

MORT ENCÉPHALIQUE : QUOI DE NEUF ?

Gaëlle Cheisson

Département d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre.

INTRODUCTION

Le concept de mort encéphalique qui reste encore mal compris de l'opinion publique, puisqu'il ne correspond pas aux critères culturellement admis de la mort, a été décrit en 1959 par Goulon et Mollaret. Il a fait depuis sa description, l'objet d'un grand nombre de travaux autant scientifiques que philosophiques, éthiques, religieux ou juridiques. En 2004, la poursuite de ces travaux a été marquée par le vote de la nouvelle loi de bioéthique et la réactualisation de la conférence d'experts associant les sociétés savantes françaises de réanimation (Société Française d'Anesthésie-Réanimation et Société de Réanimation de Langue Française) et l'Etablissement français des Greffes.

Ainsi, nous allons nous intéresser dans ce texte à différents points concernant notre pratique en anesthésie-réanimation.

1. LOI DE BIOÉTHIQUE

L'activité de prélèvement et de greffe en France s'inscrit, depuis 1994, dans le cadre juridique des lois de bioéthique, qui ont été intégrées dans le code de la santé publique. Ces textes ont été à l'origine de la création de l'Etablissement français des Greffes, agence sanitaire de l'Etat qui a pour mission de réguler cette activité de soins. Les lois de bioéthique garantissent que les activités de prélèvement et de greffes sont réalisées dans les meilleures conditions d'égalité et de sécurité pour le patient en attente de greffe, tout en respectant l'anonymat du donneur et la gratuité du don.

La nouvelle loi de Bioéthique du 6 août 2004, parue au Journal Officiel le 7 août 2004 modernise ce dispositif. Elle modifie le code de la santé publique en matière de greffe, notamment en associant tous les établissements de santé à l'activité de recensement et de prélèvement par l'intermédiaire des réseaux. Par ailleurs, la loi crée l'Agence de la biomédecine, qui se substituera, à compter de sa création par décret en Conseil d'Etat, à l'Etablissement français des

Greffes. Elle sera compétente dans les domaines de la greffe, la reproduction, l'embryologie, et la génétique humaine.

Si on considère le prélèvement et la greffe d'organes, de tissus et de cellules, les nouveautés sont marquées par :

- La généralisation du consentement présumé (y compris pour les prélèvements scientifiques) avec la nouvelle rédaction de l'article L.1232-1.

« Art. L. 1232-1. - Le prélèvement d'organes sur une personne dont la mort a été dûment constatée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques. ».

« Ce prélèvement peut être pratiqué dès lors que la personne n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par tout moyen, notamment par l'inscription sur un registre national automatisé prévu à cet effet. Il est révoquant à tout moment. ».

« Si le médecin n'a pas directement connaissance de la volonté du défunt, il doit s'efforcer de recueillir auprès des proches l'opposition au don d'organes éventuellement exprimée de son vivant par le défunt, par tout moyen, et il les informe de la finalité des prélèvements envisagés. ».

« Les proches sont informés de leur droit à connaître les prélèvements effectués.

« L'Agence de la biomédecine est avisée, préalablement à sa réalisation, de tout prélèvement à fins thérapeutiques ou à fins scientifiques. ».

- L'information des jeunes de 16 à 25 ans par le médecin traitant qui doit s'assurer qu'ils aient reçu l'information lors d'une consultation mais aussi lors de la journée citoyenne.
- Création de lieux de mémoire dans les hôpitaux.
- L'obligation pour tous les établissements de santé de participer à l'activité de prélèvement. Le prélèvement devient une mission des établissements de santé directement par autorisation, ou par intégration dans un réseau de prélèvements. Il devient une activité médicale à part entière bien identifiée par les schémas de tarification.
- Le prélèvement et la greffe d'organes sont positionnés en « priorité nationale »

Par ailleurs, la loi élargit également le cercle des donateurs vivants mais précise que l'autorisation de prélèvement, à l'exception des pères et mères, doit être délivrée par un comité d'experts. Ces différents points ne seront pas développés dans ce texte.

Ces nouvelles dispositions entreront en vigueur de façon effective dès la publication des décrets prévue début 2005.

2. CONFÉRENCE D'EXPERTS SFAR/SRLF/AGENCE DE LA BIOMÉDECINE : PRISE EN CHARGE DES SUJETS EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE EN VUE DE PRÉLÈVEMENTS D'ORGANES ET DE TISSUS

Il existe un précédent travail datant de 1998. Dans cette nouvelle conférence d'experts choisis par les trois institutions, il apparaît d'importantes évolutions qui concernent principalement les critères de prélèvement avec l'extension du concept de donneur limite, le diagnostic de la mort encéphalique avec l'apport de l'angioscanner, la prise en charge du donneur, notamment hémodynamique et la rédaction d'un chapitre sur l'entretien avec les familles qui suscite encore de nombreuses questions.

2.1. EPIDÉMIOLOGIE DE LA MORT ENCÉPHALIQUE

L'analyse de l'activité de prélèvement présentée chaque année par l'Etablissement français des Greffes met en évidence en 2003, (les chiffres de 2004 n'étant encore pas publiés), plusieurs tendances :

- La diminution de 3 % du nombre de donneurs recensés et de 7 % du nombre de donneurs prélevés portant à 18,3 donneurs prélevés par million d'habitants le taux national de prélèvement. Il faut noter que le nombre de donneurs recensés (2261 en 2003) a augmenté de 45 % depuis 1994. Rapporté au bassin de population français, le taux de recensement est de 37 donneurs recensés par million d'habitants.
- Une augmentation de la moyenne d'âge de la population des donneurs prélevés, qui se situe en moyenne à 45 ans.
- Une stabilisation du taux d'opposition autour de 32 %.
- La baisse du nombre de donneurs prélevés dans la population des donneurs décédés par accident de la voie publique (AVP).

