

Le Congrès
Médecins. Conférence d'actualisation
© 2013 Sfar. Tous droits réservés.

Conséquences de la mort encéphalique et réanimation du donneur d'organes

M Pinsard^{1,*}, T Kerforne², O Mimoz³

¹ Service de réanimation chirurgicale, Inserm U1082, CHU de Poitiers, 1 rue de la Milétrie, BP 577 86021 Poitiers Cedex

² Département d'Anesthésie Réanimation chirurgicale, CHU de Poitiers, 1 rue de la Milétrie, BP 577 86021 Poitiers Cedex

³ Service de réanimation chirurgicale, Inserm U1070, CHU de Poitiers, 1 rue de la Milétrie, BP 577 86021 Poitiers Cedex

*Auteur correspondant : Dr M Pinsard (m.pinsard@chu-poitiers.fr)

POINTS ESSENTIELS

- La mort encéphalique (ME) induite chez le futur donneur un important syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) touchant l'ensemble des organes et responsable d'une partie de leur dysfonctionnement primaire et de leur moindre survie après leur transplantation. Ce SIRS est à l'origine d'une large activation de phénomènes impliquant l'endothélium vasculaire, la cascade du complément et les facteurs de coagulation auxquels s'ajoutent les composants de l'immunité innée et adaptative.
- La réanimation du donneur d'organes n'est souvent pas optimisée, entraînant une perte d'organes prélevables.
- La réanimation doit s'appuyer sur une bonne connaissance des mécanismes physiopathologiques qui entourent le phénomène de ME et leurs conséquences sur les futurs greffons.
- L'optimisation de la réanimation passe par la mise en place d'un protocole écrit fixant les objectifs à atteindre, les modalités de leur surveillance et les traitements mis en œuvre
- La réanimation hémodynamique doit comporter une surveillance continue invasive des pressions artérielles, du débit cardiaque, de la ScvO₂ et des pressions de remplissage.
- Le remplissage vasculaire doit être contrôlé afin d'éviter la surcharge hydrique pulmonaire. L'utilisation des HEA n'est pas recommandée.
- Le recours aux vasopresseurs ne doit être utilisé qu'après optimisation de la volémie, la dose doit être réévaluée chaque heure afin de minimiser les doses administrées. Le recours à l'hydrocortisone permet de minimiser les doses utilisées.

- L'administration d'hormones thyroïdiennes ou de corticoïdes à forte dose n'a pas fait la preuve de son efficacité durant la réanimation ni dans la prévention de la dysfonction primaire des greffons transplantés.
- La ventilation mécanique doit être assurée en volume ou pression contrôlée à faible volume courant (6 à 7 ml/kg de poids théorique) et la PEP optimisée pour obtenir la FiO₂ la plus basse. Le dérecrutement alvéolaire doit être prévenu par la réalisation de l'épreuve d'apnée en CPAP, par l'utilisation de manœuvres de recrutement ou l'utilisation d'un soupir et la réalisation des aspirations trachéales par un système clos. La fibroscopie bronchique est indiquée en cas d'encombrement important.
- Le diabète insipide doit être dépisté très tôt et contrôlé par la compensation de diurèse et surtout le recours à la desmopressine évitant la déshydratation et l'hypernatrémie.

INTRODUCTION

À l'heure actuelle, la transplantation d'organe est la thérapeutique de choix dans le traitement des dysfonctions terminales d'organes (reins, cœur, poumons, foie) ou défaillances aiguës en l'absence d'alternative thérapeutique (foie). Depuis 2004 le prélèvement d'organe et l'activité de greffe sont devenus des objectifs majeurs de santé publique. L'accès à cette thérapeutique est actuellement limité par le nombre restreint de greffons. En France la majorité des greffons (98%) proviennent de donneurs décédés à cœur battant : les donneurs décédés en mort encéphalique (ME) dont on connaît la moins bonne « qualité » et les moins bonnes durées de survies des greffons prélevés, comparés aux greffons issus de donneurs vivants. De plus les donneurs décédés en ME sont de plus en plus âgés, porteurs fréquents de comorbidités cardiovasculaires rendant plus difficile leur réanimation. Depuis environ 5 ans, 3200 sujets en ME sont recensés dont seuls 50% donnent lieu à un prélèvement d'organes. Ce faible pourcentage est lié au refus du prélèvement exprimé par la personne ou par ses proches (33%), à des contre-indications médicales et de plus en plus fréquemment aujourd'hui à des échecs de réanimation ne permettant pas la réalisation du prélèvement. Compte tenu de la pénurie actuelle de greffons, responsable d'une impossibilité de répondre aux besoins de transplantation, l'augmentation du nombre de greffons prélevés chez les sujets décédés en ME représente l'un des objectifs d'amélioration de cette situation. L'amélioration et l'optimisation de la prise en charge du sujet décédé en ME a montré qu'elle pouvait répondre à cet objectif par un meilleur contrôle des défaillances organiques qui caractérisent la période secondaire à l'ischémie cérébrale massive.

