatée cliniquement et préciser précocement le bon moment (disparition du flux diastolique avec pics protosystoliques) pour aller constater l'arrêt de la circulation cérébrale en angiographie et confirmer ainsi le diagnostic de ME [22,27,28]. En conclusion et bien que sans aucune valeur légale, le suivi DTC dans la surveillance clinique d'un enfant évoluant vers la ME prend la valeur d'un « test ancillaire français » majeur du diagnostic clinique de ME (une sorte de « monitoring circulatoire cérébral »), et l'avenir pourrait lui reconnaître dans ce contexte une place plus « validante » [28].

La ME est définie par une cessation irréversible des fonctions cérébrales, ce que confirme une angiographie cérébrale en démontrant une interruption objective de la circulation vasculaire encéphalique (malgré une pression artérielle [PA] moyenne préservée), qui n'est en rien influencée par des taux circulants d'agents dépresseurs du système nerveux central. C'est la pression intracrânienne supérieure à la PA systémique qui empêche cette circulation de l'encéphale (Fig. 3). La circulaire du 4 décembre 1996 précise les

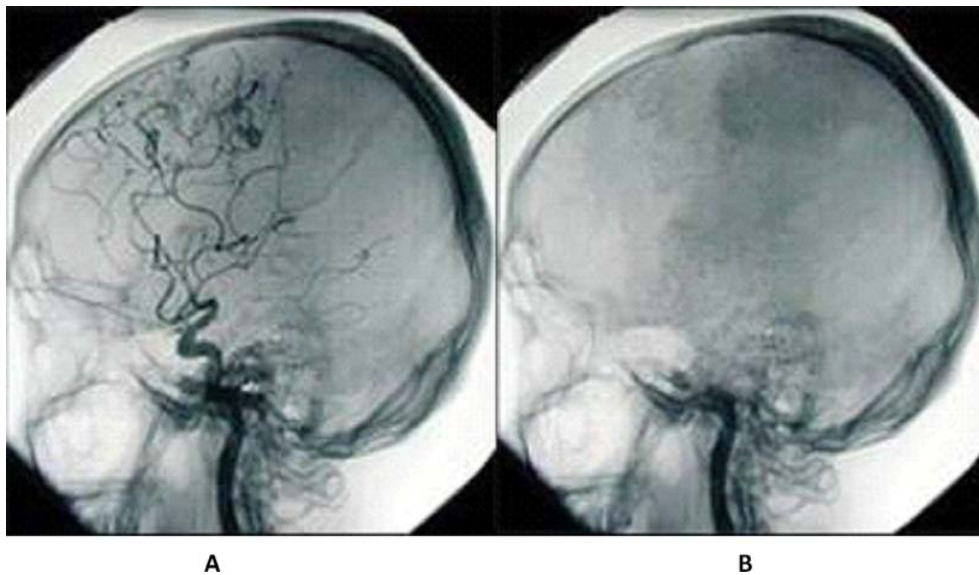


Fig. 3 Artériographie cérébrale conventionnelle des quatre axes. a : opacification normale ; b : absence d'opacification des artères cérébrales intracrâniennes, confirmant l'arrêt de la circulation encéphalique et donc de la mort encéphalique

conditions de réalisation de cet examen : l'angiographie doit être effectuée par un radiologue entraîné et peut être réalisée par voie veineuse ou artérielle. Elle doit comporter des images réalisées à 60 secondes au moins après l'injection de produit de contraste [13]. L'artériographie cérébrale par injection des quatre axes artériels cérébraux (deux carotides internes et deux vertébrales) est l'examen angiographique de référence. Cet examen se pratique sur table de radiologie interventionnelle par une équipe entraînée de radiologie, après transport du patient intubé et ventilé. L'injection de produit de contraste se fait après cathétérisme artériel rétrograde après ponction de l'artère fémorale. Cet examen qui se heurte à des difficultés techniques évidentes n'est pas sans risque pour ces patients instables sur le plan hémodynamique et peut s'en trouver différencié par l'indisponibilité des moyens matériels ou humains [15]. Ces dernières années, la technique de l'angioscanner cérébral s'est développée chez l'adulte sous l'impulsion de Dupas et al. [29] pour simplifier le diagnostic angiographique de la ME et accélérer ce diagnostic chez les patients présentant des taux sanguins élevés d'agents dépresseurs du système nerveux central. Un premier scanner sans injection (première acquisition d'images) est réalisé pour montrer l'état du parenchyme cérébral et en particulier des zones hémorragiques chez les traumatisés crâniens. Le scanner hélicoïdal est ensuite fait en deux phases après injection intraveineuse (à l'injecteur automatique) d'un agent de contraste iodé non ionique, d'une quantité de 2 ml/kg à un débit de 2 à 3 ml/s, sur une bonne voie veineuse périphérique (peut poser problème sur les cathéters 24 Gauges des nourrissons). La PAM de l'enfant doit être maintenue à des valeurs normales pour l'âge avec une diurèse préservée. La deuxième acquisition d'images débute 20 secondes après l'injection de l'agent

de contraste, en balayant l'ensemble de l'encéphale et permet de confirmer l'opacification des deux artères temporales, témoignant que le contraste a bien été injecté. La troisième série d'images débute une minute après injection, avec les mêmes paramètres que ceux utilisés lors des premières acquisitions. Sur ces images, on recherche l'absence d'opacification des deux artères péricalleuses, des artères terminales du cortex, des deux veines cérébrales internes et de la grande veine cérébrale de Galien, définissant un score à 7 points de ME établi par Dupas et al. (Fig. 4) [29]. En 1998, une conférence d'experts réunissant l'Établissement français des greffes, la Société française de transplantation, la Société française de radiologie et la Société française de réanimation (SRLF) avait validé la méthode. Pour promouvoir la prise en charge des sujets en ME, une conférence d'experts en 2003 a recommandé officiellement l'angioscanner comme moyen de confirmation de l'arrêt circulatoire cérébral [9]. L'angioscanner nécessite toujours le transport du patient en radiologie, mais la technique paraît simplifiée, permettant un réel gain de temps si un protocole préalable a été clairement établi pour la réalisation et les conclusions à tirer de cet examen. En plus du travail de Dupas et al. [29] qui intégraient deux enfants adolescents dans leur étude originale, la technique a été appliquée avec succès dans un travail mené chez 28 enfants de tous âges [30]. L'absence d'opacification des sept vaisseaux cités préalablement, confirmant l'arrêt de la circulation cérébrale peut donc attester de l'irréversibilité de la ME chez l'enfant (Figs. 5, 6).