Il en résultait en 2003 une baisse de l'activité de greffe d'organes de 6 %. Cependant, il semblerait que cette diminution d'activité ne soit pas confirmée en 2004.

Lorsqu'on analyse en détail ces résultats, il apparaît comme dans la plupart des autres pays, une augmentation significative de l'âge moyen des donneurs depuis 1996, mais sans retentissement sur le taux de prélèvement de certains organes tels le rein et le foie. Depuis 1996, l'évolution de la répartition par âge des donneurs décédés prélevés montre une augmentation de la part du prélèvement chez les donneurs de plus de 55 ans, particulièrement marquée en 2003 (Figure 1). En revanche, la part du prélèvement dans la tranche d'âge 25-55 ans est stable voire tend à diminuer. On observe une augmentation depuis 2000 du nombre de donneurs décédés de plus de 60 ans et notamment ceux âgés de plus de 65 ans et décédés par AVC. Ainsi, lorsqu'on s'intéresse aux causes de décès des donneurs, il apparaît une tendance à la progression des causes vasculaires et à la diminution des causes traumatiques par AVP, dans un contexte national de diminution des accidents mortels de la route (- 21 % au cours de l'année 2003).

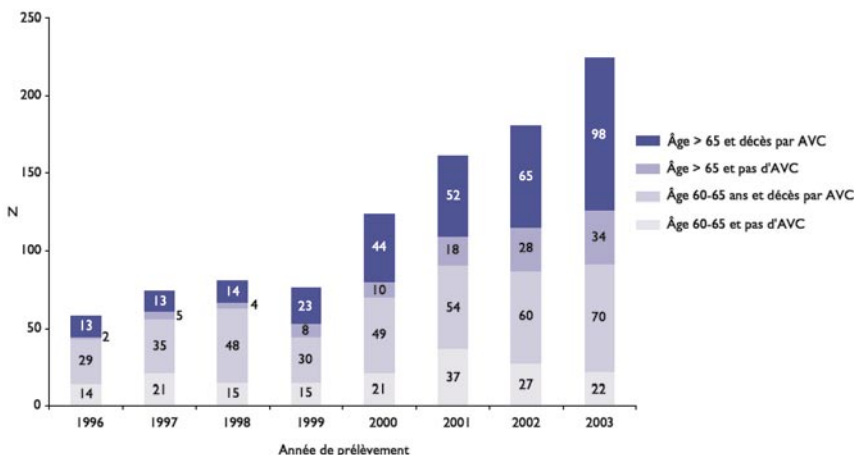


Figure 1 : Evolution du nombre de donneurs décédés de plus de 60 ans prélevés d'au moins un organe depuis 1996 selon l'âge et la cause du décès.

L'utilisation de données étrangères et l'extrapolation de données françaises parcellaires permettent d'appréhender pour la France, un nombre de donneurs potentiels compris entre 3300-3819. En 2003, il aurait fallu prélever 3900 donneurs (65 pmh) pour greffer l'ensemble des malades inscrits, ce qui est supérieur à la fourchette de 3300-3819. La même année, 2261 donneurs potentiels (37,7 pmh) ont été recensés par les SRA (services de régulation et d'appui) et 1198 prélevés.

Comparativement aux autres pays étrangers, l'efficience du prélèvement par rapport aux donneurs recensés est de 51,3 % en France, 48,1 % en Espagne. Ceci s'explique par une même proportion de causes de non-prélèvement, mais dont la nature diffère. En Espagne, ce sont les contre-indications médicales qui prédominent avec un taux de refus très faible à l'inverse de la France.

2.2. DIAGNOSTIC : PLACE DE L'ANGIOSCANNER CÉRÉBRAL

Ces dernières années, la nouvelle génération de scanners multibarrettes a supplanté les méthodes d'angiographie numérisée par voie veineuse décrite dans la dernière conférence d'experts de 1998. Grâce à des algorithmes de reconstruction performants et rapides, il est possible d'obtenir une très bonne résolution spatiale et en contraste des vaisseaux cérébraux opacifiés.

Le scanner est une méthode angiographique par voie veineuse permettant de réaliser une angiographie cérébrale dont le but de l'angiographie est de montrer l'absence d'opacification des branches encéphaliques des artères carotides internes et vertébrales, objectivée par une série d'images dont la dernière doit être prise au moins 60 secondes après l'injection [1].

Selon la législation française (décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996), « en sus des critères cliniques simultanément présents permettant d'affirmer la mort encéphalique, il doit être recouru pour attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique, soit à 2 EEG nuls et aréactifs (...), soit à une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique. L'angiographie peut être réalisée par voie artérielle ou veineuse (circulaire DGS n° 96-733 du 4 décembre 1996). Le résultat doit être immédiatement consigné par le radiologue qui a fait l'interprétation de l'angiographie ».