CONSÉQUENCES DE LA MORT ENCÉPHALIQUE

Syndrome inflammatoire

La mort encéphalique (ME) induite chez le futur donneur un important syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) touchant l'ensemble des organes et responsable d'une partie de leur dysfonctionnement primaire et de leur moindre survie après leur transplantation. Ce SIRS est à l'origine d'une large activation de phénomènes impliquant l'endothélium vasculaire, la cascade du complément et les facteurs de coagulation auxquels s'ajoutent les composants de l'immunité innée et adaptative (1). L'activation endothéliale vasculaire constitue la première étape du syndrome inflammatoire post ME. En effet, les lésions ischémiques cérébrales induisent la libération de protéines S-100, de MRP 8 et 14 (*Myeloid-related proteins*) et de cytokines pro inflammatoires qui vont déclencher l'activation endothéliale.(2). L'étude de l'expression de certains gènes entraînant la synthèse et l'excrétion de cytokines pro- inflammatoires ainsi que de molécules d'adhésions a mis en évidence leur rôle majeur au niveau de tous les organes prélevés(3). Ainsi de nombreuses études sur modèles animaux, surtout murins, retrouve l'expression génique et protéique de nombreuses molécules d'adhésion (E-sélectine, P-sélectine, MCP-1, ICAM-1, V-CAM-1) au niveau de l'endothélium activé. De plus l'endothélium est capable d'exprimer des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1 β , IL-6...) qui joueront un rôle crucial dans l'activation de l'immunité innée. Les conséquences de cette activation endothéliale sont marquées par l'adhésion des leucocytes circulants à la paroi endothéliale, l'activation du complément et la mise en jeu des facteurs de coagulation.(4) Enfin l'infiltration des tissus par des leucocytes activés et les cellules inflammatoires joue un rôle certainement important sur la reprise de fonction post greffe et le rejet du greffon. Des modifications d'expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ont également été rapportées. (5) Il n'a pas été mis en évidence de polarisation cytokinique très précise au court de la mort encéphalique et il existe des divergences de résultats entre les études animales et humaines et d'un organe à l'autre. La description de plus en plus précise de ces phénomènes et leur compréhension offriront probablement des voies thérapeutiques prometteuses pour proposer un pré conditionnement des greffons pendant la phase de réanimation du donneur, permettant de limiter l'activation de l'immunité innée observée dès la mort encéphalique.

Conséquences endocriniennes

La ME induit des modifications importantes de l'axe hypothalamo-hypophysaire par la constitution de lésions ischémiques pituitaires. 90% des patients en ME présentent une destruction complète de l'hypophyse postérieure qui induit une carence complète en vasopressine avec pour conséquence une perte de l'effet vasopresseur (récepteur vasculaire V1), un diabète insipide par perte de l'effet antidiurétique (récepteurs V2 du tube collecteur rénal), et une baisse de la stimulation et régulation des sécrétions hormonales de l'antéhypophyse (récepteurs V3). En raison des particularités de la vascularisation de l'hypophyse antérieure, dont certains vaisseaux proviennent des branches de la carotide externe échappant aux conséquences de l'hypertension intracrânienne, les désordres hormonaux ne sont pas constants lors de la ME. Par ailleurs, la longue demi-vie des hormones sécrétées explique les discordances observées dans leurs dosages réalisés sur les modèles animaux ou chez l'homme (6). L'anomalie la plus fréquemment mise en évidence, en dehors

du diabète insipide, est la baisse de la tri-iodothyronine (60 à 90% des patients en ME) (7). La tétra-iodothyronine et la thyroestimuline restent normales, constituant ainsi un syndrome de basse T3. Les autres déficits hormonaux décrits lors du passage en ME sont la carence insulinique, qui, associée à une glycolyse liée à la décharge catécholaminergique, induit des hyperglycémies et l'insuffisance surrénalienne absolue ou relative (8). Ces anomalies sont retrouvées de manière assez constante chez des modèles animaux, mais sont inconstantes chez l'homme.

Conséquences cardiovasculaires

La souffrance ischémique extrême du système nerveux central active les centres bulbaires de contrôle cardio-vasculaire, entraînant une augmentation de la pression artérielle et une baisse de la fréquence cardiaque (Réflexe de Cushing) (9). Cette ultime tentative d'assurer une perfusion cérébrale s'accompagne d'une augmentation des catécholamines circulantes, augmentant le débit cardiaque par accroissement de contractilité et de la fréquence cardiaque malgré une élévation des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. Cette phase peut être accompagnée de troubles du rythme cardiaque et d'œdème aigu pulmonaire. Une fois l'ischémie cérébrale installée, le tonus sympathique disparaît, entraînant une importante vasodilatation avec chute de la pression artérielle et des résistances vasculaires, aggravée par l'hypovolémie fréquente et la chute des taux circulants d'hormone natriurétique (hormone antidiurétique, ADH) possédant des propriétés vasoconstrictrices (10). Cette vasodilatation compromet la circulation systémique, notamment des organes abdominaux, déviant le métabolisme vers l'anaérobiose, à l'origine d'une acidose lactique, d'une élévation des acides gras libres et d'une baisse de la sécrétion d'insuline.

Enfin une dysfonction myocardique s'installe dans 18% des cas chez les patients en ME. L'analyse histologique du tissu myocardique provenant de patients en ME met en évidence des lésions ischémiques focales, une altération du métabolisme mitochondrial, une modification de l'expression des gènes cardiomyocytaires, et une altération des fonctions systoliques et diastoliques affectant les 2 ventricules. Ces anomalies ont pour conséquence une hyper excitabilité du tissu myocardique à l'origine d'extrasystoles ventriculaires multifocales, de troubles de la repolarisation de nature ischémique et à l'extrême de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire. Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées pour expliquer cette dysfonction cardiaque : (1) retentissement myocardique de l'orage végétatif, (2) perturbations du métabolisme phosphocalcique et (3) effondrement de la tri-iodothyronine (T3) plasmatique (syndrome de basse T3).

