

Prise en charge d'un patient en état de mort encéphalique

Pr Gérard Audibert

Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Central, CHU Nancy, 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France

Auteur correspondant : Pr Gérard Audibert
Email : g.audibert@chru-nancy.fr

Conflits d'intérêts : aucun à déclarer en rapport avec ce sujet.

Points Essentiels

- La réanimation d'un patient en état de mort encéphalique (EME) a pour finalité la réalisation d'un prélèvement d'organes et de tissus
- La qualité de la réanimation influence directement le nombre d'organes prélevés
- La mort encéphalique se définit comme la perte irréversible des fonctions encéphaliques, en particulier celles du tronc cérébral
- Le passage en EME est associé à une cascade d'événements hémodynamiques, hormonaux, inflammatoires, variables dans leur expression et leur intensité mais susceptibles d'altérer le fonctionnement des organes
- L'index bispectral (BIS) et le Doppler transcrânien constituent 2 aides au diagnostic d'EME
- L'absence de ventilation spontanée doit légalement être attestée par un test d'apnée, qui est souvent seul garant de la mort du tronc cérébral.
- Le respect des objectifs de réanimation garantit la qualité optimale des greffons
- La Coordination Hospitalière de Prélèvement d'Organes et de Tissus est associée à la prise en charge du patient dès le diagnostic clinique d'EME
- Le respect des Bonnes Pratiques de l'entretien avec les proches réduit leur opposition au prélèvement d'organes
- Une réanimation d'attente permet le passage en EME et le prélèvement d'organes de patients d'emblée inaccessibles à un traitement curatif

L'état de mort encéphalique (EME) vient compliquer de nombreuses pathologies neurologiques aiguës graves, en particulier les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes crâniens et les encéphalopathies post-anoxiques. Le diagnostic de l'EME doit être précis et comporte l'étape obligatoire du test d'apnée. La suppléance des défaillances d'organes qui caractérisent l'EME exige une implication importante de l'équipe soignante de réanimation car il s'agit d'une situation à potentiel évolutif rapide, pouvant aboutir à un arrêt cardiaque prématué. Cette réanimation a un enjeu crucial : la possibilité de réaliser un prélèvement multi-organes et tissus. Or les listes de patients en attente de transplantation s'allongent sans cesse. Les équipes de réanimation prenant en charge les patients en EME sont la pierre angulaire de l'accès à la greffe d'organes, même si d'autres modalités d'approvisionnement en greffon connaissent un développement important (donneur vivant, prélèvement d'organes sur donneurs MaastrichtIII). Par ailleurs, l'optimisation du donneur par le réanimateur influence directement le nombre d'organes prélevés [1].

1. Physiopathologie de l'EME

La mort encéphalique se définit comme la perte irréversible des fonctions encéphaliques, en particulier celles du tronc cérébral [2]. Ce concept a néanmoins des perceptions très différentes à travers le monde, ce qui conduit à des méthodes diagnostiques étonnamment différentes [3]. Ainsi, une part significative de pays ne demande que des critères cliniques pour établir le diagnostic alors que d'autres, dont la France, exigent des examens paracliniques de confirmation. Néanmoins la plupart des pays insistent sur une durée minimale d'observation des signes cliniques, généralement comprise entre 6 et 12 heures.

Le passage en EME est associé à une cascade d'événements hémodynamiques, hormonaux, inflammatoires, variables dans leur expression et leur intensité mais qui sont susceptibles d'altérer le fonctionnement des organes, et donc de compromettre la prélevabilité des greffons : ceci introduit le concept de réanimation d'organes.

Lorsque la pression intracrânienne (PIC) augmente, la pression de perfusion cérébrale est compromise. Face à cette ischémie apparaît une hypertension artérielle compensatrice associée à une bradycardie, décrite en 1901 par le neurochirurgien Harvey Cushing. L'EME est caractérisé par une évolution en deux phases du profil hémodynamique. La progression de l'ischémie va entraîner une destruction du noyau du vague, résultant en une stimulation sympathique majeure où une hypertension artérielle paroxystique va alors s'accompagner

d'une vasoconstriction et d'une tachycardie, tableau identifié comme « orage sympathique ». Cet état hémodynamique est responsable d'une ischémie viscérale mais aussi d'une cardiomyopathie aiguë. La gravité de l'orage et de ses conséquences est proportionnelle à la vitesse d'augmentation de la PIC : une augmentation lente de la PIC entraîne une augmentation moindre des catécholamines plasmatiques alors qu'en cas d'élévation brutale de la PIC, l'élévation des catécholamines plasmatiques est considérable et les dommages myocardiques plus importants [4]. Expérimentalement, il existe une altération de la contractilité du ventricule gauche associée à une intense vasoconstriction périphérique [5]. La consommation en oxygène du myocarde est majorée alors que le débit coronaire est limité, ce qui aboutit à un déséquilibre apport/besoins et à une production de lactate myocardique [6]. En clinique, l'atteinte myocardique varie de 20 à 40 % des patients évalués pour un prélèvement cardiaque : l'échocardiographie, outil de base de l'évaluation, semble sensible mais peu spécifique de cette atteinte [7]. Les lésions myocardiques ne sont pas irréversibles et la fonction du greffon peut être améliorée par la réanimation. Le haut niveau de stimulation sympathique peut également être responsable de troubles du rythme de gravité variable. Après l'orage catécholergique, et d'une manière plus générale, lors du passage en EME, la deuxième phase hémodynamique aboutit à une perte du tonus sympathique, résultant en une vasodilatation périphérique : une hypotension artérielle brutale apparaît alors, susceptible de compromettre la perfusion de tous les greffons.

