



**HAL**  
open science

# Définition de l'orage adrénérgique survenant au cours de la mort encéphalique

Delphine Herbain

► **To cite this version:**

Delphine Herbain. Définition de l'orage adrénérgique survenant au cours de la mort encéphalique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01733447

**HAL Id: hal-01733447**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733447v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par  
**Delphine POIVEY HERBAIN**  
Le 27 octobre 2009

**DEFINITION DE L'ORAGE ADRENERGIQUE SURVENANT AU  
COURS DE LA MORT ENCEPHALIQUE**

Examineurs de la thèse :

Président : Professeur Paul-Michel MERTES

Membres du jury : Professeur Dan LONGROIS  
Professeur Gérard AUDIBERT  
Docteur Claire CHARPENTIER



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
Année 2009

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N°

**THESE**  
Pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

Par  
**Delphine POIVEY HERBAIN**  
Le 27 octobre 2009

**DEFINITION DE L'ORAGE ADRENERGIQUE SURVENANT AU  
COURS DE LA MORT ENCEPHALIQUE**

Examineurs de la thèse :

Président : Professeur Paul-Michel MERTES

Membres du jury : Professeur Dan LONGROIS  
Professeur Gérard AUDIBERT  
Docteur Claire CHARPENTIER

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

-----

**Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

**Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT**

**Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD**

**Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ**

**Assesseurs :**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

**M. Christophe NEMOS**

**M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**

**M. le Professeur Christophe CHOSEROT**

**M. le Professeur Laurent BRESLER**

**M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY  
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT  
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS  
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET  
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE Henri  
LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre  
LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU  
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT  
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT  
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER Professeur

René ANXIONNAT

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Professeur Ali DALLOUL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Christophe PARIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,**

**HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BÉNÉTOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,**

**ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER  
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERRON – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Béatrice MARIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

**3<sup>ème</sup> sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ère</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

-----

**50<sup>ème</sup> Section : RHUMATOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-François COLLIN

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS  
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

-----

**66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

*Université Catholique, Louvain (Belgique)*

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A) Harry J. BUNCKE (1989)*

*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)

*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)

*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

A Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES,  
Professeur d'anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Dan LONGROIS  
Professeur d'anesthésie et réanimation chirurgicale (option clinique)

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

A Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur d'anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. J'ai beaucoup apprécié votre enseignement. Je suis heureuse de pouvoir vous témoigner ici ma gratitude.

A Madame le Docteur Claire CHARPENTIER

Je te remercie de m'avoir confié ce travail. Je te remercie également pour ta disponibilité et ta rigueur tout au long de l'élaboration de cette thèse. J'ai beaucoup appris à tes côtés.

A Julien, mon époux, qui embellit ma vie tous les jours.

Merci pour ton amour, ta patience et ton soutien sans faille.

A mes parents,

Merci de m'avoir entouré d'autant d'amour et de m'avoir permis de réaliser mes projets.

A Aurélie, ma sœur, à qui je tiens très fort.

A ma grand-mère, qui a toujours suivi mes études avec beaucoup d'intérêt.

A mes amis fidèles, qui ont su comprendre que je n'ai pas pu les voir autant que je l'aurais souhaité ces derniers temps.

## SERMENT

*"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".*

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b>	(p15)
1. Activité de greffe et nécessité de greffons	(p15)
2. Mort cérébrale, réflexe de Cushing et orage adrénérurgique	(p18)
3. Conséquences sur le greffon cardiaque	(p19)
4. Hyperadrénérurgie et autres organes	(p23)
5. Etude pilote	(p24)
6. Objectifs de l'étude	(p26)
<b>II. PATIENTS ET METHODES</b>	(p27)
1. Population étudiée	(p27)
2. Méthode	(p28)
a. Recueil des données	(p28)
b. Exploitation des données	(p29)
c. Lecture des courbes par les experts	(p30)
3. Analyse statistique	(p31)
<b>III. RESULTATS</b>	(p33)
1. Population étudiée	(p33)
a. Caractéristiques des patients	(p34)
b. Thérapeutiques	(p35)
2. Analyse de l'orage adrénérurgique par les experts	(p36)
a. Application de la définition de l'étude pilote par la première équipe d'experts	(p36)
b. Orages adrénérurgiques selon les experts ignorant la définition	(p45)
c. Propriétés de la définition de l'orage adrénérurgique	(p47)
3. Analyse par groupe : orage/non orage	(p48)
a. Comparaison des caractéristiques des patients selon l'existence ou non d'un orage adrénérurgique	(p48)
b. Comparaison de l'évolution de la fréquence cardiaque dans les deux groupes	(p49)
c. Comparaison de l'évolution de la pression artérielle dans les deux groupes	(p52)
• PAS	(p52)
• PAD	(p53)
• PAM	(p54)
d. Comparaison de l'évolution de l'indice bispectral dans les deux groupes	(p55)
e. Comparaison de l'évolution de la pression intra-crânienne dans les deux groupes	(p57)
f. Comparaison de l'évolution de la pression de perfusion cérébrale dans les deux groupes	(p58)
g. Etude du remplissage vasculaire et de la transfusion	(p59)

- h. Etude de l'administration d'amines (p61)
- i. Etude de l'administration de traitements anti-hypertenseur (p62)
- j. Etude de la prévalence de la réalisation d'un PMO (p62)
- 4. Analyse de l'orage adrénérgique (p63)
  - a. Délai entre le début de l'orage adrénérgique et la ME (p63)
  - b. Délai entre le début de l'orage adrénérgique et la confirmation paraclinique de la ME (p63)
  - c. Facteurs associés à la survenue de la ME (p63)

#### **IV. DISCUSSION** (p65)

- 1. Justification du choix de la définition de l'orage adrénérgique (p65)
  - a. Pourquoi définir l'orage adrénérgique (p65)
  - b. Propriétés attendues de la définition (p66)
  - c. Les outils choisis et leurs qualités (p66)
  - d. Les outils non choisis (p68)
- 2. Stratégie de validation de la définition de l'étude pilote (p70)
  - a. Les difficultés (p70)
  - b. Validation externe sur une autre population (p70)
  - c. Limites méthodologiques (p72)
- 3. Caractéristiques de l'orage adrénérgique (p73)
  - a. Fréquence (p73)
  - b. Délai de survenue par rapport à la ME et à l'annulation du BIS (p74)
  - c. Facteurs de risque (p75)
- 4. Perspectives d'avenir et implications thérapeutiques (p76)

#### **V. CONCLUSION** (p79)

#### **Bibliographie** (p80)

# I. INTRODUCTION

## 1. Activité de greffe et nécessité de greffons

La nécessité d'obtenir des greffons de qualité à partir de donneurs en état de mort cérébrale reste à l'heure actuelle une priorité. En 2007, 1561 prélèvements d'organes étaient réalisés à partir de 3148 personnes recensées en état de mort cérébrale [1]. Alors que 748 patients étaient en attente d'une greffe cardiaque, 366 d'entre eux pouvaient en bénéficier et 20 greffes cœur-poumon parmi les 64 attendues étaient réalisées. Ceci représente une augmentation de 29,3% des greffes cardiaques depuis 2003 et une stabilité de la greffe cardiopulmonaire durant la même période. En 2008, les chiffres étaient superposables [2]. 3181 patients étaient recensés en état de mort cérébrale parmi lesquels 1563 sujets étaient prélevés. Trois cent soixante greffes de cœur et 19 greffes cœur-poumons étaient pratiquées.

Il existe de nombreuses raisons qui permettent d'expliquer la différence proche de 50% entre le nombre de donneurs potentiels d'organes et le nombre de greffons effectivement prélevés. Parmi celles-ci, on peut citer le refus du prélèvement par la famille ou le patient, la mauvaise qualité d'un organe dû à une pathologie préexistante ou bien encore l'altération de la fonction d'un organe durant le passage en mort cérébrale, le rendant alors inapte à la greffe.

Les tableaux 1 à 3, édités par l'Agence de Biomédecine [3] ont été mis à jour en juin 2009. Ils présentent les principaux chiffres nationaux concernant l'activité de greffes entre 2005 et 2008.

	2005	2006	2007	2008	
Population : millions d'habitants	61,789	62,042	63,231	63,574	
Organes					
Prélèvements sur sujets en état de mort encéphalique					
Sujet recensés	Nombre	2802	3070	3148	3181
	Pmh	45,3	49,5	49,8	50,0
Sujets prélevés	Nombre	1371	1442	1561	1563
	Pmh	22,2	23,2	24,7	24,6
Sujets non prélevés	Nombre	1431	1628	1587	1618
	Pmh	23,2	26,2	25,1	25,5
Causes de décès (n)					
Accident vasculaire cérébral		1570	1666	1719	1862
Traumatisme		767	877	857	791
Autre		465	527	572	528
Pourcentage de sujets non prélevés		51,1 %	53,0 %	50,4 %	50,9 %
Causes de non prélèvement					
Opposition au prélèvement		31,3 %	32,0 %	28,2 %	30,7 %
Antécédents médicaux		10,1 %	9,9 %	10,6 %	11,1 %
Obstacle médical		8,6 %	10,3 %	11,1 %	8,9 %
Autre		1,1%	0,8 %	0,6 %	0,3 %
Age moyen des donneurs prélevés (ans)					
		48,8	49,7	50,0	51,9
Répartition par âge des donneurs prélevés					
0 - 17 ans		3,5 %	4,5 %	5,6 %	3,5 %
18 - 45 ans		33,8 %	31,8 %	28,5 %	28,8 %
46 - 60 ans		35,7 %	35,0 %	37,0%	34,2%
> 60 ans		26,9 %	28,7%	29,0%	33,5%
Répartition par sexe des donneurs prélevés					
Sexe féminin		40,0 %	41,1 %	38,7 %	42,2 %
Sexe masculin		60,0 %	58,9 %	61,3 %	57,8 %

Tableau 1 : données démographiques concernant l'activité de greffe de 2005 à 2008.  
(pmh= par million d'habitants)

Patients en attente de greffe chaque année		2005	2006	2007	2008
Coeur	Nombre	711	707	748	778
	Pmh	11,5	11,5	11,9	12,3
Coeur poumons	Nombre	73	67	64	73
	Pmh	1,2	1,1	1,0	1,6
Poumon	Nombre	316	348	388	418
	Pmh	5,1	5,6	6,1	6,6
Foie	Nombre	1693	1785	1885	1945
	Pmh	27,5	28,9	29,9	30,8
Rein	Nombre	8868	9274	9725	10180
	Pmh	143,9	150,2	154,1	161,2
Pancréas	Nombre	312	293	275	265
	Pmh	5,0	4,7	4,4	4,2
Intestin	Nombre	19	22	27	39
	Pmh	0,3	0,4	0,4	0,6
Total	Nombre	11992	12496	13112	13698
	Pmh	194,6	202,4	207,8	216,9

Tableau 2 : patients sur liste d'attente de greffe de 2005 à 2008.

Greffes (dont donneurs vivants, y compris domino)		2005	2006	2007	2008
Coeur	Nombre	339	358	366	360
	Pmh	5,5	5,8	5,8	5,7
Coeur poumons	Nombre	21	22	20	19
	Pmh	0,3	0,4	0,3	0,3
Poumon	Nombre	184	182	203	196
	Pmh	3,0	2,9	3,2	3,1
Foie	Nombre	1024	1037	1061	1011
	Pmh	16,6	16,7	16,8	15,9
Rein	Nombre	2572	2731	2912	2937
	Pmh	41,6	44,0	46,1	46,2
Pancréas	Nombre	92	90	99	84
	Pmh	1,5	1,5	1,6	1,3
Intestin	Nombre	6	8	6	13
	Pmh	0,1	0,1	0,1	0,2
Total	Nombre	4238	4428	4667	4620
	Pmh	68,6	71,4	73,8	72,7

Tableau 3 : greffes réalisées de 2005 à 2008.

## 2. Mort cérébrale, réflexe de Cushing et orage adrénérgique

Il existe de nombreuses variations hémodynamiques entourant le passage en état de mort encéphalique (ME). Le premier à avoir décrit ces phénomènes fut Cushing [4]. Par la suite, de nombreuses équipes se sont penchées sur la compréhension des mécanismes neuro-hormonaux entourant la mort cérébrale en raison de l'intérêt collectif grandissant pour les prélèvements d'organes et des implications directes sur la réanimation et la qualité des greffons.