L'orage végétatif lors du réflexe de Cushing entraîne une libération majeure de catécholamines qui entraînent des lésions ischémiques des régions sous-endocardiques par vasospasme et dysfonction endothéliale coronarienne. L'hypothèse d'une participation ischémique à la dysfonction myocardique secondaire au passage en ME est étayée par une étude qui a observé la survenue d'une dysfonction myocardique chez le sujet en ME associée à l'augmentation des taux sériques de Troponine T (11). Certains mécanismes physiopathologiques responsables de cette ischémie ont été précisés sur un modèle porcin de ME, mettant en évidence une libération exocytocique importante de noradrénaline et de neuropeptide Y par les terminaisons sympathiques intramyocardiques proportionnellement

plus importante que celle observée dans le sérum (12). Il existe par ailleurs une toxicité myocytaire directe comme l'ont montré les lésions histologiques observées chez les sujets en ME très proches de celles observées lors des cardiopathies adrénérgiques (13). Cette hypothèse est confortée par la possibilité de prévention de ces lésions myocardiques par un pré conditionnement des donneurs par sympathectomie cardiaque (14) ou traitement préventif par inhibiteurs calciques ou bêta bloquants (15). Dans une étude chez l'homme en ME, il a été montré une disparition de la down-regulation des récepteurs adrénérgiques myocardiques au profit d'un découplage des récepteurs bêta 1 et bêta 2 avec l'adénylate cyclase confortant ainsi l'hypothèse de la genèse de lésions myocardiques induites par les catécholamines (16).

Le passage en ME entraîne la survenue de troubles hydro-électrolytiques notamment des troubles du métabolisme phosphocalcique. L'incidence de l'hypocalcémie est de 91%, mais la baisse du calcium ionisé plasmatique n'est présente que dans 35% des cas. Elle serait la conséquence de l'hémodilution. La baisse du calcium ionisé plasmatique impacte probablement plus le tonus vasculaire avec une majoration de la vasoplégie sans conséquence notable sur la fonction myocardique, en effet il n'a pas été mis en évidence une corrélation entre les niveaux de calcium ionisé et la fraction de raccourcissement de surface ventriculaire chez les sujets en ME (17). L'hypophosphorémie est retrouvée chez 1/3 des patients, mais elle ne semble pas avoir de conséquences sur le système cardiovasculaire. En effet comme pour la calcémie il n'y a pas de corrélation entre la fonction systolique du ventricule gauche et la phosphorémie. Il s'agit probablement d'hypophosphorémie de transfert et non pas d'un déficit vrai en phosphore.

Les modifications hormonales secondaires à la mort cérébrale et notamment le syndrome de basse T3 pourraient expliquer la dysfonction myocardique de la mort cérébrale (18). La substitution en tri-iodothyronine dans des expérimentations précliniques et cliniques a montré des résultats divergents et les études humaines bien menées n'ont pas retrouvé de bénéfice à la substitution par tri-iodothyronine. La participation d'un syndrome de basse T3 dans la dysfonction myocardique et vasculaire semble donc minime.

Au total les données expérimentales disponibles à ce jour permettent d'incriminer principalement l'orage catécholaminérgique pour expliquer les conséquences cardiovasculaires du passage en ME, l'impact des autres phénomènes physiopathologiques avancés étant probablement mineur.

Conséquences ventilatoires

Le poumon est probablement l'organe le plus vulnérable et le plus « impacté » par les conséquences de l'ischémie cérébrale massive, expliquant en partie la faible fréquence de son prélèvement (< 20%) (19). Deux mécanismes physiopathologiques sont incriminés dans l'altération de la fonction pulmonaire : l'œdème neurogénique et la survenue de lésions inflammatoires.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer l'œdème neurogénique. Il résulterait de l'augmentation des résistances artérielles et veineuses, systémiques et pulmonaires accompagnées d'une augmentation importante et transitoire de la pression capillaire pulmonaire hydrostatique. Cette augmentation très intense et brutale s'associe au déséquilibre transitoire des forces de Starling pour réaliser des lésions

mécaniques de la barrière alvéolo-interstitielle : le « blast injury », générant un véritable œdème pulmonaire lésionnel. Trois agents vaso-actifs ont été impliqués dans la survenue de l'œdème neurogénique, deux vasoconstricteurs : la neuropeptide Y et l'endotheline-1 et un vasodilatateur le monoxyde d'azote. La modulation de ces agents sur des modèles expérimentaux animaux offre des pistes thérapeutiques intéressantes. Enfin à côté de cet œdème pulmonaire neurogénique, la survenue d'une dysfonction cardiaque sévère ou un remplissage vasculaire important peut aggraver l'altération de la fonction pulmonaire par la conjonction d'une composante hydrostatique.