La fonction respiratoire peut être altérée lorsque se produit un œdème pulmonaire neurogénique, le plus souvent contemporain de la poussée tensionnelle de l'orage adrénnergique, ce qui entraîne une rupture de la membrane alvéolo-capillaire [8, 9]. Le poumon peut également être la cible des cascades inflammatoires, tout particulièrement de l'interleukine (IL)-8 (cf infra).

L'EME est associé à une réponse inflammatoire systémique intense, susceptible d'altérer la qualité de tous les greffons. L'EME et la pathologie qui le provoque résultent en une libération de cytokines pro-inflammatoires dont IL-6, IL-8, IL1- β , TNF- α , et MIP-1 α [10]. Le niveau de TNF- α pourrait prédire une défaillance droite du greffon cardiaque [11]. L'expression des molécules d'adhésion ICAM-1 et VCAM-1 est élevée sur les biopsies de rein provenant de donneurs en EME par rapport à des donneurs vivants et leur niveau est corrélé avec une altération retardée de fonction [12]. Cependant, le niveau d'inflammation varie entre les études selon que les dosages de marqueurs sont faits avant ou après ischémie

froide, rendant difficiles et mesurées les conclusions [13]. Ces incertitudes expliquent probablement le doute sur l'efficacité des traitements anti-inflammatoires par corticoïdes [14]

L'EME est responsables de modifications endocrinianes. La plus fréquente est le diabète insipide par nécrose de la posthypophyse. En revanche, la fonction de l'antéhypophyse peut être préservée, grâce au maintien d'un débit de perfusion significatif. Les modifications de la fonction thyroïdienne ne sont pas spécifiques de la mort encéphalique. L'hyperglycémie est la résultante d'une réduction des concentrations plasmatiques en insuline, combinée à une insulinorésistance.

L'hypothermie est fréquente et résulte de la destruction de l'hypothalamus.

Une hyper coagulation est fréquemment rapportée. Elle peut être mise en évidence par thrombo-élasto-métrie [15]. Le rôle du facteur tissulaire est évoqué mais pas toujours retrouvé. Une coagulation intravasculaire disséminée est également parfois rapportée.

2. Diagnostic de l'EME

Le décret du 2 décembre 1996 stipule que le diagnostic d'EME associe :

- une absence totale de conscience et d'activité motrice
- l'abolition des réflexes du tronc cérébral
- l'absence de ventilation spontanée

L'absence d'activité motrice se définit comme l'absence de toute activité en réponse à une stimulation douloureuse. L'origine du coma doit être connue pour envisager un prélèvement d'organe. En revanche peuvent persister des automatismes d'origine médullaire, prenant parfois des aspects spectaculaires (signe de Lazare). De nombreux réflexes du tronc peuvent être recherchés mais l'abolition des 4 suivants est nécessaire et suffisante :

- réflexe photo-moteur (la mydriase est fréquente mais inconstante)
- réflexe cornéen (testé avec une goutte de sérum physiologique)
- réflexe oculo-cardiaque

- réflexe de toux

La validité de l'examen clinique nécessite certaines conditions. La température centrale doit être supérieure à 35° C, une disparition des réflexes du tronc cérébral étant décrite en-dessous de 28°C, le réflexe photo-moteur pouvant disparaître dès 32°C. La pression artérielle moyenne doit être supérieure à 65 mmHg. Toute intoxication médicamenteuse susceptible de modifier la conscience doit être éliminée. La sédation (benzodiazépines, morphiniques notamment) doit être interrompue depuis au moins 48 heures. En cas de traitement barbiturique, des dosages des concentrations plasmatiques doivent être réalisés. Lorsqu'il est établi dans le cadre d'une procédure de prélèvement d'organe, l'examen clinique est réalisé par 2 médecins et consigné par écrit.

Après recueil de ces signes cliniques, ou au cours de l'installation de l'ensemble du tableau clinique, deux examens para cliniques peuvent aider le clinicien pour le diagnostic. La surveillance de l'index bispectral (BIS) permet souvent de diagnostiquer le passage en EME, contemporain de l'annulation du BIS : la sensibilité est de 100% en l'absence de sédation, la valeur prédictive positive semblant un peu moins bonne [16, 17]. Le Doppler transcrânien (DTC) permet lui aussi de suivre la progression de l'installation de l'EME (Figure 1). Il doit être réalisé par l'insonation des 2 artères cérébrales moyennes (exploration de la circulation antérieure) et du tronc basilaire (exploration de la circulation postérieure). En l'absence de fenêtre temporale, la voie trans-orbitaire peut être utilisée pour rechercher le siphon carotidien. En DTC, le passage en EME est un processus continu qui débute par un abaissement progressif de la composante diastolique du signal, qui s'annule en télé-diastole puis s'inverse (image qui porte des noms divers : reverse flow, back flow, va et vient, flux oscillant ou réverbérant,...). Dans l'EME, la surface sous la courbe négative doit être supérieure à la surface sous la courbe positive : c'est à ce moment que l'arrêt circulatoire devient irréversible. Puis la diastole devient totalement silencieuse, les pics systoliques deviennent de plus en plus petits en largeur et en hauteur, et enfin le signal disparaît totalement, ce qui est habituellement observé après 24 heures d'arrêt circulatoire cérébral [18]. La performance diagnostique du Doppler est élevée. Le DTC permet de réduire le délai entre l'observation des signes cliniques et la réalisation des tests diagnostiques médico-légaux [19]. En revanche, il peut être pris en défaut dans certaines situations, notamment en cas de craniectomie décompressive [20]. Au total, dans une méta-analyse récente, la sensibilité était aux environs de 90% et la spécificité quasi parfaite à 99% [21]. Une difficulté est liée à l'absence de fenêtre temporelle chez 8 à 10 % des patients.