La mort cérébrale résulte de l'élévation de la pression intracrânienne au-delà de la pression artérielle moyenne aboutissant à une annulation de la pression de perfusion cérébrale, et donc à un arrêt de la circulation cérébrale suivi de l'ischémie puis de la mort de l'encéphale [5]. Une élévation de la pression artérielle est souvent observée avant l'installation de la mort encéphalique et correspond à une tentative de maintien de la pression de perfusion cérébrale à des niveaux permettant la survie de l'encéphale. La triade de Cushing associe hypertension artérielle (HTA), bradycardie et troubles du rythme respiratoire. La stimulation sympathique et la réaction réflexe à la stimulation des barorécepteurs expliquent ce phénomène. L'activation parasympathique est observée lorsque le réflexe de Cushing ne permet plus de maintenir la perfusion cérébrale. Une bradycardie et une hypotension apparaissent lorsque l'ischémie touche les centres de contrôle respiratoires mésencéphaliques. Lorsque l'ischémie s'étend à la partie distale du mésencéphale, l'atteinte des centres cardiocirculatoires conduit à la disparition de l'activité parasympathique, avec persistance de la seule activité sympathique. L'orage sympathique, appelé également orage adrénérgique ou orage végétatif, est alors caractérisé par une HTA, une tachycardie, une hyperthermie et une élévation du débit cardiaque. Il est suivi par une diminution importante de l'activité sympathique avec des phases normo-hypotensives. On constate donc la succession de deux phases durant la mort encéphalique : une activation sympathique massive avec vasoconstriction intense suivie au décours de la mort cérébrale d'un effondrement du tonus sympathique [6]. Quand ces mécanismes sont dépassés, la mort cérébrale survient. L'orage adrénérgique est proportionnel à la rapidité d'installation de l'hypertension intracrânienne [7]. Une étude menée sur des chiens, chez lesquels la mort cérébrale était induite de façon expérimentale par l'administration de sérum salé au travers d'un cathéter épidual, montrait une réponse hémodynamique différente selon la rapidité d'induction de la mort cérébrale. Il existait une augmentation significativement plus importante de la fréquence cardiaque (240 battements

par minute (bpm) versus 203) et de la pression artérielle moyenne (206 mmHg versus 120) dans le groupe où l'injection de sérum salé épidural était faite en bolus en comparaison du groupe où l'injection était pratiquée sur une heure à la seringue électrique. L'orage adrénargique est dû à une augmentation du taux de catécholamines circulantes, proportionnelle elle aussi à la rapidité d'augmentation de la pression intracrânienne. Sur la même série expérimentale de chiens, le taux de catécholamines circulantes était mesuré avant et après induction de la mort cérébrale. Il était multiplié par 175 pour l'adrénaline et 40 pour la noradrénaline en moyenne lorsque l'augmentation de pression intracrânienne était progressive et par 750 pour l'adrénaline et 400 pour la noradrénaline lorsque cette augmentation était brutale. Des résultats similaires avaient été mis en évidence de manière expérimentale sur des chats par Rosner [8]. Cette augmentation des catécholamines circulantes est due à la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques notamment et par la sécrétion surrénalienne d'adrénaline [9]. Cette théorie a été confirmée par les travaux d'une équipe nancéenne [10] via des techniques de microdialyse chez des porcs anesthésiés. Une mesure du taux de noradrénaline intramyocardique était réalisée grâce à la présence de capteurs de microdialyse au niveau du myocarde des ventricules droit et gauche. Après induction de la mort cérébrale, il existait une augmentation significative du taux de noradrénaline interstitielle dans les deux ventricules alors qu'il n'existait qu'une augmentation beaucoup plus modérée du taux de noradrénaline plasmatique.

Après la mort cérébrale, il existe une hypotension artérielle due à une baisse des résistances vasculaires périphériques et pulmonaires liées à la perte du tonus sympathique [11].

### **3. Conséquences sur le greffon cardiaque**

L'instabilité hémodynamique fréquente concomitante du passage en état de mort cérébrale est délétère et peut compromettre la viabilité et par conséquent la transplantation de certains organes dont le cœur [12]. Celle-ci est due, outre la disparition du tonus vasomoteur responsable d'une vasodilatation, à une altération de la contractilité myocardique et à un diabète insipide fréquent responsable d'une hypovolémie. La mort encéphalique peut provoquer des lésions myocardiques ischémiques focales, des altérations du métabolisme

mitochondrial, une modification de l'expression des gènes cardiomyocytaires et une altération des fonctions systolique et diastolique des deux ventricules. Différents mécanismes sont évoqués pour expliquer cette dysfonction myocardique : des perturbations hormonales, des perturbations du métabolisme phospho-calcique, et le retentissement lui-même de l'orage végétatif [13].

Une récente revue de la littérature [14] permet un rappel des principaux mécanismes en cause dans la dysfonction myocardique liée à la mort encéphalique. Pour de nombreux auteurs, la physiopathologie de cette dysfonction myocardique a comme clé de voûte l'action des catécholamines. Comme nous l'avons vu précédemment, l'orage adrénérgique s'accompagne d'une libération massive de noradrénaline [9,15]. Ces données recueillies expérimentalement chez des animaux ont été confirmées chez l'homme [16]. Quinze patients dont le score de Glasgow était inférieur à 7 étaient inclus dans l'étude. Les taux sériques d'adrénaline, de noradrénaline et de dopamine étaient étudiés avant, après et en l'absence de mort cérébrale. Neuf de ces patients évoluaient vers la ME durant l'étude. Chez l'un d'eux, il existait une élévation du taux de catécholamines sériques au moment de l'hypertension artérielle qui précédait la ME. Pour plusieurs d'entre eux, ces taux sériques diminuaient après la survenue de la ME. Il a été démontré [17] que l'augmentation du taux sérique de catécholamines était proportionnelle à la sévérité des lésions neurologiques ainsi qu'à la gravité de l'évolution. Toutefois, il semble que la libération directe au niveau myocardique de grandes quantités de catécholamines via l'innervation sympathique cardiaque soit plus impliquée dans la dysfonction myocardique que la libération de noradrénaline et de neuropeptide Y dans la circulation systémique [10-18]. Cette notion a été confirmée par Novitzky [19] qui a démontré que la dysfonction myocardique était prévenue par la réalisation d'une sympathectomie cardiaque chez des babouins dont la ME avait été induite de façon expérimentale. Pourtant, les taux d'adrénaline et noradrénaline circulantes chez ces animaux étaient multipliés par 3 à 7 lors de l'augmentation de la pression intracrânienne. Lors de l'étude d'un modèle expérimental, de ME chez le porc [10], l'utilisation de cathéters de microdialyse intra-myocardiques permettait de mettre en évidence une augmentation brutale et importante des taux de noradrénaline dans l'interstitium myocardique alors que les taux sériques restaient stables. Ces données ont été confirmées lors d'une étude clinique [20] qui étudiait la perfusion myocardique et l'innervation sympathique chez 42 patients admis en hospitalisation pour une hémorragie sous-arachnoïdienne.

Cette augmentation importante de catécholamines au niveau myocardique est à l'origine d'une altération du flux coronaire [21] en rapport avec un vasospasme des artères coronaires

[22,23]. Oishi a démontré cette altération de la réserve coronaire sur des modèles expérimentaux de ME chez le chien [24]. La ME était induite expérimentalement chez 8 chiens chez qui la réserve coronaire était étudiée par l'administration directe dans l'artère coronaire d'agents vasodilatateurs (acétylcholine et nitroprussiate de sodium). L'administration de ces deux agents augmentait le flux coronaire respectivement de 272 et 209% avant la ME, de 178 et 145% 30 minutes après la ME, de 192 et 153% 60 minutes après la ME. Les résistances coronaires augmentaient significativement 30 et 60 minutes après la ME. Il en résultait une inadéquation entre apports et besoins en oxygène du myocarde [25]. Ce phénomène a été constaté de manière expérimentale chez des porcs pour lesquels la mort cérébrale était induite en laboratoire. Par rapport aux porcs témoins, la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne, la contractilité cardiaque et le débit cardiaque augmentaient de façon transitoire mais significative après la mort cérébrale. Par ailleurs le flux sanguin coronaire augmentait modérément. Des capteurs de microdialyse intra-cardiaque permettaient de mettre en évidence une augmentation de la production de lactate et d'adénosine interstitielle. Ceci était le témoin d'une augmentation du travail cardiaque contemporaine d'une faible augmentation de la perfusion coronaire, probablement à l'origine de la dysfonction myocardique. Il existait alors une période transitoire de métabolisme myocardique anaérobie [26]. Chez des cochons dont la ME était induite de façon expérimentale, des mesures du taux de lactates et d'ATP étaient réalisées et comparées à celles de cochons témoins. Chez les cochons en ME, le taux de lactates augmentait dans les 2 heures suivant la ME concomitamment à une baisse du taux d'ATP, traduisant l'existence d'un métabolisme anaérobie. Les lésions de reperfusion secondaires au vasospasme coronaire étaient à l'origine d'une production de radicaux libres [27] eux-mêmes responsables en partie de la dysfonction myocardique. Deux études démontrent de manière expérimentale la diminution du métabolisme aérobie en faveur du métabolisme anaérobie durant la ME [28-29]. Les réserves énergétiques myocardiques diminuaient, ce qui se traduisait par une diminution des taux de créatine phosphate et de glycogène. L'augmentation du taux de lactate reflétait l'augmentation du métabolisme anaérobie. L'utilisation du glucose, du pyruvate et du palmitate diminuait avec une accumulation de lactates et d'acides gras libres. La baisse d'utilisation du pyruvate et du palmitate dont le métabolisme est mitochondrial laissait supposer une inhibition du métabolisme mitochondrial.

Les phénomènes décrits précédemment sont à l'origine de la mort de cellules myocardiques. Des analyses anatomopathologiques ont été réalisées sur les myocards de chiens décédés de mort cérébrale expérimentale [7]. Des lésions myocardiques focales, des

lésions pétéchiales sous-endocardiques, une perte du matériel contractile ainsi qu'une cytolysse myocytaire apparaissaient. Ces lésions étaient similaires à celles induites par l'administration expérimentale d'adrénaline et le taux d'ischémie et d'infarctus myocardique était proportionnel au taux de catécholamines circulantes. Le pourcentage de myocarde lésé était également proportionnel à la rapidité d'augmentation de la pression intracrânienne (23% de myocarde ischémique lors d'une élévation progressive de la pression intracrâniennes versus 93% lors d'une élévation rapide). Ces observations ont été confirmées chez l'homme [30] via l'autopsie de patients décédés de lésions intracrâniennes. Cette étude comparait l'analyse post-mortem du myocarde de 58 patients décédés de lésions intracrâniennes à celle du myocarde de 50 patients décédés d'autres causes. Il existait de manière significative plus de lésions myocardiques multifocales et transmuraux chez les patients issus du premier groupe. Ces lésions étaient proportionnelles à la taille et à la durée d'installation de la lésion causale. Le vasospasme coronaire [30-32] ainsi que les conséquences directes des catécholamines sur le myocarde [33] sont à l'origine de lésions myocardiques : nécrose sous-endocardique, hémorragies pétéchiales, myocytolyse coagulative, dégénérescence des myofibrilles, nécroses des bandes de contraction.

Les concentrations interstitielles très élevées de noradrénaline entraînent une diminution de l'activité calcium-ATPase [34] et donc une accumulation de calcium libre intra-cellulaire. Celle-ci crée un état de très haute affinité entre actine et myosine aboutissant à des contractures myocardiques [35].

Les conséquences cliniques de l'ensemble de ces phénomènes sont l'apparition d'une dysfonction ventriculaire [30] et d'un œdème pulmonaire neurogénique. De nombreuses études s'y sont intéressées. Bittner a démontré sur des modèles expérimentaux de ME [36-37], une diminution de la fonction d'éjection ventriculaire droite de 37% et gauche de 22%. Il a également mis en évidence sur des modèles canins de ME, une incapacité du ventricule droit (VD) à lutter contre l'existence de résistances vasculaires pulmonaires élevées [38] ainsi qu'une augmentation significative de l'eau pulmonaire extravasculaire après la ME [39]. La physiopathologie de l'œdème pulmonaire neurogénique tient en plusieurs points [14] : l'augmentation de la pression capillaire pulmonaire, l'augmentation de la perméabilité capillaire pulmonaire par des mécanismes sympathiques et inflammatoires. Novitzky et coll. ont essayé d'expliquer l'œdème pulmonaire neurogénique en induisant expérimentalement la ME chez 11 babouins [40]. Ils constataient durant la période d'agonie une augmentation des taux de catécholamines et des résistances vasculaires systémiques due à une défaillance ventriculaire gauche. Chez 9 babouins, la pression dans l'oreillette gauche et la pression

capillaire pulmonaire dépassaient la pression artérielle moyenne (PAM). En moyenne, 72% de la masse sanguine de ces animaux s'accumulait dans les poumons. L'intégrité anatomique des capillaires pulmonaires était alors atteinte avec constitution d'hémorragies interstitielles.

L'augmentation brutale des catécholamines lors de l'orage adrénurgique a également des répercussions endocriniennes et inflammatoires qui interviennent elles-aussi dans la dysfonction myocardique. Novitzky a démontré entre autres les conséquences de l'hypothyroïdie dans cette dysfonction [41]. Wilhelm a lui mis en évidence les conséquences de la réponse inflammatoire exagérée qui a lieu lors de la ME [42]. Les greffons cardiaques provenant de rats en ME étaient rejetés significativement plus tôt que ceux provenant de rats vivants témoins. Ceci était lié à une expression très accrue de cytokines, chemokines et molécules d'adhésion ainsi qu'à une augmentation de l'expression des antigènes majeurs d'histocompatibilité de classe II entraînant une hausse de l'immunogénicité.

Enfin, la transduction  $\beta$ -adrénurgique est altérée [43]. Bittner a mis en évidence [37] une augmentation de la densité des récepteurs  $\beta$ -adrénurgiques principalement au niveau du ventricule droit après la ME. Toutefois, il existe une désensibilisation de ces récepteurs ainsi qu'un problème de couplage [44,45]

#### **4. Hyperadrénurgie et autres organes**

Peu d'études ont porté sur l'effet direct de l'orage adrénurgique sur le devenir des greffons autres que cardiaque.

Toutefois, il a été démontré [46] de façon expérimentale chez des rats que le greffon pulmonaire souffre lui aussi de l'état d'hyperadrénurgie existant durant la mort cérébrale qui aboutit à la constitution d'un œdème pulmonaire neurogénique. Dans cette étude, les rats bénéficiant d'un traitement par des alpha-bloqueurs avant l'induction de la mort cérébrale permettaient de fournir des greffons pulmonaires de meilleure qualité pour lesquels les résistances vasculaires pulmonaires étaient plus basses en lien avec une diminution des phénomènes inflammatoires contemporains de la reperfusion du greffon.

Une revue de la littérature parue en 2008, concernant les interactions entre reins et cerveau durant la mort cérébrale [47], rappelle les conséquences néfastes de l'orage adrénurgique sur le devenir des greffons rénaux. En effet, l'orage adrénurgique s'accompagne du relargage

massif de cytokines (IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , MIP-1 $\alpha$ ) qui aboutit à la constitution d'un infiltrat inflammatoire très important et à une surexpression des molécules HLA de classe I et II dans les reins du donneur. Il s'ensuit un risque plus important de rejet du greffon et un retard de récupération de la fonction rénale.