Les études cherchant à mettre en évidence le syndrome inflammatoire au niveau pulmonaire sont d'interprétation difficile. En effet si un certain nombre de marqueurs de l'inflammation et de molécules d'adhésion sont mis en évidence dans les liquides de lavages alvéolaires des donneurs (IL-8, TNF- α , neutrophiles) (20) ; ces derniers sont également retrouvés chez les patients soumis à une ventilation mécanique de plusieurs heures en dehors du contexte de ME (21). Néanmoins, une étude a mis en évidence l'association d'un taux élevé d'IL-8 dans le liquide de lavage alvéolaire des donneurs et la dysfonction précoce des greffons pulmonaires post transplantation (22). Une deuxième étude montre que les greffons pulmonaires issus de donneurs en ME décédés au décours d'un traumatisme crânien sont plus fréquemment à l'origine de rejets précoces et de bronchiolite oblitérante (23). Ainsi, la fragilité pulmonaire observée dans le contexte de la ME est probablement multifactorielle. L'œdème pulmonaire initial est responsable de lésions endothéliales accroissant la perméabilité capillaire ; la ventilation mécanique, le syndrome inflammatoire local et les fréquents phénomènes d'inhalation aggravent ces lésions, à l'origine d'une détérioration de l'hématose et probablement de l'initiation des phénomènes responsables des dysfonctions primaires des greffons.

Conséquences rénales

L'altération de la fonction rénale peut être observée secondairement à l'atteinte inflammatoire interstitiel secondaire à la ME. De plus, une composante fonctionnelle peut s'y associer durant la phase de réanimation, en lien avec l'hypovolémie liée au diabète insipide, l'hypotension dans les suites de l'ischémie cérébrale massive, et le bas débit secondaire à l'altération de la fonction cardiaque. Cette baisse du débit sanguin rénal peut compromettre le prélèvement rénal, notamment chez les donneurs dits à critères élargis, justifiant le respect strict des objectifs hémodynamiques de la réanimation. Les études de la réponse inflammatoire secondaire à la ME au niveau rénal ont donné des résultats discordants. Si les marqueurs inflammatoires habituels sont mis en évidence dans le parenchyme rénal, avant la réalisation du prélèvement chez le donneur en ME, leurs niveaux d'expression ne sont pas différents de ceux retrouvés chez les donneurs vivants. En revanche, cette comparaison réalisée non plus avant le prélèvement d'organes, mais après la phase de préservation froide du greffon met en évidence une élévation importante des molécules d'adhésion cellulaire chez les donneurs en ME, suggérant un effet propre de la ME majoré par l'ischémie froide (24).

Conséquences hépatiques

Classiquement, le syndrome inflammatoire est assez peu marqué sur le foie au décours de la ME. Seule une infiltration parenchymateuse de lymphocytes (CD3+), de macrophages et de monocytes est mise en évidence, associée à une hyperexpression d'ICAM-1 (25). Ces anomalies engendrent assez peu de conséquences structurelles et fonctionnelles sur le foie lors du passage en ME. Seule une étude expérimentale sur modèle porcin retrouve chez les animaux en ME, un œdème cellulaire et mitochondriale ainsi qu'une cytolysse plus importante que dans le groupe contrôle. L'importance du syndrome inflammatoire ainsi qu'une élévation importante des transaminases pourraient être un élément de nature péjorative sur la reprise de fonction du greffon transplanté. Malheureusement, il existe actuellement peu de marqueurs d'évaluation fiable de la fonction hépatique pré greffe. Ainsi la dysfonction primaire des greffons hépatiques apparaît avant tout secondaire au processus inflammatoire initié lors de la ME et des lésions d'ischémie reperfusion lors de la phase de préservation responsable d'un œdème et un détachement des parois sinusoïdales, laissant les microvillosités sinusoïdales exposées dans la lumière et aboutissant à la mort cellulaire. Par ailleurs l'importance de l'hypernatrémie chez le donneur a été fréquemment soulignée. Trois études confirment que son élévation au-dessus de 155 mmol/L est un facteur indépendant de non reprise de fonction primaire du greffon transplanté et de la nécessité d'une retransplantation (26).

Conséquences sur la thermorégulation

Le principal trouble de la thermorégulation secondaire à la ME est l'hypothermie. La destruction de l'hypothalamus qui porte le centre de la thermorégulation rend les sujets en ME poïkilotherme. Cette situation aggrave les mécanismes classiques de pertes caloriques secondaires aux différents moyens thérapeutiques employés en réanimation par radiation et surtout convection. Les conséquences de l'hypothermie sont multiples avec un effet néfaste sur le transport en oxygène, la fonction myocardique, le pouvoir de concentration des urines par le rein et la coagulation.

Conséquences sur l'hémostase

Classiquement, les lésions cérébrales et le SIRS génèrent une activation de la coagulation par la libération massive de thromboplastine tissulaire provenant de la destruction des astrocytes à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée via l'activation de la voie extrinsèque (27). Récemment, des résultats similaires ont été trouvés chez un modèle porcin de cérébro-lésé sévère. À ces phénomènes s'associe probablement un coagulopathie de dilution liée à la réanimation hémodynamique et hydroélectrolytique.

PRISE EN CHARGE CLINIQUE DU DONNEUR D'ORGANES EN ME

Elle repose sur une bonne connaissance des mécanismes physiopathologiques qui sont à l'origine des défaillances d'organes qui vont survenir durant le passage et au décours de la ME. Elle nécessite la mise en place des moyens invasifs permettant un contrôle permanent des paramètres hémodynamiques et ventilatoires, une surveillance très rapprochée et le respect des mesures de lutte contre l'infection. Ces recommandations sont facilitées par l'adoption d'un protocole écrit fixant les modalités et les conditions de surveillance du patient ainsi que les différents objectifs cliniques et les principes thérapeutiques à mettre en œuvre (28).