L'artériographie cérébrale conventionnelle est réalisée avec des injections successives dans les quatre axes artériels : les deux artères carotides communes et les deux artères vertébrales [2]. Elle fait le diagnostic de mort encéphalique en affirmant l'absence de circulation cérébrale dans l'ensemble des vaisseaux intracrâniens [3]. Elle met en évidence typiquement un arrêt du flux de produit de contraste à la base du crâne, avec une stagnation au-delà de 1 minute après injection intra-artérielle sélective des quatre axes nourriciers du cerveau. De plus, l'absence de drainage veineux cérébral interne apporte la preuve de l'arrêt de la circulation cérébrale. C'est une technique invasive, disponible uniquement dans les grands centres hospitaliers nécessitant la présence d'un radiologue expérimenté.

L'angiographie cérébrale numérisée avec soustraction est effectuée soit par voie veineuse (injection dans la veine cave inférieure) soit par voie artérielle (injection dans l'aorte ascendante) [4]. Cette méthode permet d'affirmer l'arrêt de la circulation cérébrale comme avec l'artériographie conventionnelle sélective des quatre axes mais nécessite un appareillage spécialisé, non disponible dans tous les centres, alors que le scanner est désormais accessible dans tous les centres de Radiologie.

2.2.1. PROTOCOLE D'ACQUISITION DES IMAGES PAR ANGIOSCANNER CÉRÉBRAL

Dans un premier temps, un scanner sans injection est toujours obtenu avec des coupes contiguës en balayage caudo-cranial. Ce scanner sans injection a pour but de montrer l'état du parenchyme cérébral et en particulier de déterminer les zones hémorragiques chez les traumatisés crâniens. Le scanner hélicoïdal est réalisé en deux phases après l'injection intraveineuse d'un agent de contraste iodé non ionique avec une quantité de 2 ml.kg^{-1} , un débit de 3 ml.s^{-1} , en s'assurant d'une bonne voie veineuse. D'autre part, il est nécessaire de maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg. Ces conditions ont été préconisées par la conférence d'experts organisée par la Société Française de Radiologie et de Réanimation en collaboration avec l'Etablissement français des Greffes et la Société Française de Transplantation [5]. Après l'injection de l'agent de contraste iodé, la première acquisition d'images débute à 20 secondes et permet de balayer l'ensemble de l'encéphale. La deuxième série d'acquisition d'images débute 1 minute après l'injection avec les mêmes paramètres que ceux utilisés lors de la première acquisition.

2.2.2. LES CRITÈRES ANGIOSCANNOGRAPHIQUES DE MORT ENCÉPHALIQUE

Les critères admis sont ceux obtenus par une étude comparative entre angioscanner cérébral et artériographie conventionnelle sélective des quatre axes vasculaires cérébraux, chez des sujets en état de mort encéphalique [6].

Lorsque la première phase d'acquisition des images (à partir de 20 secondes après le début de l'injection de l'agent de contraste iodé) a mis en évidence l'opacification des artères temporales superficielles, prouvant ainsi que l'injection a été effectuée dans des conditions hémodynamiques satisfaisantes, la deuxième phase d'acquisition des images (à partir de 1 minute après le début de l'injection) permet l'obtention de 7 critères de non opacification des artères et des veines intra-cérébrales. Cette deuxième phase prouve l'arrêt circulatoire intra-cérébral et valide le diagnostic clinique de mort encéphalique. Ces critères sont établis sur les coupes axiales appropriées prises en référence.

- Critères de non opacification artérielle cérébrale :
 - non opacification des artères péricalleuses droite et gauche : 1 + 1
 - non opacification des artères terminales du cortex droites et gauches : 1 + 1
- Critères de non opacification veineuse cérébrale :
 - non opacification des veines cérébrales internes droite et gauche : 1 + 1
 - non opacification de la grande veine cérébrale (veine de Galien) : 1.

Au total, cet ensemble de 7 critères était nécessaire et suffisant pour confirmer la mort encéphalique [6].

Quelques particularités sont décrites au cours de la deuxième phase : le phénomène du « stasis filling », désigne le retard d'opacification et la stagnation du produit de contraste dans les segments artériels sous-arachnoïdiens des artères cérébrales (M1, P1 et A1) associés à l'aspect grêle et effilé de ces segments. Ce phénomène inconstant a été décrit par Kricheff et al. en angiographie conventionnelle au cours de la mort encéphalique [7]. D'autre part, l'existence d'anastomoses entre les branches de l'artère carotide externe et l'artère ophtalmique explique l'opacification des veines ophtalmiques supérieures, car ces anastomoses deviennent fonctionnelles avec une inversion du sens circulatoire vers l'artère ophtalmique en cas de thrombose de l'artère carotide interne.

Ainsi, l'angioscanner fait le diagnostic de la mort encéphalique en prouvant l'arrêt circulatoire cérébral, en complément des trois critères cliniques - absence

totale de conscience et d'activité motrice spontanée, abolition de tous les réflexes du tronc cérébral, absence totale de ventilation spontanée - permettant le constat de la mort encéphalique en l'absence de toxiques. L'angiostScanner cérébral constitue ainsi une méthode angiographique alternative à l'angiographie conventionnelle, l'injection d'un agent de contraste iodé non ionique dans les conditions d'une réanimation adaptée n'altérant pas la fonction rénale d'un donneur potentiel [6]. Finalement, le scanner est une réplique des signes artériographiques en une seule injection par voie veineuse, c'est une méthode rapide, peu invasive mais dont les critères décrits par Dupas et al. n'explorent pas, au contraire de l'artériographie, la perfusion du tronc basilaire.

2.3. LES ENTRETIENS AUPRÈS DES PROCHES

Ce point n'est apparu que récemment dans la dernière version de la Conférence d'experts [5]. En effet, alors qu'il suscite de très nombreuses réflexions dans les services de soins, il n'existait pas jusqu'à présent de recommandations.