Herijers et al. démontraient en 1996 [31] au travers d'une étude expérimentale menée sur des rats qu'il existait une hypoperfusion globale de tous les organes lors du passage en mort cérébrale liée à une vasoconstriction intense, proportionnelle à l'augmentation du taux de catécholamines circulantes.

Takada et al. confirmaient le rôle délétère de cette hyperactivité inflammatoire sur les organes périphériques [48]. Une ME brutale était induite expérimentalement chez des rats. Des examens immunohistologiques ainsi que des dosages sériques étaient réalisés. Une augmentation majeure de l'expression d'ARNm lymphocytaire et macrophagique était constatée. L'expression des antigènes majeurs d'immuno-histo-compatibilité de classe I et II était augmentée. Leur effet persistait lorsqu'ils étaient mis en présence chez des rats sains.

Une étude rétrospective américaine [12] sur une durée de 46 mois s'est intéressée à la disponibilité des organes et aux causes limitant le nombre de greffons viables. Il en résultait que près de 25% des donneurs potentiels étaient victimes d'une hypoperfusion de certains organes les rendant impropres à la transplantation.

## **5. Etude pilote**

L'une des étapes qui permettrait d'augmenter le nombre de greffons disponibles à partir du même nombre de sujet en état de mort cérébrale serait de traiter cette dysfonction cardiaque avant que ne surviennent des répercussions sur les autres organes et avant que cette dysfonction ne compromette définitivement l'avenir du greffon cardiaque. L'étape préalable au traitement est nécessairement le diagnostic du phénomène néfaste aux organes, à savoir l'orage adrénergique. Hors, il n'existe aucune définition précise de l'orage adrénergique dans la littérature. Seules des explications physiopathologiques sont disponibles. Jusqu'à présent, seule l'expérience personnelle du praticien se trouvant au chevet du patient lui permet de déterminer la survenue ou non de cet événement. Afin de guider le praticien, plus ou moins

expérimenté dans le domaine de la ME, il paraît indispensable de pouvoir en proposer une définition applicable aisément et rapidement.

C'est dans ce contexte qu'une première étude proposant une définition clinique de l'orage adrénérgique a été conduite en 2004-2005 dans les services de réanimation chirurgicale et réanimation neuro-chirurgicale de l'hôpital central du CHU de Nancy. Elle a fait l'objet du mémoire de DES d'anesthésie-réanimation du Docteur Laurent Allanic [49]. Elle portait sur le recueil prospectif et l'analyse rétrospective de données cliniques et paracliniques chez 28 patients de réanimation chirurgicale et neurochirurgicale évoluant vers la mort encéphalique (score de Glasgow côté à 3 avec absence des réflexes du tronc cérébral). La rapidité de survenue de l'orage adrénérgique et la nécessité d'une réponse thérapeutique immédiate ont fait préférer pour l'établissement de cette définition l'emploi de critères cliniques reproductibles et accessibles en temps réel dans la chambre du patient à celui de critères paracliniques ou biologiques plus difficiles d'accès en terme notamment de délai. A partir de l'enregistrement des données de la surveillance continue de réanimation, pour chaque patient était réalisé un graphique sur lequel figuraient les courbes de pression artérielle systolique, moyenne et diastolique, de fréquence cardiaque, de pression intracrânienne et d'index bispectral quand elles étaient disponibles pour les deux dernières. L'administration de traitements ayant potentiellement un effet hémodynamique ou cardiotrope était reportée sur les graphiques afin de permettre une lecture éclairée des variations de pression artérielle et de fréquence cardiaque durant la réanimation. Ces courbes étaient ensuite soumises à la lecture indépendante de trois neuroréanimateurs ayant une expérience clinique et de recherche dans ce domaine. Ils se prononçaient au regard de leur expérience sur l'existence ou non d'un orage sympathique pour chacun des patients. Les cas discordants faisaient l'objet d'une analyse consensuelle. Le résultat de cette analyse permettait d'établir un référentiel quant à l'existence ou non d'un orage adrénérgique. A partir de cette analyse, 13 propositions de définitions de l'orage adrénérgique étaient retenues. Plusieurs seuils de fréquence cardiaque associés à des seuils différents de pression artérielle systolique ou diastolique étaient proposés. Cinq propositions de définition incluaient des seuils de pression de perfusion cérébrale et/ou de BIS. Chaque définition était ensuite testée selon la méthode de la courbe ROC afin d'obtenir la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité. La définition retenue était l'association pendant plus de 5 minutes d'une fréquence cardiaque supérieure à 140 battements par minute associée à une augmentation de la pression artérielle

diastolique au-delà de 90 mmHg non explicable par l'administration d'un bolus d'amines. Ces critères permettaient de définir la mort encéphalique avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 87,5%.

## **6. Objectif de l'étude**

L'objectif principal du travail actuel était de valider la définition clinique de l'orage adrénérgique obtenue dans l'étude précédente en étudiant les propriétés de cette définition sur une autre série de patients.

L'objectif secondaire était de décrire la fréquence de l'orage adrénérgique et de comparer les patients qui font un orage adrénérgique à ceux qui n'en font pas.

## II. PATIENTS ET METHODES

### 1. Population étudiée

Cette étude portait sur les patients hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale du CHU de Nancy entre le 1 novembre 2005 et le 31 mars 2008. Les critères d'inclusion étaient les mêmes que ceux de l'étude pilote :

Les patients étaient inclus au terme de deux étapes. Il existait tout d'abord une phase de pré-inclusion qui concernait tous les patients hospitalisés dans le service de réanimation, atteints de pathologies neurologiques traumatiques ou non, fortement susceptibles d'évoluer vers la mort cérébrale. Il s'agissait de patients souffrant de coma grave (score de Glasgow inférieur à 8/15), ayant des signes d'hypertension intracrânienne réfractaire (mydriase uni ou bilatérale, pression intracrânienne > 25 mmHg malgré un traitement médical et chirurgical optimal) et dont le diagnostic étiologique de la lésion cérébrale était établi par le biais de l'imagerie cérébrale. Les patients dont le coma était attribuable à des lésions cérébrales fonctionnelles ou réversibles étaient exclus. A l'issue de cette phase de pré-sélection, le recueil des données était initié. L'inclusion définitive était validée pour les patients qui, malgré la réanimation pratiquée, passaient en état de mort cérébrale durant leur hospitalisation. Ce diagnostic, après avoir été porté sur les éléments cliniques habituels (score de Glasgow côté à 3/15, disparition du réflexe photo-moteur, du réflexe cornéen, du réflexe oculo-cardiaque et de la ventilation spontanée), était confirmé par les examens paracliniques légaux (selon les circonstances, soit une imagerie cérébrale avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé objectivant un arrêt de la perfusion cérébrale sur les 4 axes artériels à destinée encéphalique, soit la réalisation de deux électro-encéphalogrammes d'une durée de 30 minutes et distants de 4 heures confirmant l'absence d'activité électrique cérébrale).

La réanimation, le conditionnement et la surveillance des patients cérébro-lésés étaient conformes aux recommandations émises par les sociétés savantes [12,45-46]. Tous bénéficiaient d'une surveillance continue par électrocardioscope, oxymétrie de pouls, cathétérisme artériel pour la pression artérielle, et température centrale. Une surveillance horaire de la diurèse était réalisée par le biais d'un sondage vésical. Certains d'entre eux

disposaient d'une surveillance continue de la pression intracrânienne par l'intermédiaire d'un cathéter intra parenchymateux cérébral et/ou d'une mesure de l'activité cérébrale par le biais de l'index bispectral. Les deux derniers éléments étaient conditionnés par l'indication donnée par les neurochirurgiens de la pose d'un cathéter de pression intracrânienne et par la disponibilité dans le service du matériel pour l'index bispectral.

## 2. Méthode

### a. Recueil des données

Pour tous les patients pré-inclus, les données résultant de la surveillance continue (fréquence cardiaque, pression artérielle invasive systolique, moyenne et diastolique, indice bispectral, électromyogramme et pression intra-crânienne quand elles étaient disponibles pour les trois derniers) étaient enregistrées de façon prospective sur les moniteurs Intellivue MP 70 de Phillips. Ces données étaient ensuite sauvegardées de façon anonyme sur support informatique en format Excel, minute par minute.

D'autre part les données habituelles du dossier médical et infirmier, comportant les éléments de l'examen clinique, les résultats biologiques, les examens complémentaires (imagerie cérébrale, électro-encéphalogramme, doppler transcrânien) étaient transcrits de manière prospective. Toutes les thérapeutiques prescrites et administrées étaient également écrites dans le dossier.

Pour les patients ayant fait l'objet d'une inclusion définitive selon les critères vus précédemment, des données étaient extraites du dossier de façon rétrospective. Ainsi, tous les éléments cliniques marquant l'évolution vers la mort cérébrale (notamment la disparition du réflexe oculo-cardiaque et le test d'apnée) étaient relevés ainsi que leur temps précis. L'instant et le moyen paraclinique ayant permis de confirmer la mort cérébrale étaient notés. Toutes les thérapeutiques administrées dans les 24 heures précédant le passage en ME et pouvant avoir un retentissement sur l'hémodynamique du patient étaient signalées. Ainsi, l'administration, la nature et la quantité de liquide de remplissage vasculaire, d'amines inotropes et/ou vasopressives avec leur posologie, et celle de traitement anti-hypertenseur étaient recueillies. Il en était de même de l'administration d'une sédation intraveineuse et de

la réalisation d'une transfusion de produits sanguins labiles. L'existence ou non d'une polyurie, définie par une diurèse supérieure à 100 mL/heure hypo-osmolaire (densité urinaire inférieure à 1005) était relevée.

Les fichiers numérisés des données de la surveillance continue des patients définitivement inclus étaient relus. Seules les données concernant les 24 heures entourant le passage en mort cérébrale faisaient l'objet de l'étude. Pour certains patients dont la durée d'hospitalisation dans le service ne permettait pas d'obtenir 24 heures de recueil, l'intégralité de la période de séjour était retenue. Afin de permettre un relevé suffisamment détaillé pour tenir compte de toutes les variations significatives et durables hémodynamiques, mais également de limiter les variations brèves et non significatives qui pourraient être dues à une mobilisation du patient lors d'un soin ou à la malposition transitoire du matériel de surveillance, l'intervalle de temps retenu entre deux données de surveillance était élargi à 5 minutes. Ces données étaient stockées dans des tableaux Excel.

Pour chaque patient, la pathologie cérébrale à l'origine de la mort cérébrale ainsi que le sexe et l'âge étaient recueillis. Le délai entre l'admission dans le service de réanimation chirurgicale et le diagnostic de mort encéphalique était relevé ainsi que le délai entre l'orage adrénérgique et la ME.

#### b. Exploitation des données

A partir des données de surveillance continue enregistrées sur tableau Excel et concernant les 24 heures autour du passage en mort cérébrale, une courbe de tendance hémodynamique était réalisée. Pour chaque patient étaient donc créées sur le même graphique des courbes représentant la pression artérielle diastolique, moyenne et systolique, la fréquence cardiaque, l'index bispectral et la pression intracrânienne quand ils étaient disponibles, en fonction du temps.

Afin d'en permettre une lecture et une compréhension éclairée, chaque graphique était ensuite complété par l'annotation des éléments cliniques évocateurs du passage en mort cérébrale, des thérapeutiques influant sur l'hémodynamique et des éventuels examens complémentaires.

### c. Lecture des courbes par les experts

L'interprétation de ces courbes était faite en plusieurs étapes.

La première étape consistait en une interprétation de ces courbes par les trois experts en neuro-réanimation qui avaient participé à l'analyse des courbes de l'étude pilote (appelés experts 1 à 3 dans l'étude). Ils devaient déterminer indépendamment les uns des autres, pour chaque patient, si la mort cérébrale était précédée ou non d'un orage adrénergique. Leur analyse de ces courbes devait tenir compte des variations hémodynamiques (pression artérielle et fréquence cardiaque) ainsi que de celles de la pression intracrânienne (PIC) et de l'indice bispectral (BIS) quand elles étaient disponibles. Les thérapeutiques administrées devaient être prises en compte afin de différencier les modifications hémodynamiques dues à l'orage adrénergique de celles dues à un remplissage vasculaire ou à une modification des posologies d'amines. De plus, leur interprétation des tracés devait tenir compte de la définition de l'orage adrénergique obtenue dans l'étude pilote, à savoir la survenue d'une tachycardie supérieure à 140 battements par minute (bpm) associée à une élévation de la pression artérielle diastolique au-delà de 90 mmHg pendant plus de 5 minutes consécutives et non expliquées par les thérapeutiques. Après cette analyse individuelle par chaque expert, les résultats de leurs interprétations étaient consignés sur un même tableau. Les cas discordants entre ces trois experts faisaient l'objet d'une analyse collective ayant pour but de déterminer définitivement si un orage adrénergique se produisait ou non. Cette étape permettait d'établir un référentiel sur l'existence ou non d'un orage adrénergique. La reproductibilité inter-observateur était testée. La reproductibilité intra-observateur était testée par la relecture des courbes, numérotées différemment de façon aléatoire, à 8 jours d'intervalle deux fois par le même expert.

Dans un second temps, ces mêmes courbes étaient confiées pour une lecture et une interprétation à trois autres experts dans le domaine de la neuro-réanimation (exerçant à l'hôpital Bichat et à l'hôpital Saint-Louis de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) ignorant la définition préalable de l'orage adrénergique proposée dans l'étude pilote (appelés 4 à 6 dans l'étude). Au regard de leur seule expérience dans le domaine de la mort cérébrale, chaque expert devait déterminer après l'analyse de chaque graphique si le passage en mort encéphalique était précédé ou non, pour chaque patient, d'un orage adrénergique. Chaque expert interprétait ces courbes de manière indépendante de ses confrères. La reproductibilité intra-observateur de cette lecture était testée comme précédemment par l'analyse répétée deux

fois à 8 jours d'intervalle par l'un des experts, les courbes ayant été préalablement redistribuées et numérotées différemment de la première lecture.