L'analyse des images lors de la deuxième phase d'acquisition de l'angioscanner peut révéler chez certains patients un retard d'opacification et une stagnation du produit de contraste (*stasis filling*) dans les segments artériels sous-

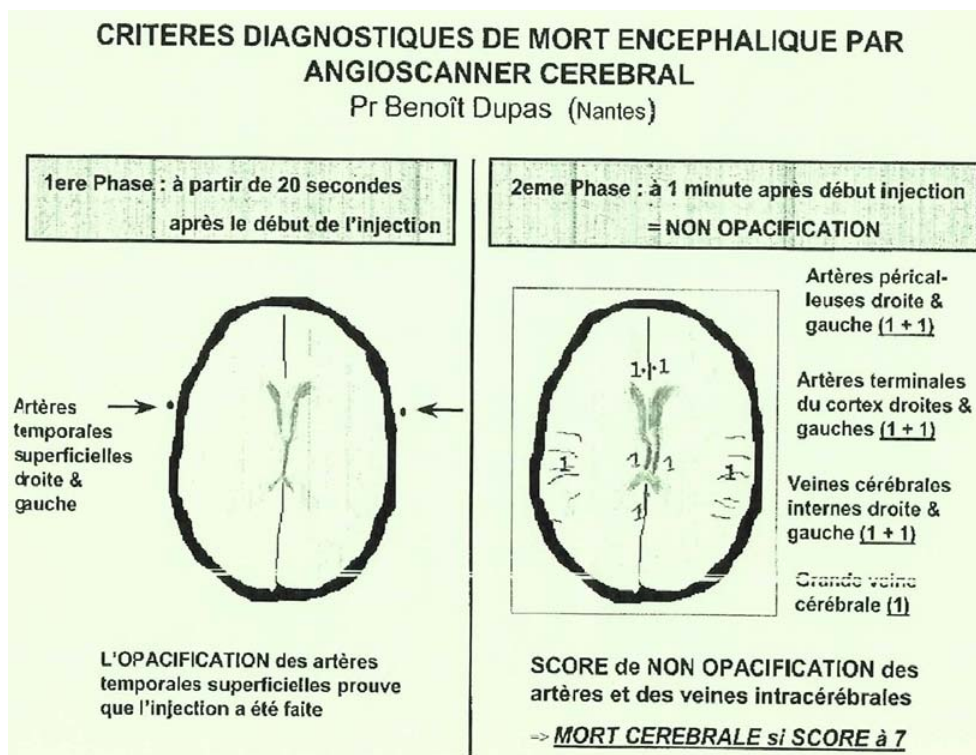


Fig. 4 Score de mort encéphalique à l'angiocanner. D'après Dupas et al. [29]

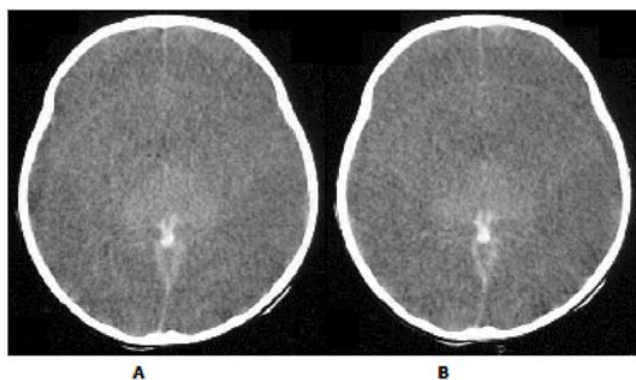


Fig. 5 Coupes d'angiocanner avant (a) et 60 secondes après (b) injection intraveineuse du produit de contraste chez un jeune enfant (un an) en mort encéphalique

arachnoïdiens, en particulier péricalleux et de la portion horizontale des artères terminales corticales. Cela invalide la notion d'arrêt de la circulation cérébrale sur le score de Dupas, et l'angiographie doit être répétée ultérieurement. C'est dans ce contexte, et suite aux travaux de Leclerc et al. [31] que la Société française de neuroradiologie a révisé les critères diagnostiques du score de Dupas après réalisation de l'angiocanner, en excluant certains vaisseaux sensibles de l'analyse [31,32]. Un score à cinq points s'est établi alors sur l'absence d'opacification des veines profondes (deux veines cérébrales internes et une grande veine cérébrale) et des

branches corticales (M4) des artères cérébrales moyennes de façon bilatérale sur l'hélice réalisée à 60 secondes. Plus récemment, Frampas et al. [33] ont rapporté que l'absence d'opacification des segments corticaux des artères terminales corticales bilatérales et des veines cérébrales internes suffisait au diagnostic d'arrêt circulatoire cérébral. Ce score à quatre points, qui a démontré une sensibilité supérieure au précédent score à sept points et une spécificité de 100 % pour le diagnostic de ME, reçoit l'approbation des sociétés savantes d'anesthésie et de réanimation et du conseil médical et scientifique de l'ABM [34], et suffit pour confirmer la ME chez l'enfant. On notera que, de réalisation moins facile pour son environnement magnétique, l'IRM permet aussi une angiographie diagnostique de ME reconnue par l'ABM.