L'absence de ventilation spontanée doit légalement être attestée par un test d'apnée. Avant le test, le patient est pré oxygéné à 100% pendant 5 minutes, et une mesure basale des gaz du sang est réalisée, sur laquelle la capnie doit être entre 35 et 40 mmHg. Le patient est alors déconnecté du ventilateur et une oxygénation apnémique est réalisée au travers d'un système assurant une pression positive continue, type valve de Boussignac , ce qui permet de limiter le dé recrutement [22]. En cas d'absence de matériel adéquat, une oxygénation par une sonde endotrachéale peut être réalisée. Son diamètre ne doit pas excéder 70% de celui de la sonde d'intubation, avec un débit d'oxygène entre 6 et 8 litres par minute, pour éviter tout barotraumatisme exposant au risque de pneumothorax. La durée usuelle du débranchement est de 10 minutes et aucun mouvement ventilatoire ne doit être observé au cours de cette période. Un second gaz du sang est réalisé : il doit montrer une élévation de capnie au-delà de 60 mmHg, seuil qui affirme une stimulation suffisante des centres respiratoires. Cette épreuve peut être mal tolérée sur le plan respiratoire ou hémodynamique, ce qui conduit alors à son interruption. L'impossibilité de réaliser le test d'apnée ainsi que la cause de l'échec doivent être consignés dans le dossier du patient. Ce test valide la destruction du tronc cérébral, ce que ne font ni l'EEG ni l'angio-TDM qui explorent l'activité corticale. C'est dire l'importance de la réalisation de ce test dès lors que le patient peut supporter l'apnée. La mauvaise tolérance du test d'apnée ne doit pas excéder 20% des patients [23]. En cas d'impossibilité avérée, on s'attachera à attester l'interruption du débit du tronc basilaire tracé par DTC. Si le patient est sous assistance circulatoire (type Extracorporeal Membrane Oxygenation), le test d'apnée doit être adapté [24].

En cas de PMO, la loi française rend obligatoire la réalisation d'un examen complémentaire attestant l'EME. Il peut s'agir de l'Electro-encéphalogramme (EEG) ou d'un examen d'imagerie attestant l'arrêt circulatoire cérébral.

L'EEG

L'EEG enregistre l'activité électrique corticale. Sa validité nécessite évidemment l'absence de tout traitement sédatif et une température centrale $>35^{\circ}\text{C}$. L'enregistrement doit être réalisé sur au moins huit dérivations, en amplification maximale, pendant au moins 30 minutes, avec différents stimuli (bruit, appel, douleur) selon les recommandations internationales [25]. Aucune activité électrique ne doit être présente sur la période enregistrée pour affirmer le diagnostic d'EEG nul. La loi française impose 2 EEG nuls à 4 heures d'intervalle, chez l'adulte, particularité nationale sans fondement scientifique. En revanche, des cas d'EEG nuls

ont été rapportés peu après récupération circulatoire d'un arrêt cardiaque : dans cette situation, l'EEG ne doit pas être utilisé pour diagnostic d'EME après arrêt cardiaque réanimé avant 12 heures en l'absence d'hypothermie thérapeutique ou après le retour à la normothermie [25]. L'EEG est très utilisé en France, sa disponibilité étant réduite en dehors des heures ouvrables [26]. En dehors de la France, lorsqu'un examen de confirmation est réalisé, c'est l'EEG qui est le plus souvent employé [3]. Cet examen est disponible au lit du malade et il est facilement réalisable chez des patients en état respiratoire ou hémodynamique instable. Il est souvent la seule option en cas de craniectomie décompressive où les examens d'imagerie sont souvent en défaut. Les potentiels évoqués somesthésiques sont une option théorique chez les patients sous sédation (meilleure robustesse) mais leur mise en œuvre pratique est souvent très difficile.

Angio-tomodensitométrie (TDM) cérébrale

La mise en évidence d'un arrêt circulatoire cérébral par une technique d'imagerie repose en France sur l'angio-TDM cérébrale, en raison de la disponibilité des scanners dans la plupart des hôpitaux et de la possibilité de réaliser simultanément un bilan des organes prélevables. Cet examen peine à obtenir une reconnaissance internationale en raison de son manque de sensibilité [27] et on lui préfère habituellement soit l'angiographie conventionnelle soit une angiographie isotopique [3]. Décrise depuis 20 ans, l'angio-TDM a vu son interprétation se modifier avec le temps. Les recommandations françaises actuelles proposent un score en 4 points qui évalue la perfusion des artères cérébrales moyennes et la perméabilité des veines cérébrales internes [28]. Cette approche a fait l'objet de validation multicentrique [29]. La validité de l'examen nécessite un délai de 6 heures entre la constatation des signes cliniques d'EME et la réalisation de l'angio-TDM. La pression artérielle moyenne doit être maintenue > à 65 mmHg. L'examen est souvent pris en défaut en cas de craniectomie dépressive ou de fractures importantes du crâne, et n'est donc pas recommandé dans cette circonstance. De plus, cet examen n'explore pas la vascularisation de la fosse postérieure. Pour ces différentes raisons, une nouvelle approche a été proposée. Elle s'appuie sur un score à 4 points mais prend en compte la veine pétreuse supérieure, sous tentorielle. La sensibilité diagnostique passe de 88% avec le score classique à 95% avec ce nouveau score. La performance en cas de craniectomie dépressive semble particulièrement intéressante [30].