Le résultat de l'interprétation des experts ignorant la proposition de définition préalable était ensuite confronté pour chaque patient au résultat du référentiel.

### **3. Analyse statistique**

La saisie des données a été réalisée à l'aide du logiciel Excel.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.1, au service d'Épidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy.

L'analyse statistique a comporté une description des caractéristiques des patients, de leur pathologie et des thérapeutiques employées en réanimation. Pour cette partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, leur valeur minimale et maximale, les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

L'étude des propriétés de la définition de l'orage adrénergique a comporté : une mesure de la reproductibilité par la concordance avec calcul du coefficient de Kappa simple et son intervalle de confiance à 95 % pour la concordance intra-observateur, pour les experts connaissant la définition antérieure et les experts ignorant cette définition préalable et du coefficient de Kappa multijuges et son intervalle de confiance à 95 % pour la concordance inter-juges. La sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative ont été calculées ainsi que leur intervalle de confiance à 95 % en prenant comme référentiel le consensus d'experts auteurs de la définition.

Les caractéristiques des sujets, l'évolution de leur fréquence cardiaque (notamment la fréquence cardiaque maximale observée et ses variations 15 minutes et 30 minutes avant), de leur pression artérielle (systolique, diastolique et moyenne), du BIS, de la PIC, de la pression de perfusion cérébrale, ainsi que la prescription d'un remplissage vasculaire, d'amines et de traitement anti-hypertenseur ont été comparés selon que les sujets ont présenté ou non un

orage adrénérgique tel que défini par le consensus d'experts auteurs de la définition. Cette analyse a porté sur une période de 6 heures entourant le temps H0 correspondant au diagnostic clinique de la ME. Les comparaisons ont été réalisées, pour les variables quantitatives, par un test de rang de Wilcoxon en l'absence de distribution normale des variables, et pour les variables qualitatives par un test de Fisher.

Les facteurs de risque associés à la survenue d'un orage adrénérgique ont été exprimés par leur odds ratio et son intervalle de confiance à 95%.

L'inclusion minimale de 16 patients permettait, au risque alpha de 5 %, de déterminer la valeur prédictive négative (estimée à 95 %) avec un intervalle de confiance de 5 %.

Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %.

### III. RESULTATS

#### 1. Population étudiée

La figure 1 représente le nombre de patients admis pour coma grave dans le service de réanimation chirurgicale durant la période étudiée et précise les raisons de leur pré-inclusion ou non dans l'étude.

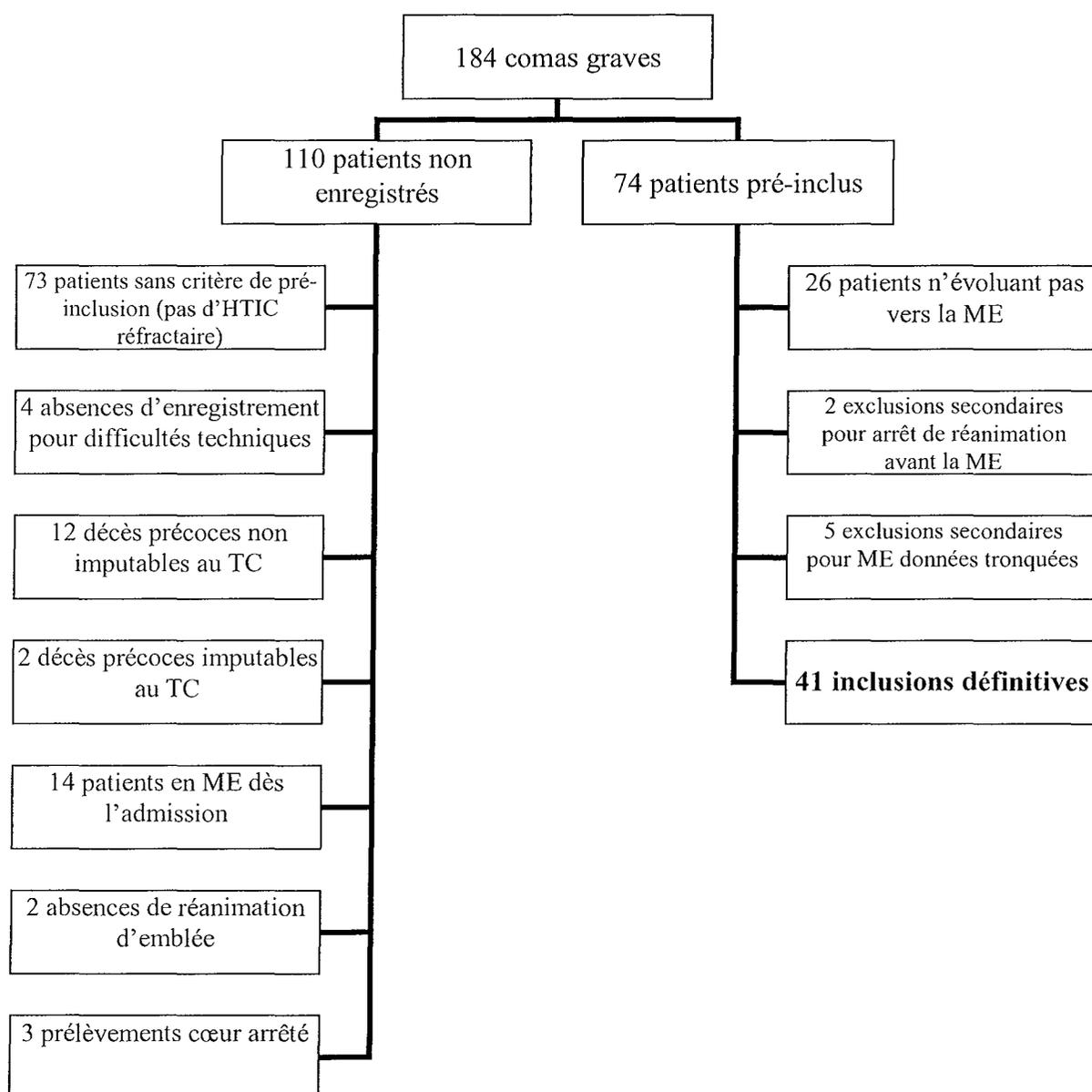


Figure 1 : patients admis pour coma grave durant la période étudiée.

(HTIC=hypertension intracrânienne ; TC=traumatisme crânien)

Parmi les patients pré-sélectionnés, 35,1% n'évoluaient pas vers la ME et n'étaient pas analysés. Sept patients étaient exclus avant l'analyse soit en raison d'un arrêt de la réanimation avant le passage en ME en raison d'une contre-indication médicale au prélèvement d'organes ou d'un refus de la famille (2 patients), soit en raison d'une évolution extrêmement rapide vers la ME avec un enregistrement tronqué (5 patients).

#### a. Caractéristiques des patients

Quarante et un patients étaient inclus dans cette étude parmi lesquels on dénombrait 32 hommes (78%) et 9 femmes (22%).

L'âge moyen de la population étudiée était de 51,9 ans (+/- 17,8), avec des âges extrêmes allant de 15 à 79 ans. Le sous-groupe féminin était sensiblement plus âgé (57 ans (+/- 20,4), âges extrêmes de 15 à 79 ans) que celui des hommes (50 ans (+/- 27,6), âges extrêmes de 18 à 76 ans).

La pathologie neurologique initiale était un traumatisme crânien grave dans 22 cas (53,7%), un accident vasculaire cérébral hémorragique dans 13 cas (31,7%), une hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme dans 4 cas (9,8%), une encéphalopathie post-anoxique chez 1 patient (2,4) et un accident vasculaire cérébral ischémique chez 1 patient (2,4%).

Le délai moyen de survenue de la mort cérébrale après l'admission du patient dans le service de réanimation était de 2,7 jours (+/- 4,8), avec des délais extrêmes allant de 0 à 20 jours. Pour 24 patients (58,5%), la mort cérébrale survenait le jour même de l'admission en réanimation.

Pour 20 patients (48,8%), le passage en mort cérébrale s'accompagnait d'une polyurie.

Le diagnostic paraclinique de ME était porté par la réalisation d'un électro-encéphalogramme (EEG) chez 23 patients et d'une angiographie des vaisseaux cérébraux chez 7 patients. Pour onze autres patients, aucun diagnostic paraclinique de confirmation de la ME n'était réalisé en raison de l'absence de réalisation de prélèvement multi-organes (PMO) pour contre-indication médicale chez 5 d'entre eux et refus de la famille chez les 6 autres.

Quatorze patients bénéficiaient de la réalisation d'un doppler transcrânien pour étayer le diagnostic de ME avant la confirmation par EEG ou angiographie.

Un PMO était réalisé chez 24 patients, soit 58,6% de la population étudiée. Les raisons de l'absence de réalisation d'un PMO étaient une contre-indication médicale pour 5 patients (12,2%) et un refus de la part de la famille pour 12 patients (29,3%).

#### b. Thérapeutiques

Dix patients (24,4%) bénéficiaient d'une sédation à visée de neuroprotection avant la survenue de la mort cérébrale. Celle-ci était interrompue dès l'apparition des premiers signes cliniques évocateurs d'une évolution imminente vers la mort cérébrale. Elle était alors définitivement arrêtée afin de pouvoir réaliser un examen clinique neurologique précis en s'amendant des effets de la sédation.

L'instabilité hémodynamique durant les heures entourant la survenue de la mort cérébrale justifiait l'administration d'amines vasopressives chez 33 patients (80,5%). Les besoins en amines étaient supérieurs après la survenue de la mort cérébrale. En effet, 22 patients (53,7%) bénéficiaient de l'administration d'amines durant la période précédant la mort cérébrale alors que 33 patients (78%) en bénéficiaient après. Ceci représentait une augmentation de 50% du nombre de patients nécessitant des amines entre la phase précédant et celle suivant la mort cérébrale.

L'étude du remplissage vasculaire permettait de mettre en évidence que 18 patients (43,9%) bénéficiaient de l'administration de solutés de remplissage (cristalloïdes et colloïdes) durant les heures entourant la survenue de la mort cérébrale. Les quantités administrées étaient en moyenne de 561 ml (+/- 969, avec des extrêmes allant de 0 à 3500 ml) avant la survenue de la mort cérébrale et 744 ml (+/- 1151, avec des extrêmes allant de 0 à 4000 ml) après celle-ci.

Les besoins en transfusion de produits sanguins labiles faisaient l'objet d'une analyse indépendante des autres produits de remplissage vasculaire. Sept patients (17,1%) en bénéficiaient.

Certains patients bénéficiaient d'un traitement anti-hypertenseur. Trois patients (7,3%) étaient traités par urapidil (traitement  $\alpha$ -1 bloquant) en administration intra-veineuse à la

seringue électrique. Onze patients (26,8%) étaient traités par esmolol (traitement  $\beta$ -bloquant) en titration par bolus intraveineux, sauf pour l'un d'entre eux chez qui l'esmolol était administré en intra-veineux à la seringue électrique après titration par bolus.

## **2. Analyse de l'orage adrénérgique par les experts**

### a. Application de la définition de l'étude pilote par les experts connaissant la définition

Quinze patients remplissaient toutes les caractéristiques nécessaires à l'établissement du diagnostic d'orage adrénérgique d'emblée pour les 3 experts. De la même manière, 19 patients ne remplissaient pas ces critères et étaient classés dans le groupe absence d'orage d'emblée par les trois experts.

Les figures 2 et 3 représentent un exemple de profil hémodynamique caractéristique de chaque groupe, ayant fait l'objet d'un accord collégial d'emblée.

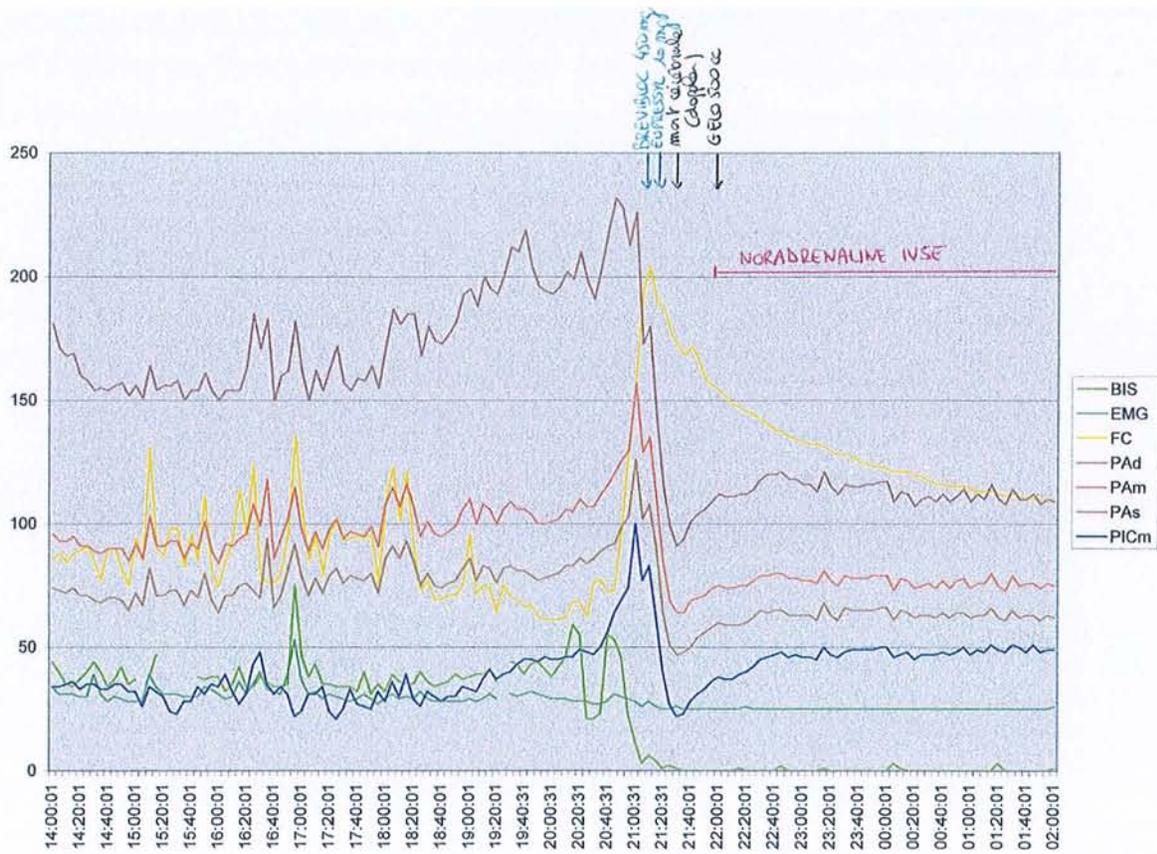


Figure 2 : profil hémodynamique caractéristique d'un orage adrénérgique (patient 8).