La plupart des enquêtes faisant état de la question des familles sont conduites auprès d'interlocuteurs médicaux ou paramédicaux [8-12].

Les éléments qui en ressortent sont les suivants :

- L'accueil est généralement perçu comme satisfaisant par les personnels médicaux et paramédicaux.
- La perception de l'institution médicale et les relations avec les familles n'apparaissent pas comme des causes récurrentes de refus.
- L'entretien conduit par du personnel formé et expérimenté, mené par plusieurs personnes, est souvent associé à l'acceptation.
- Le temps de réflexion laissé à la famille présage plus souvent d'une acceptation.
- L'âge des personnes les plus favorables au principe du prélèvement sur elles-mêmes est compris entre 25 et 65 ans [13].

L'entretien doit répondre :

- Au besoin d'information de la famille en ce qui concerne la maladie initiale et son évolution.
- Au besoin d'information sur la mort encéphalique.
- Au besoin d'information sur les procédures et les objectifs thérapeutiques du don d'organes et de tissus.

Ces informations constituent un véritable pré requis à la prise de décision sur un éventuel don [10].

Les personnes interrogées individuellement à propos d'un prélèvement sur un proche sont d'accord dans environ 49 % des cas ce qui ne permet cependant pas de préjuger de ce que sera la position de la même personne lorsqu'elle sera au sein du groupe familial [14]. Dans cette situation, la famille est alors un ensemble de protagonistes et chacun doit composer entre sa position personnelle, celle des autres membres et celle supposée du défunt. On conçoit ainsi que la décision puisse être controversée et problématique.

Dans tous les cas, c'est le témoignage qui est au cœur de la décision. Le plus souvent, les proches veulent respecter la volonté ou l'opinion du défunt et refusent tant de déléguer cette décision à d'autres instances que de légitimer le consentement présumé. Il est par ailleurs intéressant de noter que la participation des proches au processus décisionnel semble infléchir les décisions en faveur de l'acceptation et non l'inverse [10, 11]. Comparé aux arguments religieux ou relatifs à la mort, c'est le morcellement corporel qui représente la cause la

plus fréquemment évoquée de refus de prélèvement, souvent exprimée sans détours [13].

L'entretien doit se dérouler dans un local décent, permettant de faire asseoir tous les participants, et dont la porte peut être fermée pour préserver l'intimité du groupe familial. On essaie de séparer dans le temps l'annonce du décès de la recherche de la position du donneur potentiel au cours d'un second entretien. Cependant, on ne peut privilégier le principe d'une façon de faire plutôt qu'une autre mais simplement de s'adapter à la situation.

L'entretien doit au mieux être mené par deux interlocuteurs : le médecin réanimateur en charge du patient (médecin du donneur) et l'infirmier(e) coordinateur(trice). La présence supplémentaire d'un soignant de l'équipe, si elle n'est pas systématique, se révèle utile. Chacun dans son champ d'expertise intervient chaque fois que nécessaire, chacun est témoin des propos de l'autre, et, par sa simple présence, renforce son message. Une formation à la pratique de cet entretien peut être utile tant sur le fond que sur la forme. Le premier entretien doit s'attacher à l'annonce du décès aux proches. Il est conduit par le médecin réanimateur qui est au terme de sa mission initiale de soins puisqu'il va annoncer le décès. Il est le plus souvent nécessaire de reprendre l'histoire clinique depuis le début. En reprenant cette histoire, il doit apporter toutes les informations et toutes les explications sur les phénomènes et les mécanismes qui ont conduit à la ME, au mieux en faisant référence aux propos des entretiens précédents. En d'autres termes, il faut s'assurer qu'il ne persiste ni zone d'ombre ni ambiguïté pour ces proches en ce qui concerne la prise en charge depuis le signe d'alerte jusqu'au décès, et que cette évolution, aussi tragique soit-elle, faisait partie des issues possibles déjà évoquées lors des entretiens antérieurs.

C'est la recherche de la position du donneur qui est recherchée au cours du second entretien. Il n'est pas rare que l'on ait le sentiment que cette position n'était pas connue par les proches, et que c'est alors leur position qui est exprimée. En cas d'opposition, elle doit être respectée et ne pas faire l'objet de propos moralisateurs ou culpabilisants.

Dans tous les cas, le médecin fait part de sa disponibilité en vue d'éventuels entretiens à distance, dans les semaines ou les mois qui suivront, si un ou plusieurs membres de la famille en éprouveraient alors le besoin.

2.4. PRISE EN CHARGE DU PATIENT EN ÉTAT DE MORT ENCÉPHALIQUE

2.4.1. LE REMPLISSAGE VASCULAIRE

Au cours de la ME, l'instabilité hémodynamique est fréquente et résulte principalement de l'hypovolémie et de l'atteinte de la fonction myocardique.

Le dépistage de l'instabilité hémodynamique repose sur la clinique mais surtout sur des explorations hémodynamiques. Pour la détection de l'hypovolémie, il faut privilégier les méthodes dynamiques comme la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée ou la réponse à l'épreuve du lever de jambes. L'échocardiographie est la technique de choix pour évaluer la fonction cardiaque. Toutefois, le recours à d'autres techniques reste pertinent, et ces explorations doivent être adaptées aux moyens disponibles et à l'habitude du réanimateur. Un point primordial est la définition d'objectifs en terme de pression artérielle moyenne (environ 65 mmHg), de pO_2 (80 mmHg), de diurèse (1 à 1,5 ml.kg⁻¹.h⁻¹).