La réanimation a un double objectif : maintenir un état physiologique optimal du donneur et lutter contre la dégradation des différents organes dont l'intensité augmente avec la vitesse de passage en ME et le temps qui s'écoule entre l'ischémie cérébrale totale et le prélèvement d'organes. Ces objectifs se heurtent à des options thérapeutiques qui peuvent être contradictoires justifiant un suivi très rigoureux de leurs effets par un monitoring hémodynamique invasif.

Prise en charge hémodynamique

Elle constitue l'élément fondamental, toute dégradation hémodynamique altérant la perfusion de l'ensemble des organes et aggravant le syndrome inflammatoire local, risquant de compromettre leur prélèvement ou menaçant la reprise de leur fonction primaire. Elle nécessite la mise en place d'un cathéter artériel radial, d'un cathéter veineux central si possible permettant la mesure de ScvO₂ et d'un monitoring du débit cardiaque invasif permettant le suivi continu de la pression artérielle, du débit cardiaque et d'indicateurs de remplissage vasculaire, la ScvO₂ constituant dans ce cadre un indicateur fiable de la perfusion des organes. Les objectifs hémodynamiques reposent sur l'amélioration et le maintien du transport en oxygène : Fréquence cardiaque entre 60-120 b/min ; index cardiaque ≥ 3 l/min/m² ; Taux d'hémoglobine ≥ 10 g/dL ; SpO₂ $\geq 95\%$; Pression artérielle moyenne >70 mmHg, ce chiffre pouvant être remonté à 80 lorsqu'il s'agit d'un donneur porteur d'une HTA sévère. Les pressions de remplissage doivent être optimales : PVC entre 8 et 10 mmHg ; PAPO entre 6 et 10 mmHg ; VPP ou VVE $<13\%$; variation échographique de la veine cave supérieure ou inférieure $<13\%$; ScvO₂ $>70\%$; débit urinaire entre 0,5 et 3 ml/kg/h. Ces objectifs sont souvent difficiles à maintenir durant la phase de constitution de l'ischémie cérébrale qui s'accompagne d'une importante hypertension systolo-diastolique et d'une tachycardie pouvant s'accompagner de troubles du rythme ventriculaire conduisant parfois à l'arrêt circulatoire. Cette phase caractérisée par une élévation considérable des catécholamines peut justifier un traitement par bêtabloquants d'action courte permettant de limiter l'effet délétère de ces catécholamines sur la fonction myocardique et de pouvoir envisager un prélèvement cardiaque. Une fois l'ischémie cérébrale totale constituée, une hypotension artérielle s'installe par vasodilatation liée à la perte du tonus sympathique objectivée par un effondrement des résistances vasculaires systémiques. À cette vasodilatation s'ajoute fréquemment une hypovolémie parfois préexistante au passage en ME liée aux traitements de l'hypertension intracrânienne, mais aussi fréquemment à la polyurie du diabète insipide et à l'accroissement de la perméabilité capillaire secondaire aux lésions endothéliales induites par la ME. Le traitement de cette phase fait donc appel en premier lieu à un remplissage par cristalloïdes et/ou colloïdes en excluant les hydroxyéthylamidons de fort poids moléculaire en

raison des risques de lésions rénales osmotiques qu'ils peuvent générer. Cette phase de remplissage doit être guidée par un indicateur de remplissage, la valeur de pression artérielle moyenne et du débit cardiaque. Si malgré un remplissage jugé optimal, la pression artérielle moyenne reste en dessous des objectifs, le recours aux vasopresseurs est nécessaire. Bien que des études aient montré l'intérêt de l'utilisation de la dopamine ou de la vasopressine, la catécholamine la plus utilisée est la noradrénaline qui ne doit être administrée qu'après avoir vérifié par échographie l'absence de dysfonction cardiaque sévère justifiant alors l'utilisation de dobutamine. En l'absence de dysfonction cardiaque, la noradrénaline est administrée à la dose la plus faible permettant de normaliser la pression artérielle moyenne. La réévaluation des objectifs hémodynamiques doit se faire toutes les heures, l'adaptation thérapeutique s'appuyant sur le raisonnement à partir des objectifs et des indicateurs relevés, en se souvenant qu'un remplissage excessif altère la fonction pulmonaire et qu'une dose trop élevée de noradrénaline peut compromettre le prélèvement ou la reprise de fonction d'un greffon cardiaque ou pancréatique.

Prise en charge endocrinienne

L'ischémie hypophysaire liée à la ME et le dérèglement fonctionnel de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui en résulte aboutit à un effondrement de l'ADH dans près de 80% des cas. Le traitement substitutif consiste en l'administration d'un analogue de la vasopressine spécifique des récepteurs V2 : la 1-désamino-8-D-arginine-vasopressine. L'absence de supplémentation en arginine vasopressine en cas de diabète insipide conduit à une déshydratation du sujet en ME, une instabilité hémodynamique secondaire à l'hypovolémie et une augmentation exponentielle de la natrémie pouvant être délétère pour les greffons potentiels.

La dysfonction antéhypophysaire est moins fréquente, elle est à l'origine d'une diminution de la production de Tri-iodo thyronine (T3), de thyroxine (T4) et de thyroid stimulating hormone (TSH), ainsi que d'hormones corticotropes. Ces anomalies ont été mises en évidence dans plusieurs modèles animaux et chez le donneur humain. Les conséquences rapportées à ces anomalies hormonales concernent l'altération du métabolisme énergétique aérobie myocardique, à l'origine d'une diminution des réserves en ATP dont l'hyperlactatémie serait le témoin.