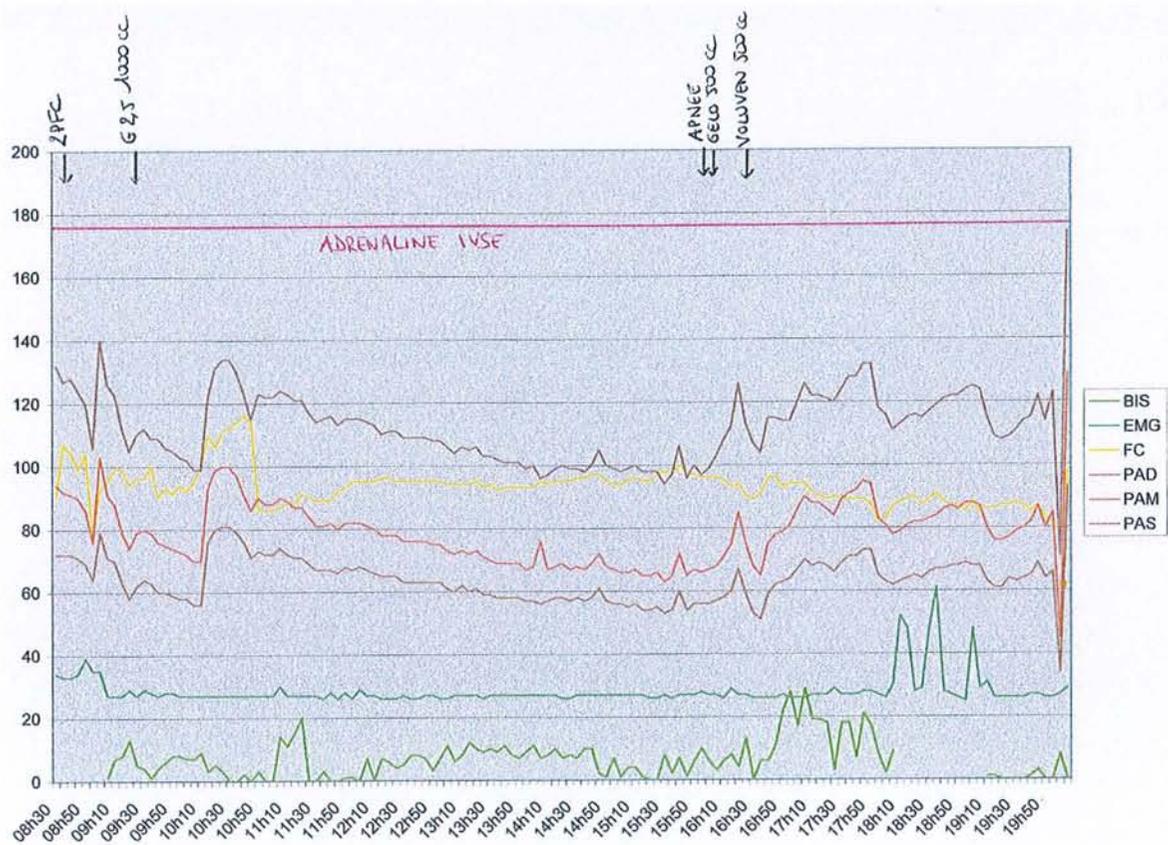


Figure 3 : profil hémodynamique caractéristique de l'absence d'orage adrénérgique (patient 12).

Sept patients faisaient l'objet d'un désaccord initial entre les experts. L'analyse des courbes de ces patients faisait l'objet d'une analyse consensuelle lors d'une réunion des trois experts. Chaque cas était discuté individuellement et les raisons des résultats de chaque expert étaient données.

Le patient 38 (figure 4) était classé initialement par deux experts dans le groupe « orage » alors qu'un expert était en désaccord.

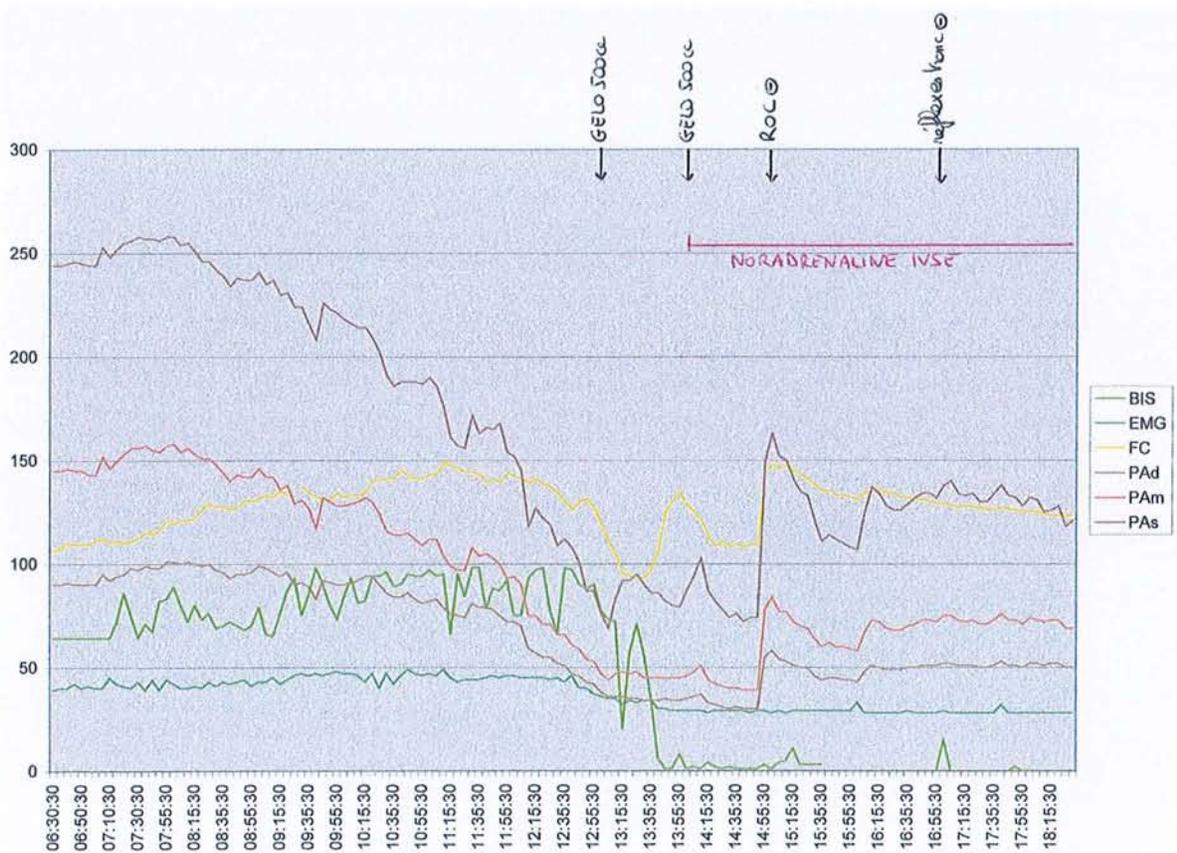


Figure 4 : patient n°38.

La discussion permettait d'aboutir à la conclusion qu'il n'existait pas d'orage adrénérgique pour ce patient. Les experts statuaient qu'il existait probablement une hypertension intracrânienne d'évolution lente suivie d'une vasoplégie nécessitant l'introduction d'amines vasopressives.

Le patient 4 (figure 5) était initialement attribué au groupe « orage » par deux des experts.

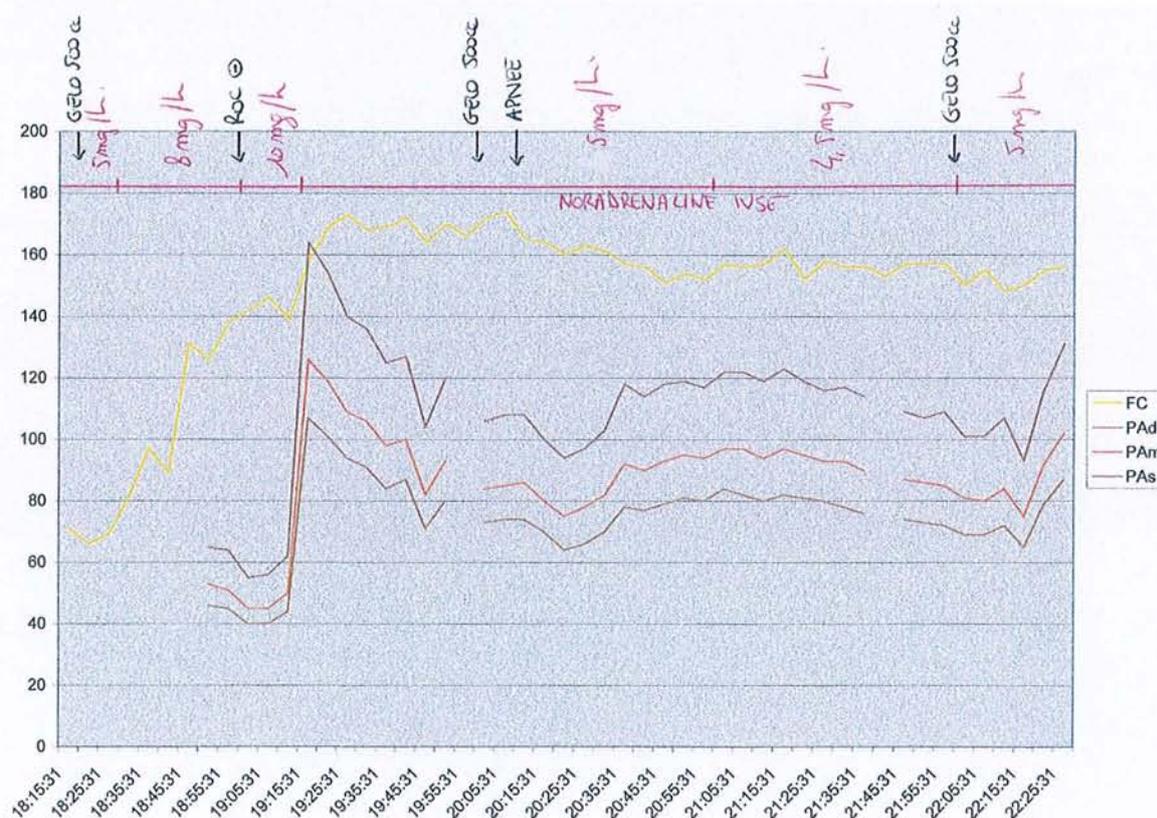


Figure 5 : patient n°4

La discussion permettait d'aboutir à la conclusion qu'il n'existait pas d'orage adrénérgique et que l'association de la tachycardie supérieure à 140 bpm à une élévation de la pression artérielle diastolique (PAD) au-delà de 100 mmHg était la conséquence directe de l'augmentation de posologie des la noradrénaline à 10 mg/h.

Le patient 37 (figure 6) était attribué au groupe « orage » par un seul expert initialement.

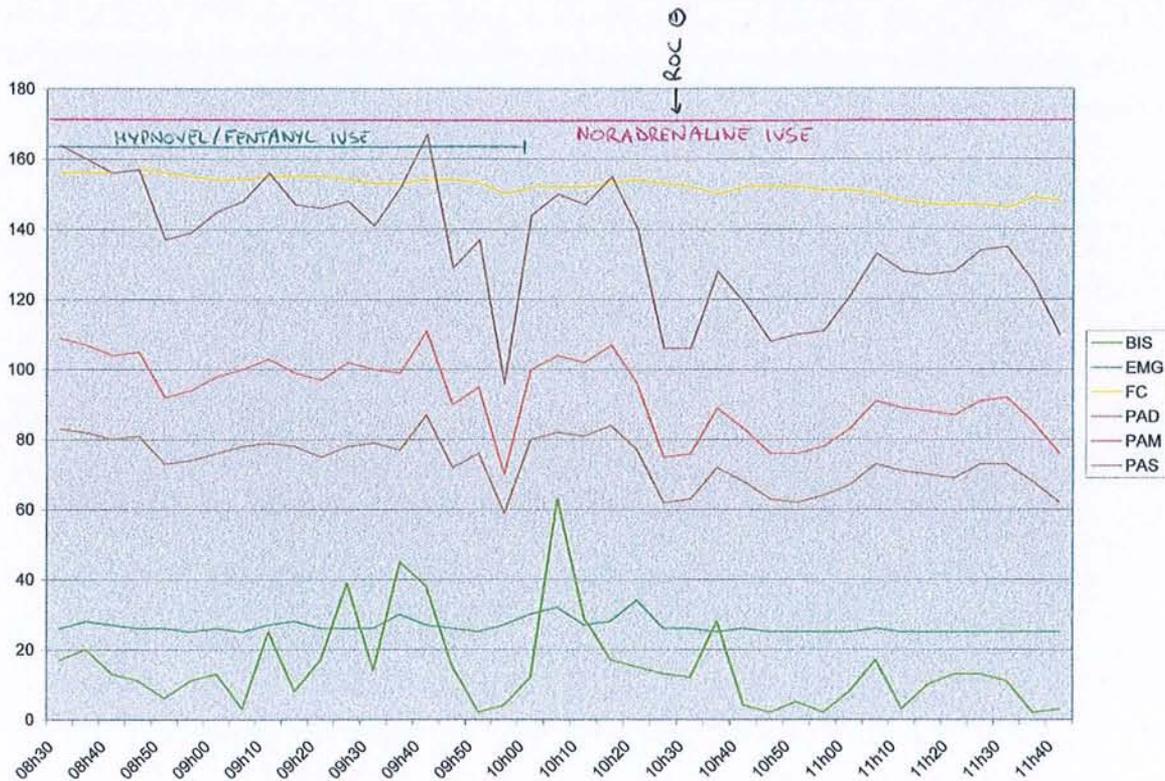


Figure 6 : patient n°37

Cet expert revenait sur sa décision au terme de la discussion. Les autres experts rappelaient qu'il n'existait à aucun moment le critère de PAD nécessaire au diagnostic dans la définition préalable. Ce patient appartenait donc au groupe « absence d'orage ».