La loi qui exige de confirmer une ME clinique par un test documentant son irréversibilité reconnaît pour cela la valeur diagnostique du silence électrique cérébral à l'EEG. La réalisation de l'EEG dans ce cadre précis répond à une méthodologie stricte, élaborée à partir de travaux réalisés en 1989 par la Société de neurophysiologie clinique de langue française [35], reprenant en partie les recommandations américaines. Elles concernent l'adulte et l'enfant de plus de cinq ans ; les critères de ME chez l'enfant plus jeune ont des exigences supplémentaires [36,37].

Pour confirmer une ME, l'EEG validant doit être réalisé chez un sujet réchauffé à plus de 35 °C alors que l'administration des substances dépressives pour le système nerveux

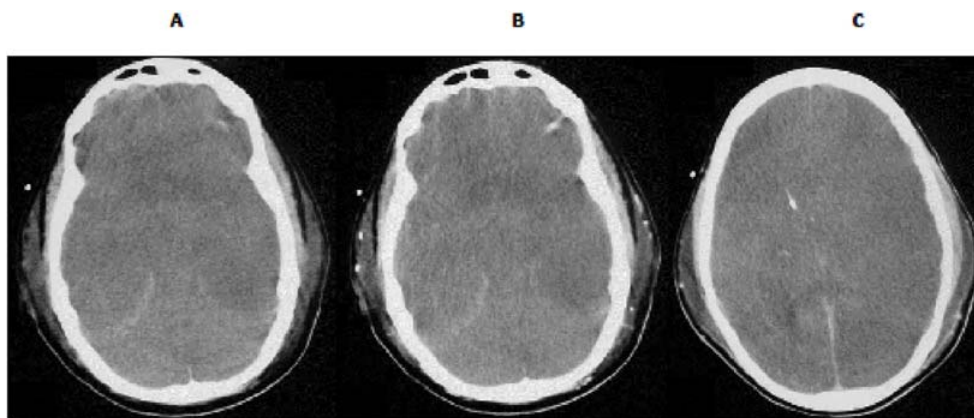


Fig. 6 Coupes d'angiostScanner avant (a), 20 secondes après (b : opacification des artères temporales extracrâniennes) et 60 secondes après (c), injection intraveineuse du produit de contraste chez un enfant de 11 ans en mort encéphalique (pas d'opacification artérielle intracrânienne, mais capteur de pression intracrânienne hémisphérique droit, visible sur la coupe à 60 secondes)

central est interrompue et que leurs concentrations sériques sont à des niveaux thérapeutiques moyens ou bas [16]. C'est le cas par exemple d'un traitement normalement conduit amenant à des taux sériques antiépileptiques de phénobarbital de 15 à 40 $\mu\text{g/ml}$ ou d'une pentothalémie neuro-réanimatoire résiduelle ($< 50 \mu\text{g/ml}$) qui ne doivent pas influencer sur la valeur diagnostique d'un EEG nul et aréactif. En pratique, deux tracés réalisés à quatre heures d'intervalle pendant au moins 30 minutes d'enregistrement, sur un tracé de huit à dix pistes, à une amplitude maximale de détection pour une sensibilité de 2 à 3 $\mu\text{V/mm}$ [35,37], doivent rester strictement plats ou isoélectriques et aréactifs quelle que soit la stimulation effectuée. Chez l'enfant, il n'est pas toujours possible de respecter les conditions standards de réalisation de l'EEG, en particulier la distance interélectrode de 10 cm qui doit donc être réduite proportionnellement à la dimension de la tête de l'enfant [38]. La circulaire d'application du décret du 2 décembre 1996 précise que l'intervalle de temps entre les deux tracés EEG doit être allongé pour les enfants de moins de cinq ans, et ce, d'autant plus que l'enfant est plus jeune [13]. Les recommandations américaines précisaient en 1987 la durée de l'intervalle requis entre les deux examens observationnels cliniques accompagnés d'EEG selon l'âge de l'enfant [14]. En dessous de sept jours de vie, poser le diagnostic de ME n'était pas recommandé. De l'âge de sept jours à deux mois, il fallait attendre 48 heures, de deux mois à un an : 24 heures, et au-delà d'un an : 12 heures, sauf en cas d'encéphalopathie postanoxique où ce délai était prolongé à 24 heures. Notons que les EEG étaient considérés comme des tests ancillaires (d'aide au diagnostic clinique) mais que s'ils étaient imposés en dessous d'un an, ils devenaient aléatoires au-dessus, selon la pertinence de l'examen clinique qui pouvait suffire. De façon étonnante, dans une étude publiée un an plus tard et portant sur 45 petits enfants en ME, il n'a pas été trouvé de différence concernant les critères de ME et la durée d'observation entre les défunts âgés de deux mois à un an et ceux

âgés de plus d'un an [39]. Pour les auteurs, ce constat justifiait déjà de raccourcir les durées de prise en charge des donneurs potentiels pédiatriques de plus de deux mois pour se rapprocher de la pratique chez l'adulte, permettant ainsi de limiter la détérioration des greffons potentiels morphologiquement rares et très convoités des petits donneurs. Ce constat avait d'ailleurs retenu l'attention des experts ABM, SRLF et Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) de la conférence de 2005, annonçant que dès l'âge d'un an le diagnostic de la ME chez l'enfant n'est pas différent par rapport à l'adulte [9], sans modifier les recommandations en dessous de cet âge. Dans les dernières *guidelines* américaines où les tests ancillaires ne sont pas imposés pour le diagnostic de la ME, les délais recommandés entre deux examens cliniques, accompagnés si besoin par un EEG, sont réduits à 12 heures après un mois de vie et à 24 heures en dessous de cet âge [16] diag. De plus, les auteurs mentionnent la possibilité de raccourcir ces nouveaux délais d'observation imposés, si un test ancillaire réalisé précocement vient confirmer les constatations d'un examen clinique simultané et compatible avec la ME pour les enfants de tous âges. Il apparaît donc bien que la tendance générale soit à la réduction de cet intervalle d'observation et d'EEG validant, probablement au bénéfice de la qualité des greffons potentiels, dans le cadre de démarches de prélèvement rigoureuses et non opposables. Effectivement, ce n'est pas tant le délai entre les EEG qui importe le plus, mais plutôt la qualité de la démarche globale. Quand la cause de la mort est connue, que les critères cliniques du diagnostic de ME sont concordants entre deux médecins, que les conditions de ce diagnostic sont irréprochables (température, hémodynamique et aucun autre facteur confondant), que l'épreuve d'apnée est positive, que le premier EEG est plat et aréactif dans des conditions de réalisation irréprochables et que les « toxiques interrompus » sont absents ou à des taux sanguins bas, il pourrait être dommageable pour la qualité des greffons de prolonger ce délai d'observation bien au-delà de