Compte tenu de ces observations, plusieurs études comparant des cohortes de donneurs qui ont bénéficié de l'administration d'une association de corticoïdes (bolus de 15 mg) de T3 (bolus 4µg suivi de 3 µg/h) et d'arginine vasopressine (0,5 à 4 U/h) à des sujets n'ayant pas reçu ce traitement mettent en évidence, dans le groupe traité, une augmentation du nombre d'organes prélevés par donneur ainsi qu'une amélioration de la reprise de fonction et de la survie des greffons cardiaques et rénaux. Ces études sont toutes rétrospectives, l'âge moyen des 2 groupes y est très inférieur aux donneurs actuels (34 ans), il existe d'importantes différences dans les caractéristiques des 2 groupes (valeur de créatinine, fréquence de maladie cardiovasculaire, cause du décès), et aucune donnée concernant la prise en charge en réanimation de ces donneurs n'est disponible (29). Malgré ces réserves, de nombreux organismes nationaux chargés de l'activité de prélèvement d'organes recommandent l'utilisation de cette hormonothérapie substitutive dans la réanimation du donneur d'organes. Plusieurs études prospectives randomisées récentes viennent remettre en cause cette stratégie

thérapeutique. Dans une première étude qui compare l'effet de l'administration de T3, de méthylprednisolone, de l'association T3 et de méthyl prednisolone et d'un placebo au sein d'un groupe de 80 donneurs potentiels de cœur, ne montre aucun bénéfice de l'administration de T3 et ou de méthylprednisolone sur la fonction cardiaque durant la réanimation et cela quel que soit le statut thyroïdien initial des donneurs. Les effectifs de cette étude sont faibles (20 sujets par groupe), mais la réanimation y est optimisée et contrôlée, les 4 groupes sont homogènes et la noradrénaline, administrée avant le passage en ME, est remplacée par la vasopressine adaptée aux résistances vasculaires systémiques (30). Une seconde étude randomisée en double aveugle publiée en 2010, a évalué l'impact d'un prétraitement de 306 donneurs en ME par corticothérapie à forte dose (1000 mg de méthylprednisolone), sur la reprise de fonction des greffons rénaux. Cette étude met en évidence une suppression des marqueurs inflammatoires sériques ainsi que leur expression parenchymateuse au niveau des greffons, mais sans qu'aucune conséquence ne puisse être mise en évidence sur l'incidence de la dysfonction primaire post transplantation (31). Enfin la même équipe utilisant une méthodologie identique chez 90 donneurs de foie montre que cette corticothérapie n'apporte également aucun bénéfice sur l'évolution des greffons hépatiques post transplantation. Par contre, en 2010, une étude montre chez 31 donneurs en ME nécessitant l'usage de vasopresseurs que l'administration de faibles doses d'hydrocortisone permet une diminution de 30% des posologies de noradrénaline 3 heures plus tard, cette diminution étant significativement plus importante chez les sujets non répondeurs à un test de stimulation par ACTH (32). Une deuxième étude comparant l'impact d'une corticothérapie à forte dose et l'administration d'une faible dose d'hydrocortisone sur deux cohortes successives de 60 et 72 donneurs en ME met en évidence, l'absence de différence entre les 2 groupes, sur le nombre d'organes prélevés, et sur l'optimisation des greffons cardiaques et pulmonaires. En revanche, il est noté également dans ce travail une diminution importante, dans les 2 groupes, des besoins en vasopresseur durant la réanimation (33). Cette diminution des doses de vasopresseurs relève certainement en partie du même processus physiologique que les observations faites au début des années 2000, soulignant que l'administration de faibles doses d'hydrocortisone permettait une diminution sensible des besoins en catécholamines et une amélioration de la survie chez les patients en état de choc septique (34). Dans le cadre de la ME, il est probable qu'en plus de l'effet vasculaire des stéroïdes, s'ajoute un effet de substitution face à l'insuffisance surrénalienne très fréquemment retrouvée dans ce contexte. Enfin, l'hyperglycémie fréquemment retrouvée après la ME doit être maîtrisée par l'administration en continue d'insuline ordinaire permettant de maintenir une glycémie normale

Prise en charge ventilatoire

Comme vu précédemment, le poumon apparaît très vulnérable durant la réanimation qui suit le passage en ME, l'atteinte épithéliale étant précoce, aggravée par la ventilation mécanique, le remplissage vasculaire, la dysfonction cardiaque, et les phénomènes d'inhalations sources d'atélectasies et de surinfections bronchopulmonaires. L'ensemble de ces complications contribue à l'altération de l'hématose qui, associé à la phase d'ischémie-reperfusion, grève lourdement la possibilité d'un prélèvement pulmonaire et sa dysfonction primaire.

Pour l'ensemble de ces raisons, la prise en charge ventilatoire doit être centrée sur plusieurs objectifs de prévention portant sur : l'« agression » pulmonaire source d'une majoration de l'inflammation, les phénomènes de dé-recrutement alvéolaire, l'encombrement bronchique et les atelectasies, l'augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire et la surinfection.