Seuls deux experts avaient diagnostiqué l'existence d'un orage adrénérquique pour le patient 31 (figure 7).

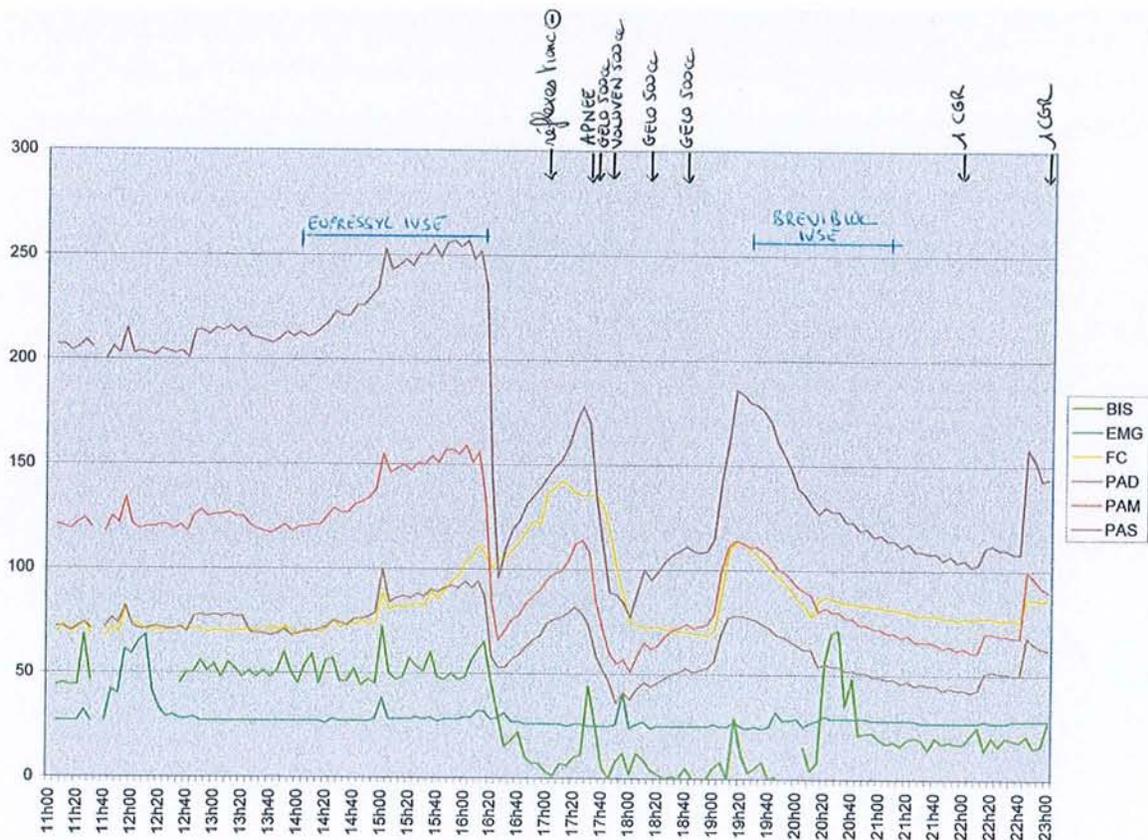


Figure 7 : patient n°31

L'expert qui avait opté initialement pour l'absence d'orage avait pour argument principaux la survenue trop tardive de la tachycardie et l'absence de tachycardie supérieure à 140 bpm concomitante de l'hypertension artérielle diastolique. Les deux autres experts quant à eux pensaient qu'il existait effectivement un orage adrénérquique mais qu'il était en partie masqué par l'administration en continu d'urapidil. La conclusion était en faveur de l'existence d'un orage adrénérquique.

Un seul expert portait le diagnostic d'orage adrénérgique chez le patient 13 (figure 8).

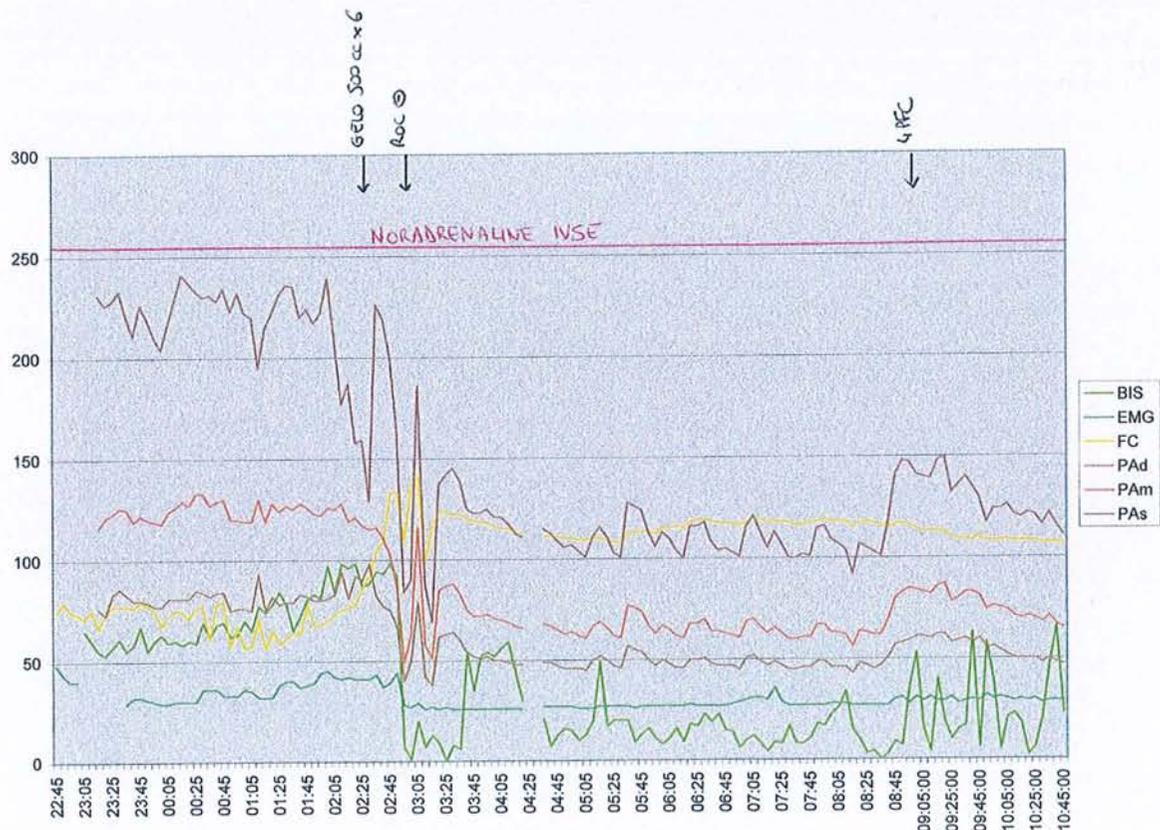


Figure 8 : patient n°13

Les experts discutaient le rôle de l'administration du produit de remplissage vasculaire en quantité importante (3 litres de gélatines) sur une période courte dans les variations hémodynamiques. Ils mettaient en avant le fait que les critères de la définition n'étaient pas présents de façon simultanée. Leur attention se portait sur la bradycardie initiale inférieure à 90 bpm malgré l'administration intraveineuse continue de noradrénaline. Ils concluaient à l'absence d'orage adrénérgique. Les variations hémodynamiques étaient attribuées à un phénomène de Cushing suivi de la mort encéphalique.

Seuls deux experts étaient en faveur de l'existence d'un orage adrénergique pour le patient 40 à la première lecture (figure 9).

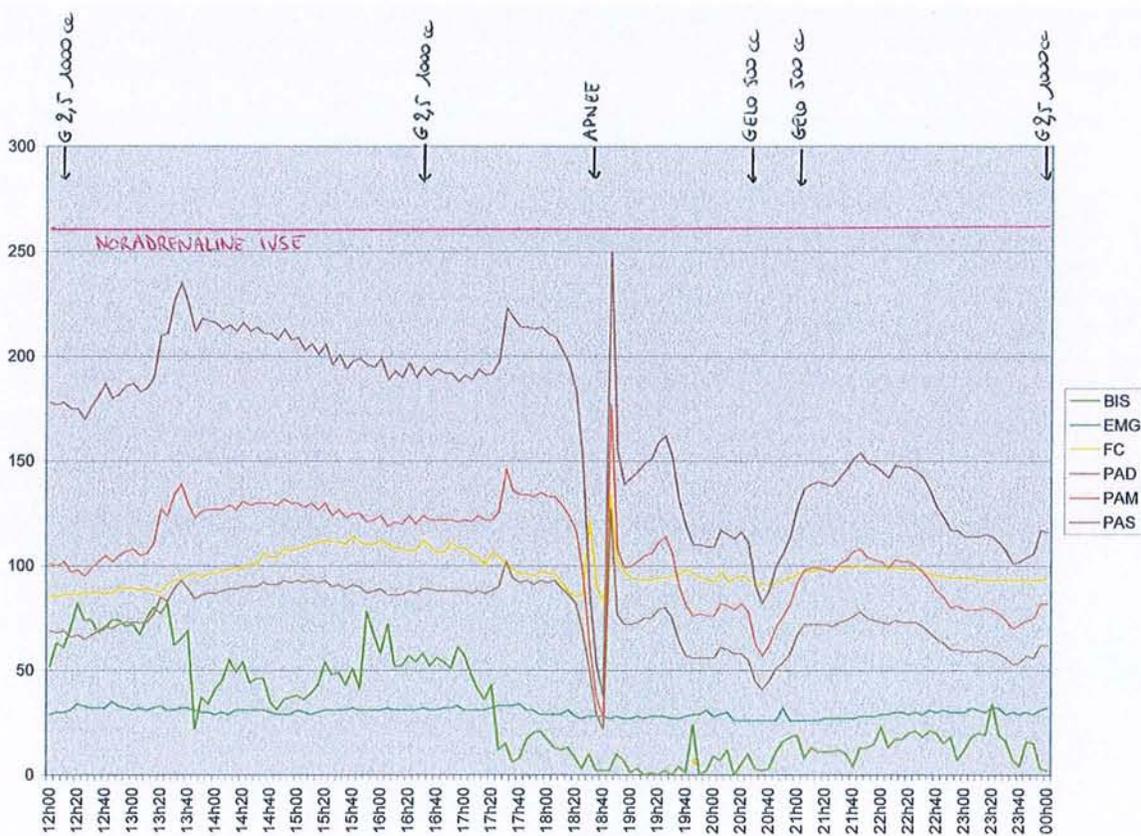


Figure 9 : patient n°40

L'expert qui n'était pas en accord avec ce diagnostic attribuait les variations hémodynamiques à la mauvaise tolérance du test d'apnée en raison de la quasi simultanéité de ces deux évènements et de la brièveté des variations hémodynamiques observées. Au final, la discussion aboutissait à la conclusion de l'existence d'un orage chez ce patient.

Enfin, pour le dernier patient (figure 10), un seul expert était favorable initialement à l'existence d'un orage adrénérquique.