ce qui est préconisé chez l'adulte pour confirmer l'irréversibilité d'un diagnostic clinique déjà établi. Si en plus, les parents (et/ou la justice) qui ont bien compris la situation désespérée irréversible pour leur enfant acceptent la démarche d'un don exceptionnel par sa compatibilité morphologique, il pourrait être aussi regrettable pour la relation de confiance établie avec la famille de prolonger ce délai d'observation médicale. En cas d'échec sur le prélèvement ou la greffe, c'est toute la démarche globale, la « chaîne de vie », qui s'en trouve affectée. Il faut donc s'efforcer de promouvoir le diagnostic angiographique (par l'accès permanent à l'angioscanner pour les enfants de tout âge), mais dans le cas échéant il devient logique et scientifiquement acceptable de concevoir que l'intervalle de temps entre deux EEG validants soit (au-delà de la quatrième heure) laissé désormais à la discrétion du réanimateur qui participe au diagnostic clinique, signe le procès-verbal de décès et se trouve avec le coordinateur au cœur de la démarche.

En dessous de sept jours de vie, le concept de ME existe aussi, mais si son diagnostic clinique peut être plus délicat (maturation neurologique), alors son irréversibilité paraît encore plus difficile à objectiver. L'EEG ne paraît pas être un test fiable pour confirmer la ME du nouveau-né, car ce dernier au cerveau immature peut présenter des périodes brèves normales de silence électrique [40]. Les causes d'encéphalopathie anoxo-ischémique sont plus fréquentes chez le tout-petit dont le cerveau a des facultés importantes de récupération, justifiant alors de prolonger beaucoup l'intervalle entre les deux EEG validants [38]. Par ailleurs, en dessous de sept jours de vie, où des résultats discordants entre EEG et angiographie ont été observés chez des enfants en ME clinique [12], il est recommandé, pour confirmer l'irréversibilité de ce diagnostic, d'ignorer les EEG au profit d'une artériographie cérébrale [38] même si la fontanelle ouverte, voire élargie du petit nourrisson peut retarder l'arrêt circulatoire cérébral.

Depuis les années 1990, après l'essor de l'EEG numérisé qui permet de faire varier les références, les montages, les gains, les filtres numériques après l'acquisition du signal, il a été nécessaire de redéfinir les critères diagnostiques d'EEG numérisé pour le diagnostic de la ME. Effectivement, l'EEG numérisé donne des tracés plus « riches » en pseudorythmes, pouvant atteindre 1 à 2 μ V, provenant de parasites environnementaux (fréquents chez l'enfant dont l'environnement électrique et toutes les électrodes EEG, électrocardiogramme... sont plus proches) qui risquent de rendre l'interprétation délicate.

Les potentiels évoqués du tronc cérébral ont pour but de démontrer que les noyaux du tronc cérébral ne répondent pas à différents stimuli auditifs ou somatosensoriels [41,42]. Ils n'ont aucune valeur légale pour confirmer le diagnostic de ME en France.

Réanimation systémique du donneur pédiatrique

L'hypertension intracrânienne incontrôlable et l'engagement cérébral anoxique lors du passage progressif en ME entraînent une perte des commandes centrales des grandes fonctions de l'organisme [43,44]. Un état physiopathologique particulier s'installe alors chez l'enfant en ME, résultant de perturbations neurovégétatives majeures par atteinte des connexions hémisphériques centrales et du tronc cérébral (défaillance circulatoire, thermique et métabolique) et par troubles de la régulation neurohormonale. Il s'y associe un défaut d'extraction d'oxygène périphérique [45]. Cet état aboutit à des dysfonctions multiorganiques qui risquent d'altérer fortement la qualité des greffons potentiels. Durant toute cette phase de réanimation, menant du diagnostic de ME jusqu'au prélèvement d'organes au bloc opératoire, il est impératif de considérer toutes ces perturbations éloignant le corps du donneur pédiatrique de son état de fonctionnement physiologique. La thérapie neuroprotective étant abandonnée à ce stade de la prise en charge du potentiel donneur, la réanimation systémique permet d'optimiser le fonctionnement multiorganique. L'évaluation continue et le traitement systématique de toutes ces perturbations organiques et métaboliques permettront de mieux préserver la qualité des greffons et d'améliorer la réussite des transplantations [9,43,44]. La fonction cardiocirculatoire est principalement perturbée, ainsi que la fonction respiratoire, endocrinienne, thermique et métabolique. Les perturbations peuvent être encore accentuées par la cause initiale de la ME ou le traitement réanimatoire préalable au décès du patient.