L'heure du décès portée sur le certificat de décès est celle de réalisation du 2^e EEG ou de l'angio-TDM, attestant l'EME. L'EEG comme l'angio-TDM peuvent être interprétés à distance en télémédecine.

3. Prise en charge et monitorage des patients en EME

Les heures qui entourent le passage en EME se caractérisent le plus souvent par un déséquilibre hémodynamique et métabolique intense, parfois également par une atteinte respiratoire. Ceci nécessite une implication importante du réanimateur pour amener le patient à un prélèvement d'organes conservant la meilleure fonction possible. Les objectifs de réanimation sont énumérés dans le tableau 1.

Prise en charge hémodynamique

L'EME est caractérisé par des modifications hémodynamiques brutales et profondes. A une situation de vasoconstriction intense contemporaine de l'orage catécholergique, succède une vasopлегie majeure. Le traitement de ces 2 situations nécessite donc des médicaments dont la demi-vie soit la plus courte possible. Pour ce faire, un abord veineux central et un cathéter artériel sont nécessaires. En cas de prélèvement thoracique, pour ne pas gêner les clampages vasculaires, les sites d'insertion seront jugulaire droite et radial gauche. L'orage catécholergique est souvent transitoire : l'augmentation brutale de post-charge et la cardiomyopathie induite peuvent détériorer la fonction du greffon cardiaque. Le traitement de l'hypertension artérielle initiale par des bêtabloquants d'action courte (type esmolol) pourrait améliorer la prélevabilité cardiaque [31]. Rapidement, la réduction de l'hypovolémie va être l'objectif prioritaire. Le remplissage vasculaire peut être réalisé par des cristalloïdes ou des colloïdes. Il doit être au minimum guidé par des index de remplissage statique (PVC) ou dynamique (delta-PP) ou mieux par échocardiographie ou par un monitorage du débit cardiaque. Concernant le delta-PP, le seuil de réponse au remplissage serait de 20% chez le patient en EME [32]. Cette stratégie, justifiée par une situation hémodynamique complexe associant hypovolémie et dysfonction cardiaque, n'est pas confortée par des données cliniques solides. Au contraire, dans une étude randomisée, un protocole associant remplissage et vasopresseurs était évalué chez 556 donneurs d'organes : il n'y avait aucune différence sur le nombre moyen d'organes transplantés entre le groupe réanimé selon le protocole et le groupe contrôle [33]. Lorsque des vasopresseurs sont utilisés, leur dose doit être la plus faible possible (noradrénaline<10 mcg/min). Lorsque l'évaluation échographique initiale montre

une altération aiguë de la fonction myocardique, notamment gauche, le greffon cardiaque ne doit pas être automatiquement récusé : la réanimation hémodynamique permet d'améliorer la fonction et peut restaurer la compétence initiale du myocarde. Dans une étude rétrospective de 461 greffons cardiaques dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était mesurée initialement en échocardiographie à moins de 40%, et dont la réanimation permettait la récupération d'une FEVG>50%, dans un délai de 12 à 24 heures, il n'y avait pas de différences de survie à 5 ans des patients greffés [34]. Lorsque le patient en EME reçoit de la noradrénaline, l'introduction de vasopressine améliore le débit cardiaque de 15% et peut permettre le sevrage ou une réduction importante des doses de noradrénaline [35]. D'ailleurs, les recommandations américaines de 2015 et canadiennes de 2016 proposent comme vasopresseur de première ligne la vasopressine à une dose entre 0,01 et 0,04 U/min en perfusion [36, 37]. En cas d'altération cardiaque, une hormonothérapie par triiodothyronine (T3) peut être proposée. L'efficacité de ce traitement a d'abord été mise en évidence sur des modèles expérimentaux. Le bénéfice de ce traitement a également été rapporté en clinique mais les résultats des études sont contradictoires [38]. Aucun essai randomisé de grande ampleur n'est disponible mais une étude rétrospective de plus de 63000 patients suggère une augmentation de 15% du nombre d'organes prélevés après traitement par hormones thyroïdiennes [39]. Un algorithme de prise en charge hémodynamique est proposé figure 2.

Prise en charge respiratoire

La ventilation des patients en EME a bénéficié des avancées de la ventilation des patients de réanimation. Dans une étude randomisée de 116 patients, une stratégie thérapeutique associant volume courant entre 6 et 8 ml/kg associé à une pression positive de fin d'expiration (PEEP) comprise entre 8 et 10 cm H₂O permettait d'augmenter le nombre de poumons prélevés [40]. Pour les patients qui ne sont pas candidats à un prélèvement pulmonaire, la PEEP peut être réduite à 5 cmH₂O.

Prise en charge métabolique

Le passage en EME s'accompagne fréquemment d'une altération de fonction de la posthypophyse, conduisant à un diabète insipide. Le diagnostic de celui-ci repose sur la mise en évidence d'une polyurie (diurèse horaire>3-4 ml/kg/h) associée à une hypodensité urinaire (densité urinaire<1005). La principale conséquence de celui-ci va être l'apparition de troubles hydro-électrolytiques sévères, notamment hypokaliémie et hypernatrémie. Cette dernière est susceptible d'altérer la fonction des greffons, notamment hépatique. La polyurie ne doit pas

être confondue avec une polyurie osmotique (hyperglycémie, mannitol). La compensation des pertes hydriques se fait par des solutés glucidiques hypotoniques. Le plus souvent, on introduit rapidement une substitution par desmopressine, à la dose de 1 à 2 mcg en bolus intraveineux répétable toutes les 6 heures ou en perfusion continue à la dose de 4 mcg/24h.