Le traitement de l'hypovolémie repose sur l'expansion volémique. Le risque du remplissage vasculaire (RV) dans la prise en charge du donneur est d'aggraver les œdèmes des cellules endothéliales et les œdèmes interstitiels tissulaires et

pulmonaires et ainsi de limiter la diffusion tissulaire de l'oxygène par diminution du réseau capillaire et l'augmentation des distances intercapillaires [15]. Bien qu'aucune étude dans la littérature ne permette de privilégier les colloïdes ou les cristalloïdes, il paraît raisonnable d'utiliser les colloïdes préférentiellement aux cristalloïdes quand le remplissage est supérieur à 3000 ml [16]. Ceci est particulièrement important lorsqu'un prélèvement pulmonaire est envisagé.

L'administration d'albumine n'étant actuellement plus justifiée dans le RV et celle des dextrans contre-indiquée, l'administration de colloïdes se résume au choix existant entre l'emploi de gélatines et d'hydroxy-éthyl-amidons (HEA) [17].

Classiquement, on définit les HEA par leur poids moléculaire et leur degré de substitution (HEA PM/DS). Ces caractéristiques physico-chimiques jouent un rôle important dans leur pharmacocinétique et notamment le PM et le DS puisque les HEA dont le PM et le DS sont bas, sont plus rapidement dégradés. Plusieurs études ont conclu de façon certaine à la présence de vacuoles situées dans le cytoplasme des tubules rénaux après l'administration d'HEA et en particulier d'Elohes® [17-19], lésions baptisées « osmotic nephrosis like lesions » en référence à ce qui avait été observé avec le mannitol et le saccharose [18, 20].

Le problème essentiel concernant les HEA est donc celui du retentissement fonctionnel de ces vacuoles, de topographie proximale et distale au sein des tubules rénaux. En effet, cet aspect suscite une polémique : certains auteurs considèrent qu'il n'y a pas lieu de contre indiquer les HEA chez les donneurs, d'autres ne partagent pas cet avis.

Dans le cas précis des patients en ME, trois études ont été publiées dans la littérature en langue anglaise depuis 1981. La première étude évoquant un effet délétère de l'administration d'HEA chez le donneur est une étude rétrospective chez 39 sujets en ME [18]. Sur les reins prélevés chez les donneurs ayant reçu un HEA (200/0,62), les auteurs ont retrouvé des lésions dites « osmotic nephrosis like lesions ». Cependant, le groupe contrôle était mal défini et il n'était pas retrouvé d'effets secondaires sur la fonction rénale et la créatininémie à 3 et 6 mois après la transplantation

Cittanova et al. dans une étude prospective, randomisée ont comparé le devenir des reins transplantés dans deux groupes de donneurs : les transplants des donneurs qui avaient été perfusés avec un HEA (Elohes® 200/0,62) (2100 ml \pm 660 ml) et ceux qui avaient reçu du Plasmion® [19]. Les auteurs ont montré que les receveurs de transplants rénaux du groupe traité par l'Elohes® étaient dialysés 6 fois plus durant les 6 premiers jours et que leur courbe de décroissance de la créatininémie était significativement ralentie durant cette période. Ils concluaient que les HEA perfusés aux donneurs altéraient la fonction rénale des transplantés et que ce n'était pas sans conséquence à long terme puisqu'on sait que les transplantés dialysés à la phase initiale sont plus susceptibles de développer des syndromes de rejet. Cependant, le devenir de la créatininémie à 6 mois, 1 an, 5, et 6 ans était le même dans les deux groupes. Il est à noter que 3 patients sur 27 ont été détransplantés dans le groupe HEA vs un patient sur 20 dans le groupe gélatine. Sur la base de ces deux études, la dernière Conférence d'experts avait recommandé d'éviter l'administration d'HEA chez ces sujets [19]. La dernière étude, rétrospective, a comparé 3 groupes : 16 patients ayant reçu un HEA (450/0,7), 20 patients ayant reçu un HEA (200/0,5) et 73 patients ayant reçu une gélatine ou de l'albumine [21]. Les auteurs ont montré que la créatininémie était augmentée avec les HEA mais que ceci n'avait entraîné aucune

insuffisance rénale aiguë. Ils concluaient que les effets d'un HEA, d'une gélatine ou d'albumine étaient identiques sur la fonction rénale.

En dehors des patients en ME, d'autres études ont été menées en péri-opératoire de chirurgie cardiaque, abdominale ou orthopédique.

Dans 3 études prospectives et randomisées, menées de 1996 à 2000, il n'apparaît aucune différence sur la fonction rénale après administration d'HEA (200/0,5) comparé à des groupes recevant une gélatine [22], de l'albumine [23] ou un HEA (130/0,4) [24].

Par ailleurs, Huttner et al. ont réalisé un travail prospectif et randomisé intéressant 60 patients bénéficiant de chirurgie abdominale majeure où ils ont étudié l'influence de différents produits de remplissage (HEA (70/0,5), HEA (200/0,5) et gélatine modifiée) administrés sur un objectif de maintien de la PAS ou de la PVC [25]. Les paramètres de fonction rénale étudiés étaient l' α 1 microglobuline urinaire, la concentration en N-acétyl- β -glucosamidase, la clairance de sodium excrété et la clearance de la créatinine. Ils montraient que les volumes perfusés étaient de 1300 à 3000 ml et il n'était observé aucune différence sur la fonction rénale entre les différents solutés étudiés.