Les perturbations circulatoires sont prioritaires à considérer car leur traitement attentif, voire agressif est bénéfique pour la perfusion de tous les organes dont les greffons potentiels. L'atteinte du système nerveux autonome lors de l'installation progressive de la ME entraîne des crises neurovégétatives avec hypertonie parasympathique lors de l'hypertension intracrânienne (HTIC) sévère, puis une stimulation sympathique intense lors de la phase agonique caractérisée par une tachycardie et une hypertension artérielle. À la phase de ME constituée, l'interruption des fibres parasympathiques d'origine bulbair est complète et confirmée par l'aréactivité cardiaque à l'injection d'atropine, alors que la sympatholyse artérielle et veineuse périphérique s'accroît, créant une hypotension artérielle par vasoplégie sans compensation myocardique [9,46]. La ME s'accompagne à l'échocardiographie dans 57 % des cas d'une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection < 50 % ou fraction de raccourcissement < 28 %) [47], qui va contribuer à aggraver l'instabilité circulatoire.

Les perturbations hémodynamiques neurovégétatives de cet état avancé de ME, combinant vasoplégie, tachycardie et dysfonction myocardique, vont s'associer à une hypovolémie

par contraction des volumes liquidiens extracellulaires d'origine multiple. La restriction hydrique préalable pour prévenir l'atteinte cérébrale primaire, l'utilisation de furosémide et de mannitol dans le même objectif thérapeutique et l'importance de la polyurie liée à la survenue d'un diabète insipide chez 40 à 70 % des enfants en ME [9,43] sont les causes de cette hypovolémie importante chez le donneur pédiatrique, déjà plus sensible que l'adulte à ces écarts liquidiens extracellulaires [38,43,48]. Ainsi, l'anomalie métabolique la plus fréquemment rencontrée dans la ME est l'hypernatrémie, observée chez 71,4 % des enfants (souvent > 155 mmol/l). La prévention de cette déshydratation avec surcharge osmolaire réside en premier lieu dans la surveillance étroite et l'équilibration du bilan hydrique entrée-sortie par des solutés de perfusion adaptés. L'administration de desmopressine intraveineuse discontinue qui limite les pertes hydroélectrolytiques dues au diabète insipide contribue aussi à diminuer l'incidence de l'hypotension artérielle [43].

La vasoplégie neurogénique et la dysfonction myocardique de la ME, combinées aux variations physiologiques de l'homéostasie cardiocirculatoire selon l'âge de l'enfant, peuvent aggraver cette hypotension artérielle et imposent un monitoring hémodynamique précoce, simultanément à un début d'expansion volémique. En supplément du cardioscope et de l'oxymètre de pouls, un monitoring hémodynamique invasif est systématiquement recommandé pour adapter la prise en charge cardiocirculatoire chez le donneur d'organes pédiatrique. Le monitoring de la PA sera au mieux réalisé par un cathéter radial plutôt que fémoral pour prévenir la perte de cette information hémodynamique durant le clampage aortique lors du prélèvement cardiaque, et la surveillance continue de la pression veineuse centrale se fait à moindre risque par un cathéter veineux central jugulaire. On y associera systématiquement un capnomètre, une sonde vésicale et une sonde thermique.

Il a été clairement démontré chez l'adulte dès 1979 une relation étroite entre la fonction du greffon rénal et la pression artérielle du donneur, avec une moindre fréquence de nécrose tubulaire quand la PA était suffisante [38]. Chez l'enfant, la valeur normale de la PA et de la fréquence cardiaque varie avec l'âge [48]. Il est admis comme valeur seuil de la normale une PA systolique de 90 mmHg dès l'âge d'un an avec une PA moyenne de 60 mmHg [38]. En cas de ME, le but du traitement hémodynamique est de maintenir la PA à une PA moyenne acceptable pour les greffons, c'est-à-dire aux environs de 60 à 65 mmHg pour l'enfant de plus de cinq ans et de 50 à 55 mmHg en dessous de cet âge [44,48]. En deçà de ces valeurs seuils, on donnera toujours la priorité thérapeutique au remplissage liquidien efficace. Le traitement de l'hypotension débute alors par une expansion volémique en préférant les colloïdes à type de gélatine, sous forme de bolus de 10 ml/kg (pour prévenir les surcharges liquidiennes en cas d'un

éventuel prélèvement pulmonaire), aux cristalloïdes qui aggravent l'œdème interstitiel pulmonaire, aux hydroxyéthylamidons possiblement néphrotoxiques à hautes doses sur le greffon rénal et aux concentrés d'albumine plus coûteux. On n'omettra pas la correction précoce et simultanée d'une polyurie liée au diabète insipide.

En plus de nous renseigner sur la qualité du greffon cardiaque, l'échocardiographie répétée complètera les informations apportées par le monitoring invasif pour optimiser la réanimation cardiovasculaire [47]. Parfois, la cause même de la ME peut aussi expliquer une défaillance myocardique associée, qui aggraverait encore la défaillance circulatoire liée à l'hypovolémie et à la vasoplégie.

L'apport de catécholamines vasopressives et/ou inotropes ne se justifie sur les valeurs basses persistantes de la PA qu'après correction optimale de la volémie et selon l'appréciation par le monitoring invasif et échographique du débit cardiaque et de la fonction myocardique. Dans le choix des agents vasopresseurs et/ou inotropes, la reconnaissance du type de défaillance circulatoire (vasoplégie ou défaillance myocardiocirculatoire) et les algorithmes locaux de chaque réanimation pédiatrique vont être déterminants. La dopamine qui bénéficie d'effets favorables sur la circulation rénale et mésentérique chez le petit enfant semble préférable à petites doses (inférieures à 10 µg/kg par minute) pour son action cardiaque. Des doses supérieures augmentent le risque de nécrose tubulaire rénale chez l'adulte [49] et la tendance chez les transplantés cardiaques à refuser des cœurs sous-agents inotropes car parfois difficiles à en sevrer [43]. La noradrénaline (0,1 à 0,5 µg/kg par minute) intervient le plus souvent comme agent de premier choix pour le traitement d'une hypotension persistante après remplissage optimal, souvent précédé de dopamine chez le petit enfant à dose maximale recommandée (10 µg/kg par minute) [9,38,43]. Pour certaines équipes, l'agent vasopresseur de premier choix chez les enfants hypotendus malgré un remplissage adéquat, avec ou sans dopamine à faible dose, est la vasopressine. Administrée en i.v. continue à une dose faible de 0,04 à 0,07 UI/kg par heure (max : 2,4 UI/h), la vasopressine va apporter son effet vasopresseur propre pour permettre de réduire la dose de dopamine, tout en se substituant à la desmopressine pour le traitement du diabète insipide [44,50]. La noradrénaline (0,1 à 0,5 µg/kg par minute) sera alors proposée en second si la vasopressine ne suffit pas à restaurer la PA. Agent alpha-agoniste prépondérant, la noradrénaline est bien adaptée au traitement de la vasoplégie neurogénique induite par la ME en limitant les effets tachycardisants de la dopamine. Des études sont nécessaires pour confirmer ces différentes attitudes thérapeutiques sur l'utilisation optimale des agents vasopresseurs chez l'enfant.