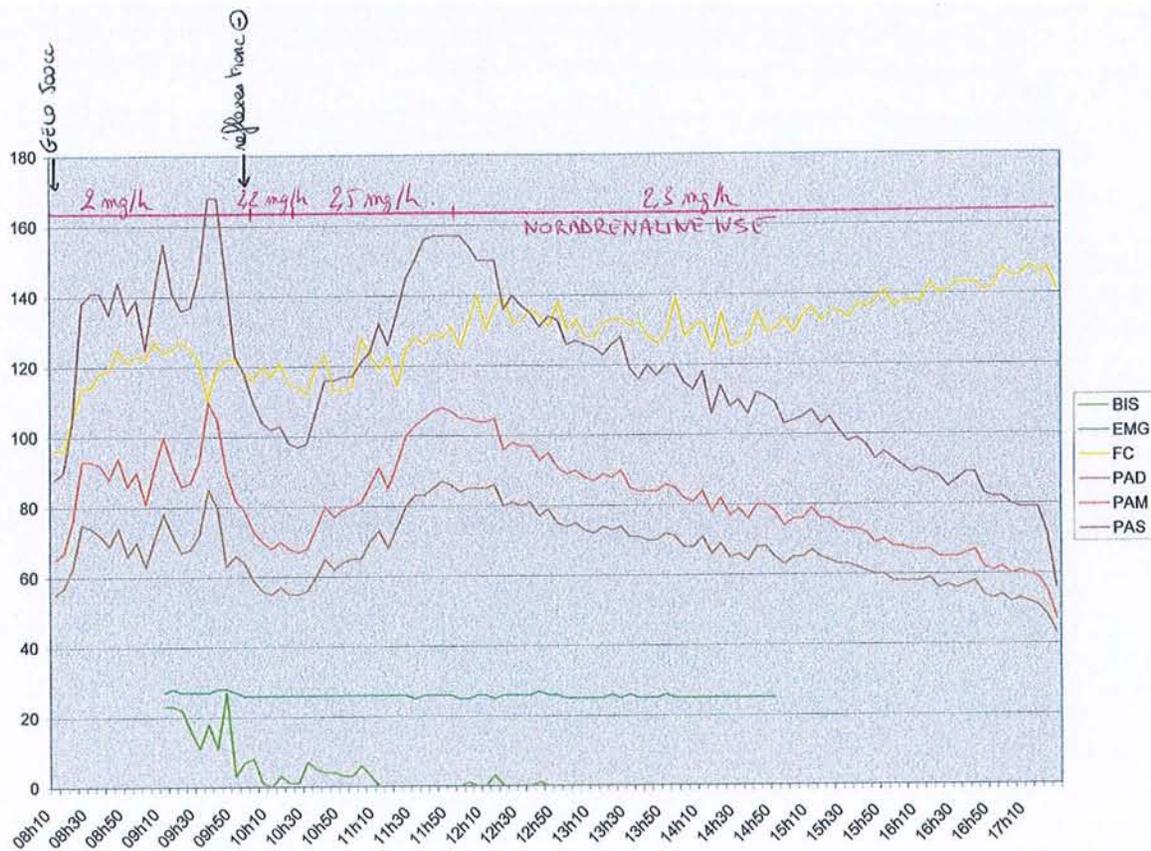


Figure 10 : patient n°32

En l'absence des critères requis par la définition, la conclusion du consensus était l'absence d'orage adrénérquique.

Au terme de cette analyse collective, 17 patients étaient donc classés dans la catégorie « orage » (41,5%) et les 24 autres dans le groupe « absence d'orage » (58,5%).

b. Orages adrénérquiques selon les experts ignorant la définition

Les résultats d'interprétation des courbes de chaque patient par chaque expert sont résumés dans le tableau 4.

numéro patient	expert 4	expert 5	expert 6	référentiel
1	OA	OA	NOA	OA
2	OA	NOA	NOA	OA
3	OA	OA	NOA	OA
4	OA	NOA	OA	NOA
5	OA	OA	OA	OA
6	OA	OA	NOA	OA
7	NOA	NOA	NOA	NOA
8	OA	OA	OA	OA
9	OA	OA	OA	OA
10	NOA	NOA	NOA	NOA
11	OA	NOA	OA	NOA
12	NOA	NOA	NOA	NOA
13	OA	OA	NOA	NOA
14	OA	NOA	OA	NOA
15	NOA	NOA	NOA	NOA
16	OA	OA	OA	OA
17	NOA	NOA	NOA	NOA
18	OA	NOA	OA	OA
19	OA	OA	OA	OA
20	OA	NOA	OA	OA
21	OA	NOA	OA	NOA
22	OA	NOA	NOA	NOA
23	OA	OA	OA	OA
24	NOA	NOA	OA	NOA
25	OA	NOA	OA	OA
26	OA	NOA	NOA	NOA
27	NOA	NOA	NOA	NOA
28	NOA	OA	NOA	NOA
29	OA	NOA	OA	OA
30	NOA	NOA	NOA	NOA
31	OA	OA	OA	OA
32	NOA	NOA	NOA	NOA
33	OA	NOA	OA	OA
34	NOA	NOA	NOA	NOA
35	NOA	NOA	NOA	NOA
36	NOA	NOA	NOA	NOA
37	NOA	NOA	NOA	NOA
38	NOA	OA	NOA	NOA
39	OA	OA	OA	NOA
40	NOA	OA	OA	OA
41	OA	OA	NOA	NOA

Tableau 4 : interprétation des experts ignorant la définition pour chaque patient.

(OA = orage adrénergique ; NOA = absence d'orage adrénergique)

Le premier expert diagnostiquait 25 orages adrénergiques, le deuxième expert en diagnostiquait 16 et le troisième 19.

c. Propriétés de la définition de l'orage adrénérgique.

La concordance globale entre tous les experts était calculée à 0,50 selon le coefficient Kappa, avec un intervalle de confiance de [0,44 à 0,56]. Ceci traduisait une concordance moyenne selon les grilles d'interprétation.

La concordance entre les experts connaissant la définition était bonne à excellente (Kappa 0,80 [0,70-0,90]). La reproductibilité interne testée dans ce groupe d'experts était excellente (Kappa 0,95 [0,85-1,00]).

La concordance entre les experts ignorant la définition était négligeable à moyenne (Kappa 0,25 [0,07-0,43]). La reproductibilité interne dans ce groupe d'experts était moyenne à excellente (Kappa 0,73 [0,52-0,94]).

L'interprétation de chaque expert était ensuite comparée avec le référentiel défini par le consensus d'experts connaissant la définition.

La concordance de l'expert 1 avec le référentiel était bonne à excellente (0,85 [0,69-1,00]), celle de l'expert 2 bonne à excellente (0,80 [0,61-0,98]), celle de l'expert 3 bonne à excellente (0,85 [0,69-1,00]). Pour le deuxième groupe d'experts, la concordance de l'expert 4 avec le référentiel était faible à bonne (0,53 [0,29-0,76]), celle de l'expert 5 de négligeable à bonne (0,44 [0,16-0,72]) et celle de l'expert 6 de faible à bonne (0,50 [0,24-0,77]).

Les propriétés de la définition obtenues en testant l'interprétation de chaque expert connaissant la définition préalable étaient les suivantes : sensibilité de 94,1 à 100%, spécificité de 87,5 à 91,6%, valeur prédictive positive de 84,2 à 88,9% et valeur prédictive négative de 95,5 à 100%.

Le tableau 5 représente les caractéristiques des tests concernant l'interprétation de chaque expert ignorant la définition par rapport au référentiel.

		N	IC95 %	
			Borne Inf	Borne Sup
<b>Se</b>				
expert 4	94,12	17	94,01	94,23
expert 5	64,71	17	64,48	64,94
expert 6	76,47	17	76,27	76,67
<b>Sp</b>				
expert 4	62,50	24	62,31	62,69
expert 5	79,17	24	79,01	79,33
expert 6	75,00	24	74,83	75,17
<b>VPP</b>				
expert 4	64,00	25	63,81	64,19
expert 5	68,75	16	68,52	68,98
expert 6	68,42	19	68,21	68,63
<b>VPN</b>				
expert 4	93,75	16	93,63	93,87
expert 5	76,00	25	75,83	76,17
expert 6	81,82	22	81,66	81,98

Tableau 5 : caractéristiques des tests.

(Se=sensibilité ; Sp=spécificité ; VPP=valeur prédictive positive ; VPN=valeur prédictive négative ; IC=intervalle de confiance)

### 3. Analyse par groupe : orage/non orage

#### a. Comparaison des caractéristiques des patients selon l'existence ou non d'un orage adrénérgique

Le tableau 6 représente les caractéristiques des patients en fonction de leur appartenance au groupe « absence d'orage » ou au groupe « orage ».

	Absence orage N=24 (58.5%)			Orage N=17 (41.5%)			p**
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
<b>Age (ans)</b>	24	57,9	16,4	17	43,3	16,5	0,0114
<b>Sexe</b>							0,0565
Hommes	16	66,7		16	94,1		
Femmes	8	33,3		1	5,9		
<b>Pathologie</b>							0,4506
TC grave	11	45,8		11	64,7		
AVC hémorragique	9	37,5		4	23,5		
HSA	3	12,5		1	5,9		
Encéphalopathie post-anox	0			1	5,9		
AVC ischémique	1	4,2		0	0,0		
<b>Délai entrée/ME (jours)</b>	24	3,1	5,5	17	2,2	3,7	0,8474
<b>Polyurie</b>	10	41,7		10	58,8		0,3499
<b>Sédation</b>	6	25,0		4	23,5		1

\* écart-type

\*\* Test exact de Fisher pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Tableau 6 : caractéristiques des patients selon l'existence ou non d'un orage adrénérgique.

(TC=traumatisme crânien ; AVC=accident vasculaire cérébral ; HSA=hémorragie sous-arachnoïdienne)

Les patients qui présentaient un orage adrénérgique au moment de leur passage en mort cérébrale étaient significativement plus jeunes que ceux qui n'en faisaient pas.

Il y avait plus d'hommes dans le groupe « orage adrénérgique » (94,1%) que dans l'autre groupe (66,7%), sans pour autant que ces chiffres atteignent le seuil de la significativité (p=0,056).

b. Comparaison de l'évolution de la fréquence cardiaque (FC) dans les deux groupes

La figure 11 représente l'évolution de la FC moyenne en fonction du temps selon que les patients présentaient ou non un orage adrénérgique.

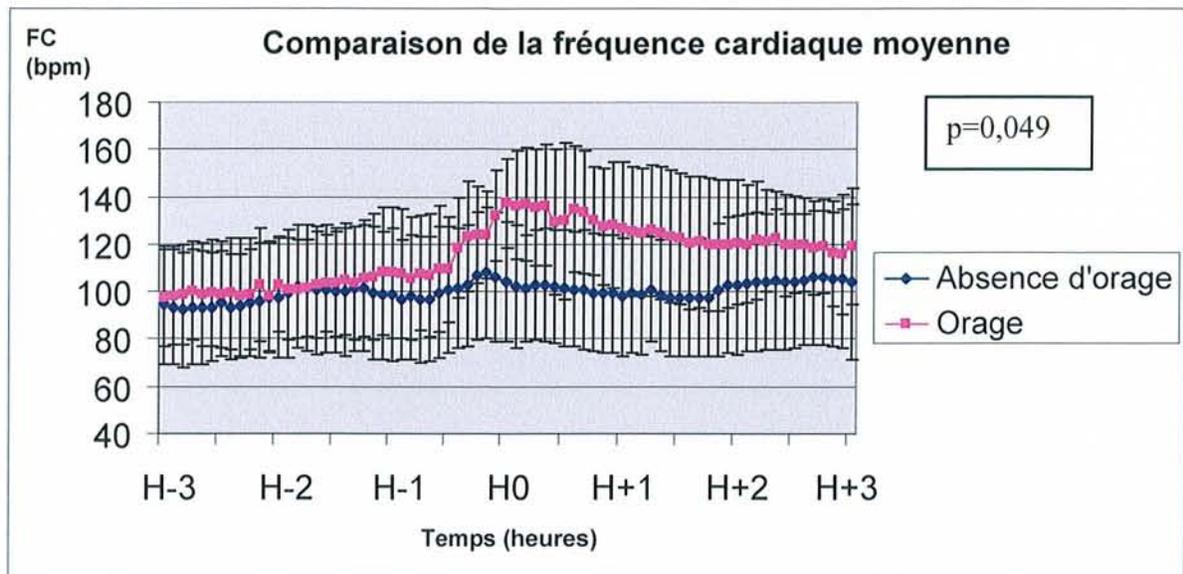


Figure 11 : évolution de la moyenne des FC à chaque intervalle de temps pour les deux groupes.  
(H0 = temps de survenue de la ME clinique)

Le pic de tachycardie était contemporain de la ME dans les deux groupes (dans les 10 minutes entourant la ME). Toutefois, il s'élevait à 137 bpm dans le groupe « orage » alors qu'il n'atteignait que 108 bpm dans l'autre groupe. Les modifications de FC dans le groupe « absence d'orage » étaient peu marquées durant les 6 heures entourant la ME et l'évolution apparaissait assez linéaire. Dans le groupe « orage », l'évolution de la FC suivait trois phases principales : une phase de plateau jusqu'à l'heure précédant la ME, une ascension brutale de la FC dans les minutes qui entouraient la ME puis une phase de décroissance très lente après la ME.

L'évolution de la FC était significativement différente dans les deux groupes de manière globale ( $p=0,049$ ).

L'analyse pour chaque intervalle de temps de 5 minutes permettait de mettre en évidence des valeurs de FC significativement plus élevées dans le groupe « orage » 20 minutes avant la ME puis pendant 1h50 après la ME.

Les variations de la FC dans les minutes précédant la ME étaient étudiées dans chacun des deux groupes. Ces variations étaient mesurées entre la FC maximale pour chaque patient et la FC existant chez le même patient 30 minutes et 15 minutes avant celle-ci. Les figures 12 à 15 représentent ces variations appelées delta FC.

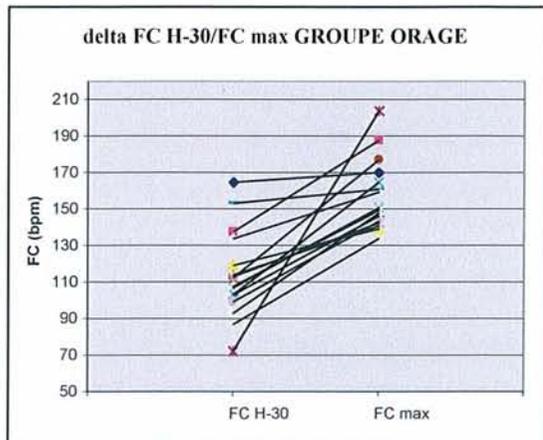


Figure 12 : delta de FC sur les 30 minutes précédant la ME dans le groupe « orage » (n = 16)

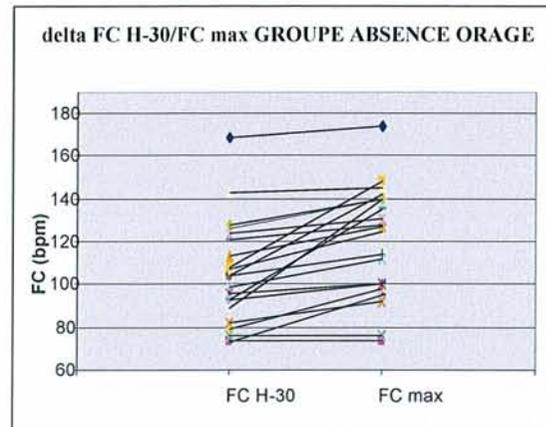


Figure 13 : delta de FC sur les 30 minutes précédant la ME dans le groupe « absence d'orage » (n = 22)

Les variations de FC durant les 30 minutes qui précédaient la ME étaient significativement différentes entre les deux groupes ( $p=0,0003$ ). Le delta moyen de FC sur ces 30 minutes était de 43,6 bpm (+/- 29,4) pour le groupe « orage » (soit une augmentation d'environ 150%) et 15,3 bpm (+/- 14,7) pour le groupe « absence d'orage ».