L'EME est responsable d'une insulinorésistance et d'une élévation des hormones hyperglycémiantes, aboutissant à une hyperglycémie, favorisée par la perfusion de solutés glucidiques. L'impact de cette hyperglycémie sur la fonction des greffons est mal connu mais elle pourrait favoriser un retard de fonction du greffon rénal [41]. La glycémie doit donc être contrôlée par la perfusion d'insuline, selon les protocoles en vigueur pour les autres patients de réanimation.

Prise en charge hormonale

Dans la prise en charge des patients en EME, les équipes anglo-saxonnes proposent depuis plusieurs décennies l'utilisation d'un cocktail hormonal associant vasopressine, hormones thyroïdiennes et méthylprednisolone. Le bénéfice attendu est un plus grand nombre d'organes prélevés et une meilleure fonction des greffons, notamment cardiaque, pulmonaire, hépatique et rénal. Le bien-fondé de cette thérapeutique a toujours été établi à partir d'études rétrospectives, parfois de grande ampleur [39, 42]. Cependant, les essais prospectifs randomisés se sont avérés le plus souvent décevants [35, 43, 44]. Une méta-analyse récente de 11 essais randomisés ne pouvait conclure au bénéfice des corticoïdes administrés dans cette indication [45]. Récemment, les hormones thyroïdiennes ont plutôt été réservées aux situations d'instabilité hémodynamique du donneur ou à l'amélioration d'un greffon myocardique initialement incomptétent [37]. D'autre part, dans un essai multicentrique français, un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 210 mg/24h permettait une réduction moyenne de 20% des doses de noradrénaline, sans bénéfice sur la fonction des greffons [46].

4. Chemin clinique de prise en charge des patients en EME

L'EME peut être diagnostiquée dans deux situations différentes (figure 3). Dans la première, le patient est victime d'une agression cérébrale sévère (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, anoxie après arrêt cardiaque réanimé etc.). Le patient est hospitalisé en réanimation pour soins. L'évolution de la pathologie conduit à un EME dont le diagnostic clinique est posé par les praticiens du service concerné. A cette étape, la coordination hospitalière de

prélèvement d'organes et de tissus (CHPOT) doit être prévenue. Elle établit un premier dossier permettant d'éliminer les contre-indications médicales évidentes au prélèvement d'organes. Celles-ci font l'objet de fréquentes mises à jour et aucune censure a priori ne doit être exercée par les réanimateurs. Dans le même temps, les examens médico-légaux de confirmation diagnostique (EEG ou angio-TDM) doivent être organisés. Quand le diagnostic est confirmé, l'entretien avec les proches, en présence de la CHPOT, doit être organisé selon les modalités définies par l'arrêté du 16 Aout 2016 (tableau 2) [47]. Le respect de ces recommandations est associé à une augmentation de l'efficience du prélèvement en réduisant les oppositions.

Dans la seconde situation, le patient est aussi victime d'une agression cérébrale mais elle est trop sévère pour envisager une issue autre que rapidement défavorable ou elle survient sur un terrain qui ne permet pas d'envisager un projet thérapeutique raisonnable. Le patient séjourne encore dans un Service d'Accueil des Urgences (SAU) et l'admission en réanimation pour prise en charge thérapeutique est récusée. A ce moment, la CHPOT doit être contactée. Là encore, elle établit un premier dossier permettant d'éliminer les contre-indications médicales évidentes au prélèvement d'organes. Si la démarche se poursuit, la CHPOT et l'équipe médicale du SAU rencontrent les proches pour un entretien en vue d'un possible prélèvement d'organes : cette approche est nommée « annonce anticipée ». Si les proches ne témoignent pas d'une opposition au prélèvement d'organes, la réanimation est poursuivie ou débutée et le patient est admis en réanimation pour une réanimation dite d'attente. Les proches sont informés de la possibilité que le patient ne passe pas en EME et un contrat est établi entre réanimateurs et proches pour une limite temporelle de la procédure, comprise le plus souvent entre 3 et 5 jours. La sélection des patients pour ce type de réanimation n'est pas forcément simple. Elle peut s'appuyer sur des scores prédictifs du passage en EME. Certains ont été décrits récemment pour les patients victimes d'AVC et ont une bonne valeur prédictive négative [48] .

Au total, la réanimation d'un patient en EME nécessite une implication forte du réanimateur car elle peut s'avérer difficile. L'objectif d'un prélèvement d'organes doit rester en mémoire. L'efficacité de cette stratégie nécessite une bonne collaboration avec la CHPOT.

Références

- [1] Singbartl K, Murugan R, Kaynar AM, et al. Intensivist-led management of brain-dead donors is associated with an increase in organ recovery for transplantation. *Am J Transplant*, 2011, 11: p 1517-21.
- [2] Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM, and American Academy of N. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74: p 1911-8.
- [3] Wahlster S, Wijdicks EF, Patel PV, et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide. *Neurology*, 2015, 84: p 1870-9.
- [4] Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*, 1993, 87: p 230-9.
- [5] Mertes PM, el Abassi K, Jaboin Y, et al. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation*, 1994, 58: p 414-8.
- [6] Halejcio-Delophont P, Siaghy EM, Devaux Y, et al. Increase in myocardial interstitial adenosine and net lactate production in brain-dead pigs: an in vivo microdialysis study. *Transplantation*, 1998, 66: p 1278-84.
- [7] Venkateswaran RV, Townend JN, Wilson IC, et al. Echocardiography in the potential heart donor. *Transplantation*, 2010, 89: p 894-901.
- [8] Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, and Dark JH. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am J Transplant*, 2005, 5: p 684-93.
- [9] Busl KM and Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med*, 2015, 43: p 1710-5.
- [10] Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant*, 2007, 7: p 1584-93.
- [11] Birks EJ, Owen VJ, Burton PB, et al. Tumor necrosis factor-alpha is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation. *Circulation*, 2000, 102: p 326-31.
- [12] 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: p 1666-70.
- [13] Barklin A. Systemic inflammation in the brain-dead organ donor. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53: p 425-35.
- [14] Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M, et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *Br J Anaesth*, 2014, 113: p 346-59.
- [15] Hvas CL, Fenger-Eriksen C, Hoyer S, Sorensen B, and Tonnesen E. Hypercoagulation following brain death cannot be reversed by the neutralization of systemic tissue factor. *Thromb Res*, 2013, 132: p 300-6.
- [16] Dunham CM, Katradis DA, and Williams MD. The bispectral index, a useful adjunct for the timely diagnosis of brain death in the comatose trauma patient. *Am J Surg*, 2009, 198: p 846-51.
- [17] Vivien B, Haralambo MS, and Riou B. [Barotrama during apnea testing for the determination of brain death]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2001, 20: p 370-3.