Rarement, une hypertension artérielle, survenant en dehors de la décharge sympathique liée à l'engagement cérébral terminal, devra être traitée pour protéger le myocarde. Après avoir interrompu les agents vasopresseurs en cours, les agents

possibles sont alors le nitroprussiate de sodium ou plus simplement l'esmolol, un alphabloquant de courte durée d'action.

La réanimation respiratoire a pour but de maintenir le pH à une valeur supérieure ou égale à 7,40, la SpO₂ au moins à 95 % (FiO₂ adaptée pour une PaO₂ entre 80 et 100 mmHg) en maintenant une ventilation mécanique protectrice (EtCO₂ entre 35 et 40 mmHg et pression plateau < 30 cmH₂O) limitant tout traumatisme pulmonaire. Une PEP à 5 cmH₂O est recommandée pour prévenir les atelectasies et lutter contre l'œdème pulmonaire [9,38,44,48]. Chez le grand enfant, la qualité d'un greffon pulmonaire s'évalue sur le calcul régulier du rapport PaO₂/FiO₂ qui doit rester supérieur à 250 mmHg, ainsi que sur les résultats de la fibroscopie bronchopulmonaire.

La ME entraîne des défaillances hormonales pouvant faire imaginer des traitements substitutifs de trois ordres : stéroïdiens, thyroïdiens et posthypophysaires (vasopressine/desmopressine) [51]. Le diabète insipide touche 40 à 70 % des donneurs et se diagnostique par une polyurie supérieure à 4 ml/kg par heure accompagnée d'une densité urinaire inférieure à 1 007 et d'une osmolarité urinaire inférieure à l'osmolarité plasmatique. Le diabète insipide entraîne une hypovolémie et des désordres métaboliques potentiellement graves, dont le principal est l'hypernatrémie, qui peut être délétère pour la qualité des greffons [43], notamment hépatique [52]. Le traitement médical du diabète insipide par la desmopressine intermittente (0,2 à 0,4 mcg/m² avant un an et 0,4 à 1 µg/m² après un an) corrige les désordres métaboliques en réduisant la diurèse (on vise 1 à 1,5 ml/kg par heure). Probablement dénuée d'effet vasopresseur direct, elle participe au soutien hémodynamique par la correction de la volémie [43,44]. La vasopressine en intraveineuse continue (à une dose maximale de 2,4 UI/h) a un effet antidiurétique et surtout un effet vasopresseur propre, ce qui peut la recommander en cas d'hypotension persistante. La substitution thyroïdienne (25 à 100 µg/j) n'a pas encore fait la preuve d'un apport thérapeutique indiscutable face à son potentiel effet délétère sur les greffons et leur conservation [44]. L'intérêt de la substitution minéralocorticoïde a été évoqué devant les taux effondrés de cortisol plasmatique constatés chez ces patients [53], sans avoir jusqu'à ce jour conclu à un intérêt réel, en dehors d'un effet immunomodulateur favorable (15 mg/kg par jour) pour les greffons pulmonaires [54]. Ainsi, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de formuler des recommandations concernant les substitutions thyroïdienne et minéralocorticoïde. La triple substitution (thyroïde, vasopressine, méthylprednisolone) a démontré chez l'adulte un bénéfice sur la fonction des greffons et la survie à un mois des greffés [55]. Elle est recommandée par le forum canadien dans la prise en charge de l'enfant donneur (T4 à 20 µg puis 10 µg/h, méthylprednisolone 15 mg/kg, vasopressine 0,3 à 0,7 mUI/kg par minute), en cas d'instabilité hémodynamique avec une fraction d'éjection inférieure à 40 % [44,48].

Le contrôle glycémique entre 4 et 8 mmol/l par un apport titré intraveineux continu d'insuline, pour préserver un apport tissulaire de glucose énergétique, tout en protégeant le donneur d'une polyurie osmotique par hyperglycémie, est rapporté [44]. Le rapport bénéfice/risque de l'insulinothérapie n'est pas établi actuellement dans le contexte de ME.

Les coagulopathies à type de coagulation intravasculaire disséminée et de fibrinolyse ainsi que l'anémie sont fréquentes au cours de la ME et doivent être corrigées par transfusions de produits sanguins labiles, en visant une hémoglobine supérieure à 7 g/dl, des plaquettes supérieures à 50 000/mm³, un fibrinogène supérieur à 1 g/l et un taux de prothrombine supérieur à 40 %.

L'infection bactérienne doit être recherchée par des prélèvements systématiques (hémoculture, uroculture, prélèvements bronchiques) ou dirigés par les données anamnestiques et traitées normalement. Ainsi, une infection documentée et en cours de traitement adapté n'est pas une contre-indication au prélèvement, car elle ne semble pas influencer le pronostic et la morbidité des receveurs [56]. En pratique, chaque cas est pris en considération en analysant la souche microbienne identifiée, sa localisation, sa virulence et sa sensibilité aux antibiotiques, et enfin l'évolution sous traitement adapté.