En pratique la lutte contre l'agression et le dérecrutement alvéolaire nécessite le recours dès la phase d'ischémie cérébrale constituée, à une ventilation « protectrice »: Volume courant 7 à 8 ml/kg de poids théorique ; fréquence réglée pour une $\text{PaCO}_2 = 35$ mmHg ; pression de plateau la plus basse possible et toujours < 30 cmH₂O ; niveau de PEP optimisée pour obtenir une $\text{PaO}_2 > 100$ mmHg pour la FiO_2 la plus basse (35). Les aspirations trachéales sont réalisées à l'aide d'un système clos et uniquement à la demande. L'épreuve d'apnée est réalisée en utilisant le mode CPAP avec PEP à 10 cmH₂O. L'utilisation de manœuvres de recrutement notamment après les aspirations trachéales ou d'un soupir durant la ventilation associée à des manœuvres posturales peut aider à limiter les phénomènes d'atelectasies postérieures. Le recours à la fibroscopie est indispensable lors d'encombrement important, elle sera au mieux suivie d'une manœuvre de recrutement. La prévention des surinfections passe par un respect des mesures d'hygiène, la lutte contre l'encombrement bronchique et pharyngé et les micro-inhalations.

L'augmentation de l'eau pulmonaire extra vasculaire peut être prévenue par le respect des indicateurs de remplissage et le suivi fréquent du bilan hydrique entrées / sorties.

En 1998, une étude a mis en évidence que l'administration de fortes doses de corticoïdes chez le donneur en ME permettait d'améliorer l'oxygénation et d'augmenter le nombre de poumons prélevables (36). Cette étude rétrospective préjugait, que les stéroïdes pouvaient enrayer le syndrome inflammatoire local diminuant le risque de dysfonction primaire du greffon. Néanmoins, ce traitement stéroïdien était proposé alors que les modalités de ventilation du donneur étaient celles utilisées lors de la « protection » cérébrale : haut volume courant, et PEP minimale, modalités qui ont montré depuis leurs effets délétères sur des poumons déjà soumis à un syndrome inflammatoire. Enfin deux travaux récents dont une étude randomisée utilisant également de fortes doses de corticoïdes, publiée en 2008, ne met en évidence aucun bénéfice sur l'oxygénation ni sur la prélevabilité pulmonaire, mais enregistre une réduction significative de l'accumulation d'eau pulmonaire extravasculaire (37). Ces études aux résultats contradictoires ne permettent pas actuellement de formaliser de recommandation sur l'usage des stéroïdes. L'utilisation d'une ventilation « protectrice » et un meilleur contrôle de l'accumulation de l'eau extra vasculaire associé à une prévention du dérecrutement alvéolaire apparaissent à ce jour les éléments clefs de la prise en charge ventilatoire.

Prise en charge rénale

La préservation d'une fonction rénale compatible avec un prélèvement repose essentiellement sur le maintien d'un état hémodynamique optimal, d'un contrôle régulier de la volémie évitant tous phénomènes de déshydratation et toute administration de traitements néphrotoxiques. La répétition d'injection de produits de contraste lors de la réalisation d'examen radiologiques doit être minimisée, notamment lorsque des injections ont déjà été réalisées avant le passage

en ME et/ou que le donneur est qualifié de « critères élargis ». En présence d'un donneur âgé et porteur de facteurs de risque cardiovasculaire, le prélèvement rénal devra être suivi de la mise des greffons sous perfusion machine durant la phase de préservation pré transplantation, technique qui à ce jour a montré son efficacité sur le retard de reprise de fonction primaire et l'incidence de la non-reprise de fonction de ces greffons « marginaux »(38)

Prise en charge hépatique

En raison d'importantes réserves physiologiques, le foie peut tolérer d'assez longues périodes d'hypoperfusion. Néanmoins, dans le cadre d'un prélèvement chez le donneur en ME, un syndrome inflammatoire est initié dès la phase d'ischémie cérébrale, responsable de lésions sinusoidales qui vont secondairement s'aggraver durant la phase d'ischémie froide et de reperfusion. Durant la réanimation la natrémie doit être contrôlée évitant son élévation au-dessus de 155 mmol/L, valeur au-delà de laquelle le risque de dysfonction hépatique du greffon transplanté est élevé. Ce contrôle de la natrémie passe par une maîtrise du diabète insipide et par l'administration de solutés hypotoniques afin de baisser la natrémie.

CONCLUSION

Si la prise en charge du donneur d'organes a fait de nombreux progrès, à la lumière d'une meilleure connaissance des phénomènes physiopathologiques qui concourent à l'altération progressive des organes durant la réanimation, une grande partie des lésions induites par la ME ne peuvent être prévenues et sont à l'origine d'une altération qualitative et de la durée de vie des greffons transplantés. À côté d'une réanimation optimisée visant à minimiser ces lésions, des études prospectives incluant un nombre suffisant de patients doivent être conduites afin de tenter de mettre en évidence les traitements qui pourraient être administrés chez le donneur et capables d'enrayer très précocement les conséquences du syndrome inflammatoire et de l'activation immunitaire.