Enfin, deux études prospectives et randomisées ont été réalisées en réanimation. La première est une étude multicentrique comparant les effets d'un HEA (200/0,62) (65 patients) à ceux d'une gélatine (64 patients) sur la fonction rénale de patients en sepsis sévère et en choc septique avec une fonction rénale préalablement altérée (143 (88-203) $\mu\text{mol.l}^{-1}$ dans le groupe HEA vs 114 (91-175) $\mu\text{mol.l}^{-1}$ dans le groupe gélatine) [26]. L'administration d'HEA apparaissait être un facteur de risque indépendant d'insuffisance rénale aiguë. La seconde étude est réalisée dans une population de 300 patients traumatisés ou septiques. Aucune différence d'évolution de la créatininémie durant les 5 premiers jours n'a été observée que les patients reçoivent un HEA (200/0,5) ou de l'albumine [27].

Les gélatines sont actuellement dérivées des gélatines de bœuf et, si à ce jour, aucune étude n'a observé de complications liées à l'administration de ces solutés, il convient cependant de rester prudent quant au risque potentiel de transmission d'agents comme le prion et ses variants.

En 1998, il avait été recommandé de préférer les gélatines aux HEA chez les sujets en ME. Concernant, les HEA de nouvelle génération, il apparaît difficile aujourd'hui de trancher sur les effets rénaux de ces produits. Si pour certains, on ne peut pas se prévaloir d'une demi-vie plasmatique plus courte des nouveaux HEA pour les considérer comme non toxiques sur le plan rénal [18, 19, 28], on doit cependant prendre en considération les résultats d'études récentes prospectives, randomisées, témoignant de l'absence d'effets délétères de ces produits sur la fonction rénale et le devenir des patients. Il semble aujourd'hui devoir être plus prudent quant à cette restriction. Ainsi, la recommandation en 2004 est celle-ci : les études récentes suggèrent que les HEA de dernière génération avec un PM moyen et un faible degré de substitution, à la posologie maximale de 30 $\text{ml.kg}^{-1}.\text{j}^{-1}$ peuvent être utilisés indifféremment aux gélatines sans risque d'atteinte rénale.

2.4.2. LES VASOPRESSEURS

La persistance d'une hypotension malgré le RV et la correction d'une hypovolémie nécessite le recours à des traitements vasopresseurs et/ou inotropes. En effet, ceci traduit, soit un profil hémodynamique hyperkinétique dû à la vasoplégie induite par la sympatholyse, soit une dysfonction myocardique. L'appréciation du débit cardiaque et de la fonction myocardique est alors un élément clé dans

le choix du traitement vaso-actif à utiliser. On peut conclure à un échec du RV devant l'absence d'efficacité de deux épreuves successives de remplissage (2 fois 500 ml de colloïdes ou de cristalloïdes), sauf s'il persiste des signes patents d'hypovolémie.

Face à un profil hémodynamique hyperdynamique, il convient d'utiliser un vasopresseur. Dans cette optique, en première intention, la noradrénaline apparaît être la catécholamine de choix par son effet α -agoniste prépondérant qui permet un contrôle rapide de la vasoplégie en évitant une tachycardie trop importante telle que celle observée avec de fortes posologies de dopamine ou d'adrénaline. De plus, la sympatholyse induite par la ME limite la mobilisation du volume sanguin veineux contenu dans le territoire splanchnique et réduit la participation de ce territoire à la compensation de l'hypovolémie. L'apport d'un α -adrénergique permet d'induire une vasoconstriction artérielle et veineuse splanchnique qui induit une mobilisation du pool veineux capacitif splanchnique avec une chasse de sang vers la veine cave et le cœur droit. Une posologie initiale de 0,25 à 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ est proposée en première intention.

L'administration de dopamine, même à fortes doses, pour corriger la vasoplégie n'apparaît pas être pertinente. En effet, l'augmentation de la pression artérielle induite par la dopamine est plus le fait d'une augmentation du débit cardiaque que d'une augmentation propre des résistances artérielles [29, 30]. Le débit est augmenté grâce à une augmentation de la fréquence cardiaque, mais surtout grâce à une augmentation du volume d'éjection systolique [29, 30]. Les effets tachycardisants de la dopamine, fréquents, même à faible dose peuvent être préjudiciables sur un cœur soumis à des phénomènes d'ischémie/reperfusion éventuellement associés à une réduction de la réserve coronaire.

Par l'existence d'altérations des fonctions systoliques et diastoliques secondaires à la ME [31-35], il est impératif d'analyser la fonction cardiaque chez ces patients chaque fois qu'il est nécessaire d'administrer des catécholamines. Face à une dysfonction myocardique, l'administration de dobutamine voire d'adrénaline est indiquée. Il faudra également vérifier l'absence d'hypocalcémie devant l'inefficacité des catécholamines. Ainsi, raisonnablement employées, c'est-à-dire sans méconnaître une hypovolémie sous-jacente, en se fixant un but de pression artérielle « raisonnable », les catécholamines apparaissent bénéfiques pour les organes prélevés en termes de maintien de la pression de perfusion et d'oxygénation tissulaire. Il est toujours délicat de définir le but de pression artérielle « raisonnable » car peu d'éléments nous permettent de trancher sur un chiffre idéal dans la littérature. Cependant, si on se reporte à des travaux réalisés dans d'autres chocs vasoplégiques, un but de pression artérielle moyenne supérieur à 65 et inférieur à 100 mmHg paraît recommandable [36].