- [18] Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, 1998, 159: p 145-50.
- [19] Orban JC, El-Mahjoub A, Rami L, Jambou P, and Ichai C. Transcranial Doppler shortens the time between clinical brain death and angiographic confirmation: a randomized trial. *Transplantation*, 2012, 94: p 585-8.
- [20] Pouliaras J, Karakitsos D, Kouraklis G, et al. Comparison between transcranial color Doppler ultrasonography and angiography in the confirmation of brain death. *Transplant Proc*, 2006, 38: p 1213-7.
- [21] Chiu NC, Shen EY, and Lee BS. Reversal of diastolic cerebral blood flow in infants without brain death. *Pediatr Neurol*, 1994, 11: p 337-40.
- [22] Levesque S, Lessard MR, Nicole PC, et al. Efficacy of a T-piece system and a continuous positive airway pressure system for apnea testing in the diagnosis of brain death. *Crit Care Med*, 2006, 34: p 2213-6.
- [23] Scott JB, Gentile MA, Bennett SN, Couture M, and MacIntyre NR. Apnea testing during brain death assessment: a review of clinical practice and published literature. *Respir Care*, 2013, 58: p 532-8.
- [24] Smilevitch P, Lonjaret L, Fourcade O, and Geeraerts T. Apnea test for brain death determination in a patient on extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocrit Care*, 2013, 19: p 215-7.
- [25] Stecker MM, Sabau D, Sullivan LR, et al. American Clinical Neurophysiology Society Guideline 6: Minimum Technical Standards for EEG Recording in Suspected Cerebral Death. *Neurodiagn J*, 2016, 56: p 276-284.
- [26] Orban JC, Ferret E, Jambou P, Ichai C, and AzuRea g. Confirmation of brain death diagnosis: A study on French practice. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34: p 145-50.
- [27] Taylor T, Dineen RA, Gardiner DC, et al. Computed tomography (CT) angiography for confirmation of the clinical diagnosis of brain death. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: p CD009694.
- [28] Leclerc X and Groupe de r. [CT angiography for the diagnosis of brain death: recommendations of the French Society of Neuroradiology (SFNR)]. *J Neuroradiol*, 2007, 34: p 217-9.
- [29] Sawicki M, Bohatyrewicz R, Walecka A, et al. CT Angiography in the Diagnosis of Brain Death. *Pol J Radiol*, 2014, 79: p 417-21.
- [30] Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, et al. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. *Ann Intensive Care*, 2016, 6: p 88.
- [31] Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, et al. Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation*, 2006, 82: p 1031-6.
- [32] Cinotti R, Roquilly A, Mahe PJ, et al. Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: a multicentric echocardiographic observational study. *J Crit Care*, 2014, 29: p 489-94.
- [33] Al-Khadraji A, Elder M, Lebovitz DJ, et al. Protocolized fluid therapy in brain-dead donors: the multicenter randomized MOnIToR trial. *Intensive Care Med*, 2015, 41: p 418-26.
- [34] Madan S, Saeed O, Vlismas P, et al. Outcomes After Transplantation of Donor Hearts With Improving Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: p 1248-1258.

- [35] Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, et al. The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J*, 2009, 30: p 1771-80.
- [36] *Organ donor management recommended guidelines adult brain death (NDD)*. Available from: www.transplant.bc.ca/.
- [37] Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*, 2015, 43: p 1291-325.
- [38] Rech TH, Moraes RB, Crispim D, Czepielewski MA, and Leitao CB. Management of the brain-dead organ donor: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation*, 2013, 95: p 966-74.
- [39] Novitzky D, Mi Z, Sun Q, Collins JF, and Cooper DK. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation*, 2014, 98: p 1119-27.
- [40] Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, 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: p 2620-7.
- [41] Parekh J, Roll GR, Feng S, Niemann CU, and Hirose R. Peri-operative hyperglycemia is associated with delayed graft function in deceased donor renal transplantation. *Clin Transplant*, 2013, 27: p E424-30.
- [42] Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, et al. Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*, 2003, 75: p 1336-41.
- [43] Kainz A, Wilflingseder J, Mitterbauer C, et al. Steroid pretreatment of organ donors to prevent postischemic renal allograft failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2010, 153: p 222-30.
- [44] Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. *Transplantation*, 2009, 88: p 582-8.
- [45] D'Aragon F, Belley-Cote E, Agarwal A, et al. Effect of corticosteroid administration on neurologically deceased organ donors and transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017, 7: p e014436.
- [46] Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care*, 2014, 18: p R158.
- [47] *Arrêté du 16 août 2016 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives à l'entretien avec les proches en matière de prélèvement d'organes et de tissus*. Available from: www.legifrance.fr/.
- [48] Humbertjean L, Mione G, Fay R, et al. Predictive factors of brain death in severe stroke patients identified by organ procurement and transplant coordination in Lorrain, France. *Transpl Int*, 2016, 29: p 299-306.
- [49] McKeown DW, Bonser RS, and Kellum JA. Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth*, 2012, 108 Suppl 1: p i96-107.
- [50] Mertes PM, Longrois, D.,Audibert,G.,Charpentier,C., *Réanimation et mort encéphalique*, in *La réanimation neurochirurgicale*, N Bruder, Ravussin,P.,Bissonnette,B., Editor. 2007, Springer-Verlag France. p. 461-88.