RÉFÉRENCES

- 1-Floerchinger B, OberHuber R, Tullius SG et al. effects of braindeath on organquality and transplant outcome. *Transplantation reviews* 2012;26 :54-59
- 2-Kusaka m, Kuroyanagi Y, Kowa H et al. genomewide expression profiles of rat model renal isografts from brain dead donors. *Transplantation* 2007;83 :1251- 1258
- 3-Van der Hoewen JA, Ter Horst GJ, Malennna G et al. effects of brain death and hemodynamic status on function and immunologic activation of the potential donnor liver in the rat. *Ann Surg* 2000;232 : 804-813
- 4-Bouma HR, Ploeg RJ, Schuurs TA et al. signal transduction pathways involved in brain death-induced renal injury. *Am J Tranplant* 2009;9 : 989-97
- 5-Simas R, Kogiso DH, Correia CJ, et al. Influence of brain death and associated trauma on solid organ histological characteristics. *Acta Cir Bras* 2012 ;27 :465-470
- 6-Howlett TA, Keogh AM, Perry L, et al. Anterior and posterior pituitary function in brain death . *Transplantation* 1989 ;47 : 828-834

- 7-Macoviak JA, McDougall IR, Bayer MF et al. significance of thyroid dysfunction in human cardiac allograft procurement. *Transplantation* 1987 ; 43 : 824-826
- 8-Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain Dead potential organ donors. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 1113-1117
- 9-Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, et al. the effects of brain death on cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest* 1995 ; 108 :1358-1363
- 10-Burtin P, Mertes PM, Pinelli G et al. myocardial ischemia during experimental brain death : a clinical study. *Transplant Proc* 1993 ;25 : 3107-3108
- 11-Riou B, Dreux S, Roche S, et al. circulating cardiac troponin T in potential heart transplant donors. *Circulation* 1995 ;92 :409-414
- 12-Mertes PM, Carreaux JP, Jaboin Y, et al. estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using microdialysis *Tranplantation* 1994 ;57 :371-377
- 13-Novitsky D, Rose AG, Cooper DKC, et al. injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in then Baboon. *Transplantation* 1988 ;45 :964-966
- 14-Novitsky D, Wicomb WN, Cooper DKC, et al. prévention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the Chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986 ; 41:520-524
- 15-Seguin C, Devaux Y, Aubert N et al. Consequences of labetalol administration on myocardial beta adrenergic receptors in brain dead pig. *Ann transplant* 2000 ;5 :54-60
- 16-White M, Wiechmann RJ, Roden RL, et al. Cardiac-adrenergic neuro effector systems in acute myocardial dysfunction related to brain injury. Evidence for catecholamine-mediated myocardial damage. *Circulation* 1995 ;92 :2183-2189
- 17-Fulgencio JP, Riou B, Devilliers C, et al. Plasma ionized calcium in brain dead patients. *Intensive Care Med* 1995 ; 21 :832-837
- 18-Goarin JP, et al. the effects of triiodothyronine on hemodynamics status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg* 1996 ;83 :41-47
- 19-Barklin A, systemic inflammation in the brain –dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 ;53 : 425 – 435
- 20-Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N et al. Enhanced pulmonary inflammation in organ donors following fatal non traumatic brain injury. *Lancet* 1999 ;353 :1412-1413
- 21-Ricard JD, Dreyfuss, Saumon G et al. ventilator induced lung injury *Curr Opin crit care* 2002 ;8 :12-20
- 22-Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N et al. Elevated levels of IL-8 in donor lung is associated with early graft failure after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;163 :259-265
- 23-Ciccone AM, Stewart KC, Meyers BF, et al. does donor cause of death affect the outcome of lung transplantation ? *J Torac cardiovasc surg* 2002 ;123 :429-434
- 24-Schwarz C, Regele H, Steininger R, et al. The contribution of adhesion molecule expression in donor kidney biopsies to early allograft dysfunction. *Transplantation* 2001 ;71 :1666-1670
- 25-Jaisem W, Koo DD, Cerundolo L, et al. leukocyte infiltration and inflammatory antigen expression in cadaveric and living donor livers before transplant. *Transplantation* 2003 ;75 :2001-2007

- 26-Totsuka E et al. Influence of High donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation. *Transplantation* 1999 ;5 :421-428
- 27-Stein SC, Smith DH. Coagulopathy in traumatic brain injury. *Neurocrit care* 2004 ;1 :479-488
- 28-Smith M. Physiologic changes during brain stem death – lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 2004;23 :217-222
- 29-Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003;75 :482-487
- 30-Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors : a prospective randomized double blind factorially designed controlled trial. *European Heart journal* 2009;30 :1771-1780
- 31-Kainz A, Wilflingseder J, Mitterbauer C et al. Steroid pretreatment of organ donors to prevent post ischemic renal allograft failure a randomized controlled trial. *Ann Inter Med* 2010;153 :222-230
- 32-Nicolas-Robin A, Barouk D, Amour J et al. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain dead patients. *Anesthesiology* 2010 ;112 :204-210
- 33-Dhar R, Cotton C, Coleman J et al. Comparison of high and low dose corticosteroid regimens for organ donor management. *J Crit Care* 2012 ;28 :111-117
- 34- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic choc. *JAMA* 2002;7:862-871
- 35-Mascia L, Pasero D, Slutsky S et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation. A randomized controlled trial. *JAMA* 2010 ;304 :2620-2627
- 36 – Folette DM, Rudich SM, Babcock WD, et al. Improved oxygenation and increased lung donor recovery with high- dose steroid administration after brain death. *J Heart lung transplant* 1998;17:423-429
- 37-Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V et al. measurement of extravascular lung water following human brain-death: implications for lung donor assesment and transplantation. *Cardio Thorac Surg* 2012 ;31 : 125-128
- 38- Treckmann J, Moers C, Smits JM et al. Machine perfusion versus cold storage for preservation of kidneys from expanded criteria donors after brain death. *Transplant Intern* 2011; 24 :548-554.