Bien entendu, le donneur d'organes pédiatrique est soumis, pendant la phase de réanimation qui le maintient jusqu'au prélèvement au bloc opératoire, à une surveillance clinique et paraclinique continue pour le monitoring invasif et à une surveillance rapprochée pour l'échographie cardiaque et les examens biologiques (hémogramme, ionogramme, gaz du sang, créatininémie, calcémie, glycémie, lactates...) (Tableau 1), de façon à traiter les perturbations qui altèrent l'hémodynamique, l'oxygénation et la perfusion des organes à prélever.

Conclusions

Le prélèvement d'organes pédiatrique est un don humain d'une exceptionnelle générosité auquel nous devons nous préparer

Tableau 1 Tableau des objectifs thérapeutiques

Paramètres	Valeurs
Pression artérielle moyenne	> 10 ans : > 65 mmHg 5 à 10 ans : 55 à 65 mmHg < 5ans : 50 à 55 mmHg
Natrémie	130 à 150 meq/l
pH	> 7,38
SpO ₂	> 93 %
EtCO ₂	35 à 40 mmHg
PaO ₂ /FiO ₂	> 200
Hémoglobine	7 g/dl
Taux de prothrombine	50 %
Plaquettes	50 000/mm ³

pour le valoriser. Le déséquilibre croissant donneurs/receveurs pédiatriques justifie, au sein de chaque unité de réanimation pédiatrique, une approche empathique réfléchie concernant les familles, une organisation protocolée pour le diagnostic de

la ME en favorisant l'angiographe sur l'EEG et une optimisation de la prise en charge médicale intensive des donneurs potentiels pour préserver la qualité des greffons et ainsi valoriser le don d'organes entre enfants.

Annexe A. Critères de mort encéphalique (ME) chez l'enfant, utilisé comme formulaire de recensement

Identification du patient en ME : Nom :

Prénom :

Né(e) le :/...../.....

Cause du décès :

Critères diagnostiques de ME :

1. Étiologie compatible avec une évolution vers la ME
2. Coma profond aréactif
3. Absence de réflexe du tronc cérébral
 - Pupilles en mydriase et aréactives à la lumière
 - Absence de réflexe cornéen
 - Absence de réflexe oculocardiaque
 - Absence de mouvement des yeux spontané ou réflexe en réponse à un test oculocéphalogyre ou oculovestibulaire
 - Absence de mouvement de la musculature bulbaire, incluant la face et les muscles oropharyngés (*réflexe cornéen, bâillement, réflexe de toux, succion, déglutition*)
4. Épreuve d'hypercapnie aiguë (test d'apnée) selon protocole
5. Absence de facteur confondant (*hypotension selon l'âge, hypothermie < 35°C, agent dépresseur du système nerveux central à dose thérapeutique...*)
6. Examen stable durant toute la durée de la période d'observation
7. Tests de confirmation d'irréversibilité de la ME :

EEG

Angiographie

Date et heure :

➔ **Diagnostic de ME confirmé le**/...../..... àh..... (= heure du décès)

Identification et signature du médecin :