Les propriétés vasopressives de la vasopressine ou arginine vasopressine (AVP) sont actuellement mises en avant par de nombreux travaux, tant expérimentaux que cliniques, en association aux catécholamines. Dans la ME, l'efficacité de l'AVP dans le maintien d'une stabilité hémodynamique a été clairement démontrée par les japonais qui ont maintenu des patients en état de ME pendant des périodes prolongées grâce à de faibles doses d'AVP [37-40]. L'AVP possède des propriétés vasoconstrictrices directes par le biais des récepteurs V1 situés au niveau des fibres musculaires lisses vasculaires et, vasoconstrictrices indirectes par le biais du système nerveux central. Ces effets vasopresseurs sont modestes chez les sujets normaux [41] mais apparaissent importants quand le système sympathique est altéré [42]. De faibles doses d'AVP (0,01 à

0,05 UI.min⁻¹) semblent efficaces pour restaurer une pression artérielle chez des patients en choc septique réfractaire à de fortes concentrations de noradrénaline, mais des posologies > 0,04 UI.min⁻¹ pourraient être délétères [43-46]. Ainsi, l'AVP paraît avoir un effet bénéfique sur les dysfonctions d'organes voire sur la mortalité du choc septique. Actuellement, il existe encore peu de publications sur les effets de l'AVP sur les circulations régionales. Au niveau de la circulation splanchnique, les études animales et humaines demeurent partagées : la vasopressine administrée à dose élevée entraîne une ischémie digestive, mais il ne semble pas y avoir de diminution du débit sanguin mésentérique pour des doses < 0,12 UI.min⁻¹. Parmi les cas cliniques rapportés dans le choc septique, aucune ischémie myocardique ou mésentérique n'a été notée. Dans le cadre des patients en ME, les conséquences de l'AVP sur les circulations régionales méritent d'être plus précisément étudiées avant de recommander cette hormone pour la pratique clinique.

2.4.3. OPOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

Certaines équipes ont proposé la supplémentation systématique en hormones thyroïdiennes, en corticoïdes et en AVP pour améliorer la qualité des greffons prélevés [47-49]. Dans une étude rétrospective concernant 4543 greffons cardiaques prélevés chez des sujets en ME, les auteurs ont comparé les cœurs des sujets qui avaient reçu une, deux ou les trois hormones (3H) aux cœurs dont les donateurs n'avaient rien reçu [47]. Il est apparu dans le groupe 3H que le taux de survie à un mois était significativement augmenté : 96,2 % vs 92,1 % dans le groupe contrôle. Par ailleurs, les rejets précoces étaient significativement diminués dans le groupe 3H. Par contre l'administration de 2 hormones seulement n'était pas comparable sur les résultats quelles que soient les associations. L'intérêt de l'utilisation de ces hormones est donc relancé par les conclusions de ces travaux rétrospectifs. Cependant, ces résultats doivent être confirmés par des études prospectives avant de préconiser l'utilisation d'une opothérapie substitutive associant corticoïdes, hormones thyroïdiennes et vasopressine.

CONCLUSION

Sur le plan juridique, la nouvelle loi de bioéthique apparaît être une modernisation des lois de 1994 où sont mis en avant plusieurs points : l'activité de prélèvement d'organes devient une mission de santé publique, le consentement présumé est précisé ainsi que le prélèvement d'organe sur donneur vivant. La parution des décrets d'application qui était prévue début 2005 devrait permettre de mieux préciser encore ces différents points.

Le diagnostic de mort encéphalique est aujourd'hui facilité pour de nombreux centres par l'angioscanner cérébral qui est une méthode plus accessible que l'EEG ou l'artériographie. Cependant, cet examen ne peut se substituer complètement à l'artériographie qui garde encore ses indications dans des situations particulières (présence de toxiques, hypoxie sévère).

Enfin, il existe quelques nouveautés et précisions dans la prise en charge du donneur potentiel notamment dans la prise en charge hémodynamique en précisant les modalités de remplissage vasculaire et le recours aux traitements vasopresseurs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bluemke DA, Chambers TP: Spiral CT angiography: an alternative to conventional angiography. *Radiology* 1995;195:317-9
- [2] Bradac GB, Simon RS: Angiography in brain death. *Neuroradiology* 1974;7:25-8
- [3] Jones KM, Barnes PD: MR diagnosis of brain death. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:65-6
- [4] Vatne K, Nakstad P, Lundar T: Digital subtraction angiography (DSA) in the evaluation of brain death. A comparison of conventional cerebral angiography with intravenous and intraarterial DSA. *Neuroradiology* 1985;27:155-7
- [5] Conférence d'experts organisée par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation en collaboration avec l'Etablissement français des Greffes et la Société Française de Transplantation. Elsevier 1998
- [6] Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soullillou JP: Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:641-7
- [7] Kricheff, II, Pinto RS, George AE, Braunstein P, Korein J: Angiographic findings in brain death. *Ann NY Acad Sci* 1978;315:168-83
- [8] Bonnet F, Denis V, Fulgencio JP, Beydon L, Darmon PL, Cohen S: [Interviews with families of organ donors: analysis of motivation for acceptance or refusal of donation]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16:492-7
- [9] Siminoff LA, Arnold RM, Caplan AL: Health care professional attitudes toward donation: effect on practice and procurement. *J Trauma* 1995;39:553-9
- [10] Siminoff LA, Gordon N, Hewlett J, Arnold RM: Factors influencing families' consent for donation of solid organs for transplantation. *Jama* 2001;286:71-7
- [11] Pottecher T, Jacob F, Pain L, Simon S, Pivrotto ML: [Information to relatives of organ donors. Factors of consent or refusal. Results of a multicenter study]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:478-82
- [12] Noury D, Carre P, Auger E, Le Sant JN, Pinault MF, Jacob F: Preliminary results of a survey on the information of families of organ and tissue donors. *Transplant Proc* 1995;27:1660-1
- [13] Nuss B, Cavalier M, Guirado N, Boullaran A: Study of 303 families regarding organ donation. *Transplant Proc* 1996;28:137-8
- [14] Les dons d'organes. Sondage SOFRES. 1997
- [15] Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W: Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest* 1994;94:2077-83
- [16] Wagner BK, D'Amelio LF: Pharmacologic and clinical considerations in selecting crystalloid, colloidal, and oxygen-carrying resuscitation fluids, Part 1. *Clin Pharm* 1993;12:335-46
- [17] Coronel B, Laurent V, Mercatello A, Bret M, Colon S, Colpart JJ, Moskovtchenko JF: [Can hydroxyethylamidon be used during intensive care of brain-dead organ donors?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:10-6
- [18] Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H: Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342:248-9
- [19] Cittanova ML, Leblanc I, Legendre C, Mouquet C, Riou B, Coriat P: Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2
- [20] Fournier A, Watchi J, Réveillaud R: Les néphroses dites osmotiques ou vacuolisations hydro-piques diffuses des tubes proximaux. *Actualités néphrologiques* 1968;Necker
- [21] Deman A, Peeters P, Sennesael J: Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1517-20
- [22] Beyer R, Harmening U, Rittmeyer O, Zielmann S, Mielck F, Kazmaier S, Kettler D: Use of modified fluid gelatin and hydroxyethyl starch for colloidal volume replacement in major orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1997;78:44-50
- [23] Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff M: Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996;83:262-8
- [24] Boldt J, Lehmann A, Rompert R, Haisch G, Isgró F: Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:264-8