[51] Agence de la Biomédecine. *Livret d'aide à la prise en charge d'un donneur potentiel d'organes en vue de prélèvements.* . 2010; Available from: Available from: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/livret_aidebd.pdf.

Tableau 1 : Objectifs de réanimation d'un patient en état de mort encéphalique (d'après [36, 37, 49])

Paramètres	Cible
Fréquence cardiaque	60 – 120 battements/minute
Pression Artérielle	Pression systolique > 100 mmHg Pression moyenne \geq 70 mmHg
Pression Veineuse Centrale	6 – 10 mmHg
Diurèse	0,5 – 3 ml/kg/h
Température	35,5-37,5 °C
Biochimie	Sodium sérique : 130 -150 mmol/l Potassium : 4-5 mmol/l Calcium ionisé > 1,2 mmol/l Magnésium > 0,7 mmol/l Phosphate > 0,8 mmol/l Glucose : 7 – 10 mmol/l
Gaz du sang	pH : 7,35 – 7,45 PaCO ₂ : 35 – 45 mmHg PaO ₂ : \geq 80 mmHg SpO ₂ : Saturation \geq 95 %
Index cardiaque	2,2-2,4 l/mn/m ²

Tableau 2 : Entretien avec les proches en vue d'un prélèvement d'organes (d'après [47])

Qui ?	Réanimation Equipe CHPTOT Infirmière en charge du patient (si possible)
Quand ?	En journée Après confirmation du diagnostic
Où ?	Salle dédiée
Pour quoi faire ?	<ul style="list-style-type: none">• Information sur la nécessité, la finalité et les modalités des prélèvements• Recueil d'une éventuelle opposition exprimée par le défunt• Accompagnement des proches

Figure 1 : Doppler transcranien de l'artère cérébrale moyenne au cours de la progression de l'état de mort encéphalique (EME). (A) : EME débutant: diminution des vitesses diastoliques et annulation de la télé diastole. (B) : aspect en « reverse flow » : les vitesses diastoliques deviennent négatives (tous les réflexes du tronc cérébral sont abolis). (C) : pics protosystoliques intenses. (D) : pics protosystoliques de faible intensité précédant la disparition totale du flux circulatoire (d'après [50]).