Références

1. Staworn D, Levison L, Marks J, et al (1994) Brain death in pediatric intensive care unit patients: incidence, primary diagnosis, and the clinical occurrence of the Turner's triad. *Crit Care Med* 22:1301–5
2. Tsai E, Shemie SD, Cox PN, et al (2000) Organ donation in children: role of the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 1:156–60
3. Gotay-Cruz F, Fernandez-Sein A (2002) Pediatric experience with brain death determination. *P R Health Sci J* 21:11–5
4. Devictor DJ, Nguyen DT (2004) Forgoing life-sustaining treatments in children : a comparison between northern and southern pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 5:211–5
5. Ashwal S (2001) Clinical diagnosis and confirmatory tests of brain death in children. In: Wijdicks EFM (ed) *Brain death*. Lippincott Williams & Wilkins, New York, p 105
6. Barlow K, Minns RA (2000) Annual incidence of shaken impact syndrome in young children. *Lancet* 356:1571–2
7. Duthie SE, Peterson BM, Cutler J, Blackbourne B (1995) Successful organ donation in victims of child abuse. *Clin Transplant* 9:415–8
8. Shafer TJ, Schkade LL, Evans RW, et al (2003) Vital role of medical examiners and coroners in organ transplantation. *Am J Transplant* 4:160–8
9. Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenaillon A (2005) *Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus*. Elsevier, Paris
10. Mirza D, Hastings M, Reyes J, et al (2003) Organ donation from children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 22:475–80
11. Sarmento A, Freitas F, Tavares AP, Machado D (2000) Organ donor viral screening and its implication in transplantation: an overview. *Transplant Proc* 32:2571–6
12. Ashwal S (1997) Brain death in the new born: current perspectives. *Clin Perinatol* 24:859–82
13. Décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996, relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le Code de la santé publique (JO du 4 décembre 1996)
14. Task Force on Brain Death in Children (1987) Guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics* 80:298–300
15. Wijdicks EFM (2001) The diagnosis of brain death. *New Engl J Med* 16:1215–21
16. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, et al (2012) Guidelines for the determination of brain death in infants and children. *Ann Neurol* 71:573–85
17. Van Norman GA (1999) A matter of life and death: what every anesthesiologist should know about the medical, legal, and ethical aspects of declaring brain death. *Anesthesiology* 91:275–87
18. Shemie SD, Farrell C, Moulin D, Devictor D (2006) Mort cérébrale. In: Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, et al (eds) *Urgences et soins intensifs pédiatriques*. Éditions du CHU Sainte-Justine, Montréal, p 1122
19. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recordings of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57:769–74
20. Tonse NKR (1992) Cranial Doppler applications in neonatal critical care. *Crit Care Clin* 8(1):93–111
21. Saliba EM, Laugier J (1992) Doppler assessment of the cerebral circulation in pediatric intensive care. *Crit Care Clin* 8(1):79–91
22. Monteiro LM, Bollen CW, Van Huffelen AC, et al (2006) Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 32:1937–44
23. Bode H, Sauer M, Pingsheim W (1988) Diagnoses of brain death by transcranial Doppler sonography. *Arch Dis Child* 63:1474–78
24. Chiu NC, Shen EY, Lee BS (1994) Reversal of diastolic cerebral blood flow in infants without brain death. *Pediatr Neurol* 11:337–40
25. Rodriguez RA, Cornel G, Alghofaili F, et al (2002) Transcranial Doppler during suspected brain death in children: potential limitation in patients with cardiac “shunt”. *Pediatr Crit Care Med* 3:153–7
26. Cabrer C, Dominguez-Roldan JM, Manyalich M, et al (2003) Persistence of intracranial diastolic flow in transcranial Doppler sonography exploration of patients in brain death. *Transplant Proc* 35(5):1642–3
27. Mata-Zubillaga D, Oulego-Eroz I (2012) Persistent cerebral blood flow by transcranial Doppler ultrasonography in an asphyxiated newborn meeting brain death diagnosis: case report and review of the literature. *J Perinatol* 32(6):473–5
28. Lopez-Navidad A, Caballero F, Domingo P, et al (2000) Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs. *Transplantation* 70:131–5
29. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, et al (1998) Diagnosis of Brain death using two phase spiral CT. *Am J Neuroradiol* 19:641–7
30. Hindy C, Orliaguet G, Meyer P, et al (2009) Pediatric brain death diagnosis in the view of organ donation in France. *Transplantation* 87(4):616–7
31. Leclerc X, Taschner CA, Vidal A, et al (2006) The role of spiral CT for the assessment of the intracranial circulation in suspected brain death. *J Neuroradiol* 33:90–5
32. Leclerc X (2007) CT angiography for the diagnostic of brain death: recommendations of the French Society of Neuroradiology. *J Neuroradiol* 34:217–9
33. Frampas E, Videcoq M, De Kerviler E, et al (2009) CT angiography for brain death diagnosis. *Am J Neurorad* 30:1566–70
34. SFNR, SFR, ABM (2011) Recommendations on diagnostic criteria of brain death by the technique of CT angiography. *J Neuroradiol* 38:36–9
35. Bureau de la Société de neurophysiologie clinique (1989) *Recommandations quant aux conditions de réalisation d'un enregistrement EEG exigible pour le constat d'une mort cérébrale*. *Neurophysiol Clin* 19:339–41
36. Drake B, Ashwal S, Schneider S (1986) Determination of cerebral death in the pediatric intensive care-unit. *Pediatrics* 78 (1):107–12
37. American Electroencephalographic Society (1994) Guideline three: minimum technical standards for EEG recording in suspected cerebral death. *J Clin Neurophysiol* 11:10–3
38. Conférence d'experts (1998) *Mort encéphalique chez l'enfant : particularités diagnostiques et thérapeutiques*. In: Pottecher T (ed) *Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue d'un prélèvement d'organes*. Elsevier, Paris, p 107
39. Fackler JC, Troncoso JC, Gioia FR (1988) Age-specific characteristics of brain death in children. *Am J Dis Child* 142:999–1003
40. Volpe DJ (1987) Brain death determination in the newborn. *Pediatrics* 80:293–7
41. Ruiz-Lopez MJ, Martinez de Azagra A, Serrano A, et al (1999) Brain death and evoked potentials in pediatric patients. *Crit Care Med* 27:412–6
42. Guerit JM, Amantini A, Amodio P, et al (2009) Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin* 39:71–83
43. Finfer S, Bohn D, Colpitts D, et al (1996) Intensive care management of paediatric organ donors and its benefit on post-transplant organ function. *Intensive Care Med* 22:1424–32
44. Shemie SD, Heather R, Pagliarello J, et al (2006) Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on medical management to optimize donor organ potential. *CMA* 174 (6):13–30

45. Depret J, Teboul JL, Benoit G, et al (1995) Global energetic failure in brain-dead patients. *Transplantation* 60(9):966–70
46. Conférence d'experts (1998) Réanimation circulatoire et métabolique du donneur. In: *Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue d'un prélèvement d'organes*. Elsevier, Paris, p 39
47. Paut JJ, Tani LY, Shaddy RE, Minich LL (2003) Spectrum of left ventricular dysfunction in potential pediatric heart transplant donors. *J Heart Lung Transplant* 22:548–52
48. Farrell C, Bœuf B, Shemie SD (2006) Prise en charge d'un donneur d'organes. In: Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, et al (eds) *Urgences et soins intensifs pédiatriques*. Éditions du CHU Sainte-Justine, Montréal, p 1133
49. Whelchel JD, Djethelm AG, Phillips MG, et al (1986) The effect of high dose dopamine in cadaver donor management on delayed graft function and graft survival following renal transplantation. *Transplant Proc* 18:523–7
50. Katz K, Lawler J, Wax J, et al (2000) Vasopressine pressor effects in critically ill children during evaluation for brain death and organ recovery. *Resuscitation* 47:33–40
51. Novitsky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM. (2006) Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 83:1396–401
52. Briceno J, Pera-Rojas C, Solorzano G, et al (1999) Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation. *Transplant Proc* 31:440–2
53. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, et al (2003) High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. *Crit Care Med* 31:1113–7
54. Foliette DM, Rudich SM, Babcock WD (1998) Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high-dose steroid administration after brain death. *J Heart Lung Transplant* 17(4):423–9
55. Rosendale JD, Kauffman HM, Mc Bride MA, et al (2003) Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 75:1336–41
56. Lumbreras C, Sanz F, Gonzalez A, et al (2001) Clinical significance of donor-unrecognised bacteraemia in the outcome of solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 33:722–6