- [25] Huttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H: Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:417-23
- [26] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6
- [27] Boldt J, Muller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G: Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998;24:28-36
- [28] Lipfert B, Standl T, Dullmann J, Helmchen U, Schulte am Esch J, Lorke DE: Histology and ultrastructure of liver and kidney following blood exchange with ultrapurified, polymerised bovine hemoglobin in comparison with hydroxyethyl starch. *Lab Invest* 1999;79:573-82
- [29] Hannemann L, Reinhart K, Grenzer O, Meier-Hellmann A, Bredle DL: Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-70
- [30] Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826-31
- [31] Boudaa C, Lalot JM, Perrier JF, Voltz C, Strub P, Claudon O, Audibert G, Sandefo I, Meistelman C, Longrois D, Mertes PM: Evaluation of donor cardiac function for heart transplantation: experience of a French academic hospital. *Ann Transplant* 2000;5:51-3
- [32] Burtin P, Mertes PM, Pinelli G, Jaboin Y, Haberer JP, Villemot JP: Myocardial ischemia during experimental brain death. *Transplant Proc* 1993;25:3107-8
- [33] Mertes PM, Burtin P, Carreaux JP, Jaboin Y, Dopff C, Pinelli G, Villemot JP, Burlet C, Boulange M: Brain death and myocardial injury: role of cardiac sympathetic innervation evaluated by in vivo interstitial microdialysis. *Transplant Proc* 1994;26:231-2
- [34] Mertes PM, Burtin P, Carreaux JP, Pinelli G, Jaboin Y, Burlet C, Boulange M, Villemot JP: Changes in hemodynamic performance and oxygen consumption during brain death in the pig. *Transplant Proc* 1994;26:229-30
- [35] Pratschke J, Wilhelm MJ, Kusaka M, Basker M, Cooper DK, Hancock WW, Tilney NL: Brain death and its influence on donor organ quality and outcome after transplantation. *Transplantation* 1999;67:343-8
- [36] LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32
- [37] Arai H, Noguchi I, Sagi N, Moroji T, Iizuka R: A study of non-isotopic in situ hybridization histochemistry on postmortem changes in vasopressin mRNA in rat brain. *Neurosci Lett* 1989;103:127-32
- [38] Iwai A, Sakano T, Uenishi M, Sugimoto H, Yoshioka T, Sugimoto T: Effects of vasopressin and catecholamines on the maintenance of circulatory stability in brain-dead patients. *Transplantation* 1989;48:613-7
- [39] Kinoshita Y, Okamoto K, Yahata K, Yoshioka T, Sugimoto T, Kawaguchi N, Onishi S: Clinical and pathological changes of the heart in brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Pathol Res Pract* 1990;186:173-9
- [40] Kinoshita Y, Yahata K, Yoshioka T, Onishi S, Sugimoto T: Long-term renal preservation after brain death maintained with vasopressin and epinephrine. *Transpl Int* 1990;3:15-8
- [41] Wagner HB, E.: The pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary in orthostatic hypotension. *J Clin Invest.* 1956;35:1412-1418
- [42] Cowley A, Monos E, Guyton A: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial pressure in dog. *Circ Res.* 1974;34:505-514
- [43] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, Oliver JA: Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:1279-82
- [44] Malay MB, Ashton RC, Jr., Landry DW, Townsend RN: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699-703; discussion 703-5
- [45] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576-82
- [46] Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, Lehman T, Russell JA: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27:1416-21

[47] Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, Delmonico FL, Rosengard BR: Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation* 2003;75:1336-41

[48] Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, Delmonico FL, Rosengard BR: Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation* 2003;75:482-7

[49] Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, Wallwork J, Large SR: Transforming the «unacceptable» donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:734-42