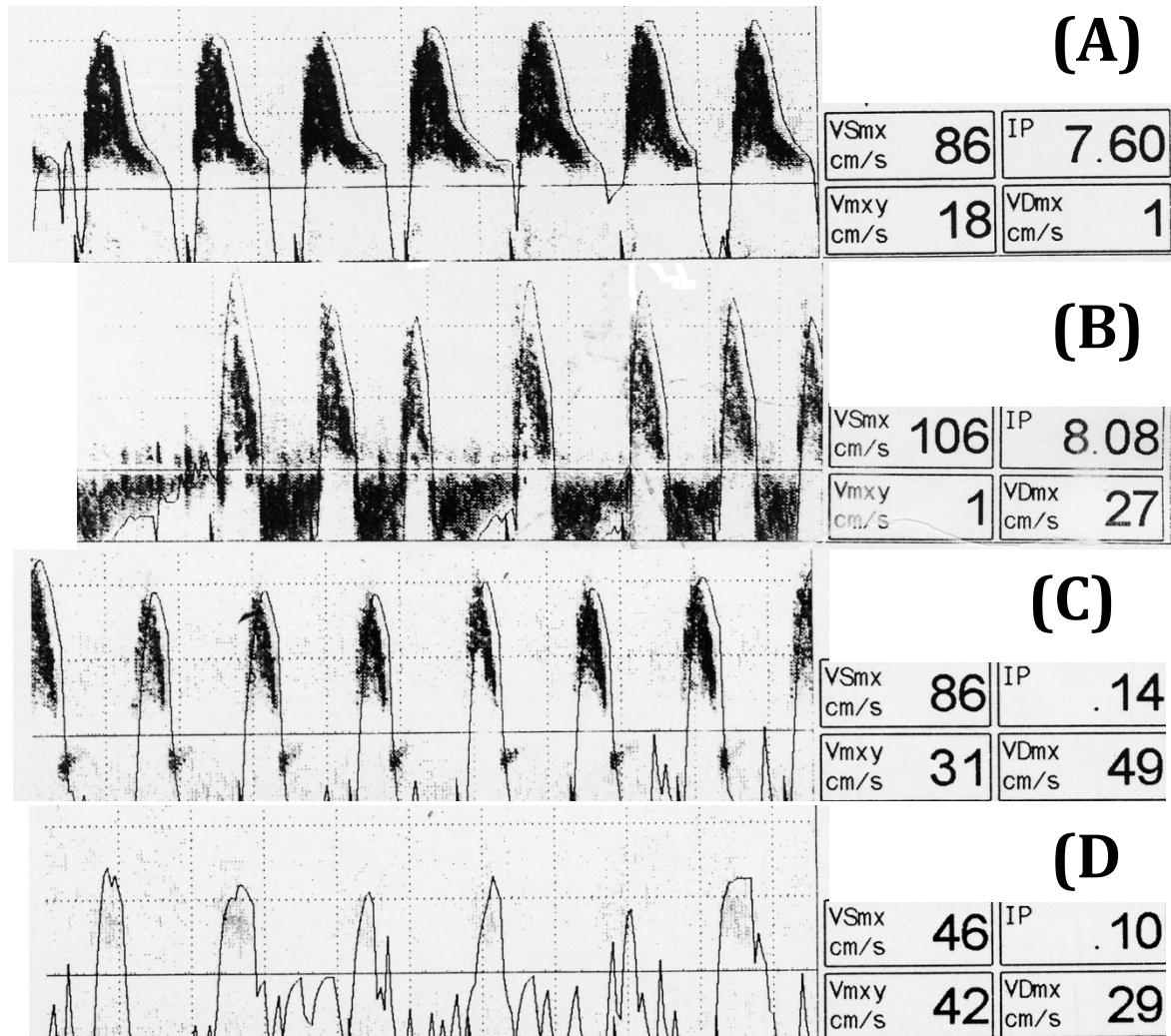


Figure 2 : Algorithme de prise en charge hémodynamique du patient en EME (d'après [51])

(T3 : triiodothyronine ; HSHC : hémisuccinate d'hydrocortisone)

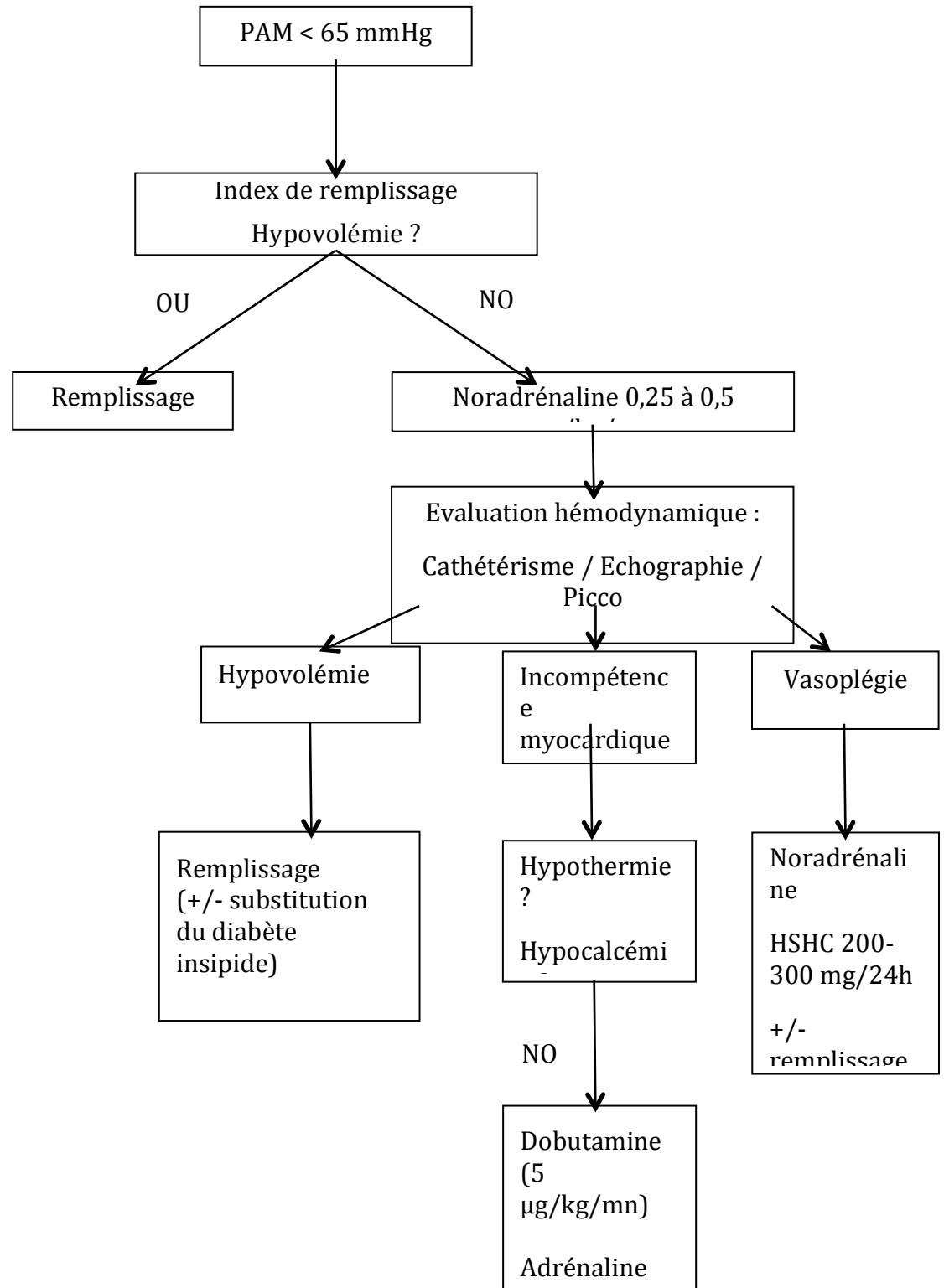


Figure 3 : Chemin clinique de prise en charge d'un patient en état de mort encéphalique (EME)(CHPOT : Coordination Hospitalière du Prélèvement d'Organes et de Tissus, PMO : prélèvement multi-organes)