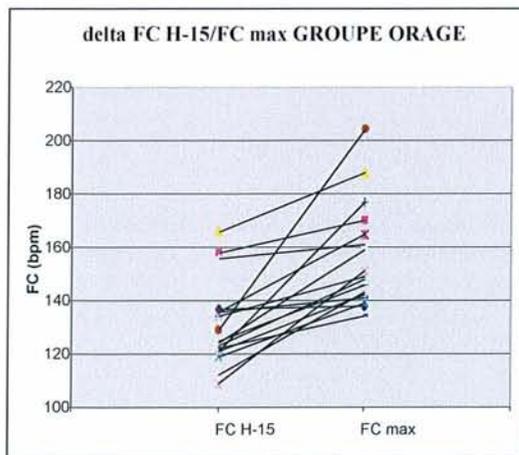


Figure 14 : delta de FC sur les 15 minutes précédant la ME dans le groupe orage (n = 17)

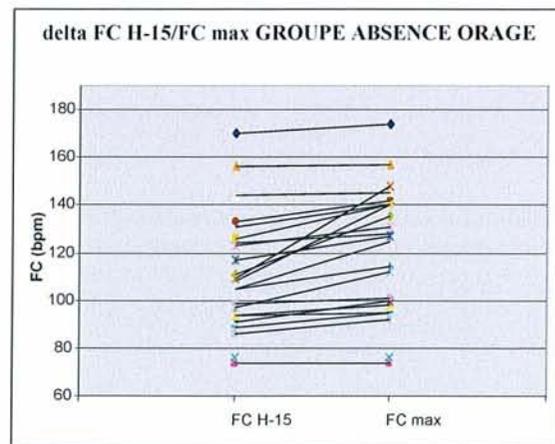


Figure 15 : delta de FC sur les 15 minutes précédant la ME dans le groupe absence d'orage (n = 24).

Les variations de FC durant les 15 minutes précédant la survenue de la ME étaient significativement différentes entre les deux groupes (0,0015). Le delta moyen de FC durant cette période était de 25,1 bpm (+/- 19,0) dans le groupe « orage » (soit une augmentation d'environ 150%) et 9,6 bpm (+/- 10,1) dans le groupe « absence d'orage ».

c. Comparaison de l'évolution de la pression artérielle dans les deux groupes

- Pression artérielle systolique (PAS)

La figure 16 représente l'évolution de la PAS moyenne en fonction du temps selon que les patients appartenaient au groupe « orage » ou « absence d'orage ».

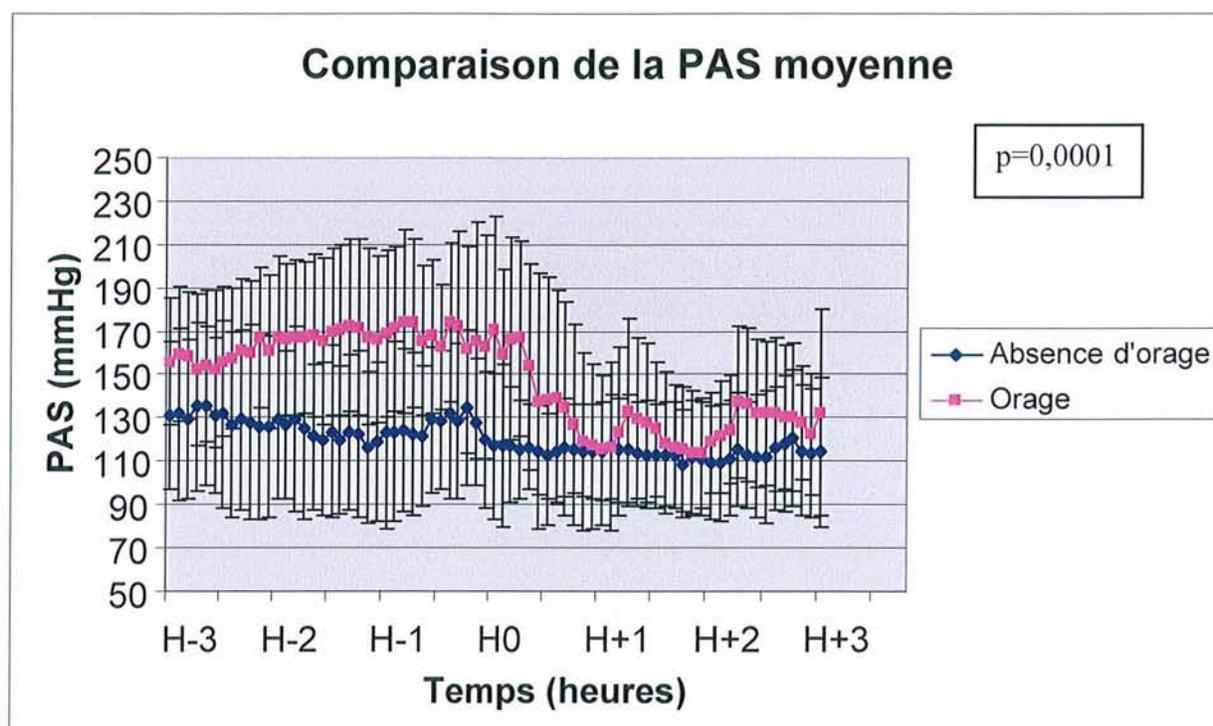


Figure 16 : évolution de la moyenne des PAS à chaque intervalle de temps pour les deux groupes.

L'acmé de PAS moyenne dans les deux groupes se situait dans les 20 minutes qui précédaient la ME. Il était de 134,5 mmHg dans le groupe « absence d'orage » contre 174,5 mmHg dans le groupe « orage » ( $p < 0,05$ ).

Il existait peu de variations de la PAS dans le groupe « absence d'orage », avec toutefois des valeurs maximales quelques minutes avant la ME, suivies d'une diminution modérée aboutissant à un plateau.

L'évolution de la PAS dans le groupe « orage » montrait des variations plus marquées. Il existait une ascension lente de la PAS jusqu'à la ME. La PAS s'effondrait ensuite brutalement dans l'heure qui suivait la ME et se maintenait ensuite en plateau à des valeurs plus basses que celles existant avant la ME.

L'évolution de la moyenne des PAS était significativement différente dans les deux groupes de manière globale ( $p=0,0001$ ).

L'analyse pour chaque intervalle de temps de 5 minutes permettait de mettre en évidence des valeurs de PAS significativement plus élevées dans le groupe « orage » durant la période précédant la ME et jusqu'à 15 minutes après celle-ci.

- Pression artérielle diastolique (PAD)

La figure 17 représente l'évolution de la PAD moyenne en fonction du temps dans chaque groupe.

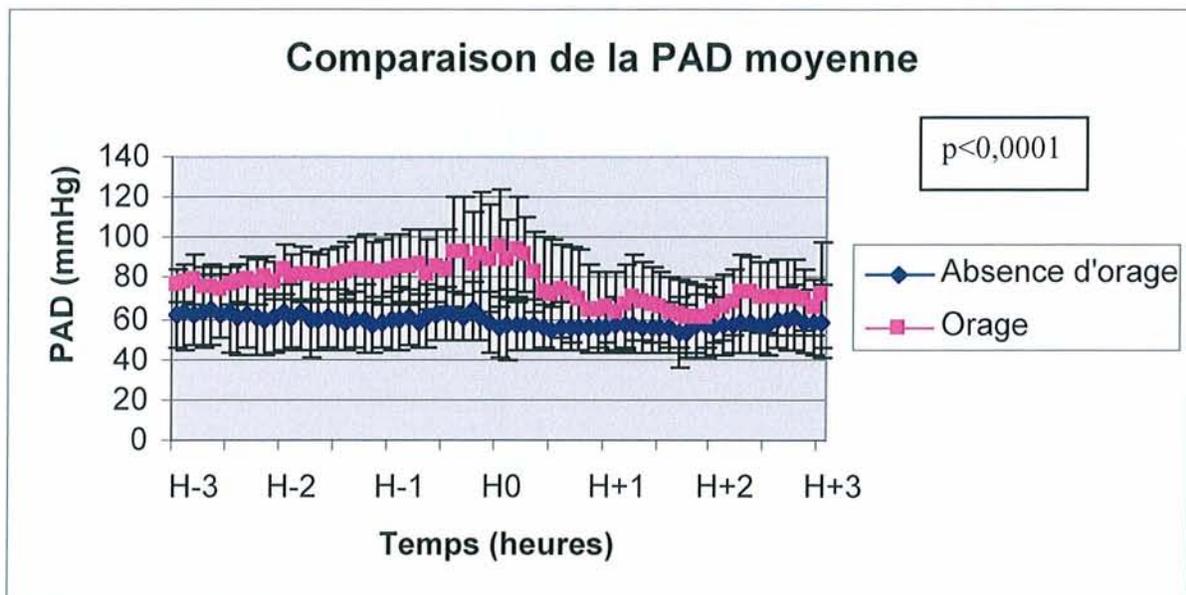


Figure 17 : évolution de la PAS moyenne pour chaque intervalle de temps dans chaque groupe.

Le pic de PAD dans le groupe « orage » se situait au moment de la ME, avec une valeur moyenne maximale de 95 mmHg. Dans le groupe « absence d'orage », il n'existait pas d'augmentation de la PAD à ce même instant.

Dans le groupe « absence d'orage », il existait une relative stabilité de la PAD durant toute la durée de l'analyse.

Dans le groupe « orage », il existait une ascension lente de la PAD jusqu'à la ME, puis une chute brutale dans l'heure qui suivait. Une phase de plateau s'installait dans les heures suivantes, avec des valeurs plus basse que celles mesurées avant la ME.

La PAD était significativement différente dans les deux groupes de manière globale ( $p < 0,0001$ ).

L'analyse pour chaque intervalle de temps permettait de mettre en évidence des valeurs de PAD significativement plus élevées dans le groupe « orage » durant toute la période précédant la ME et jusqu'à 25 minutes après celle-ci.

- Pression artérielle moyenne (PAM)

La figure 18 représente l'évolution de la PAM moyenne en fonction du temps pour chaque groupe.

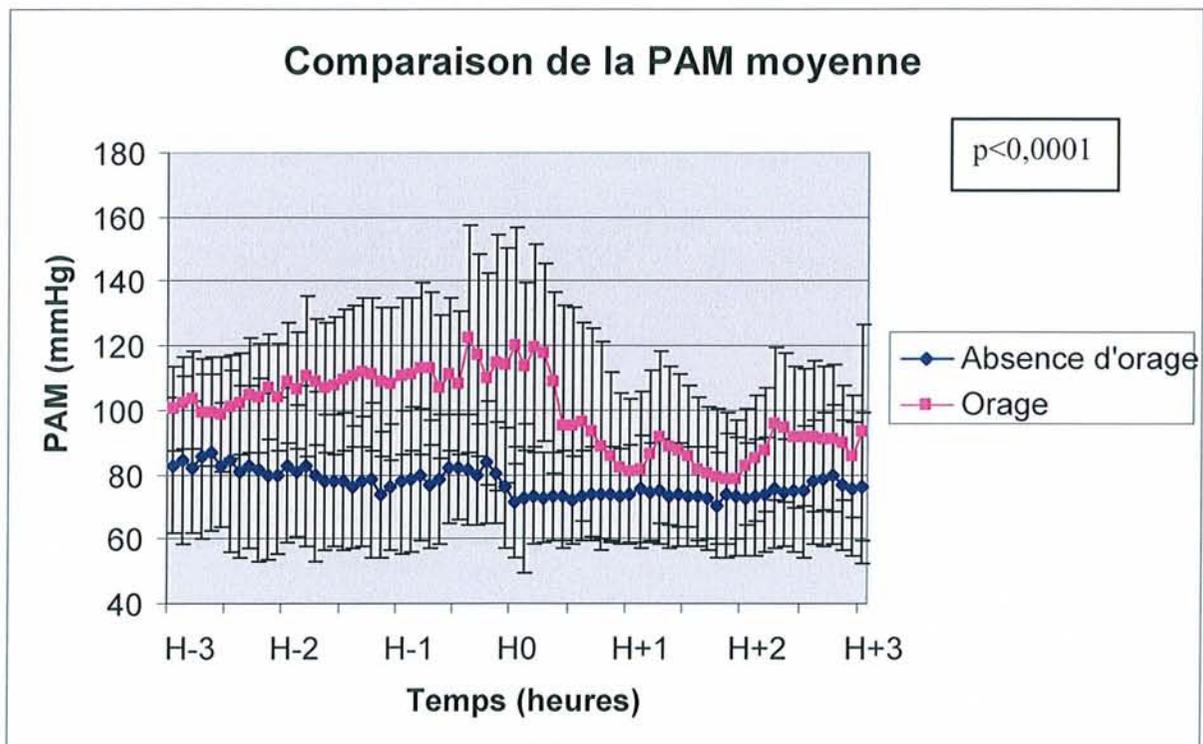


Figure 18 : évolution de la PAM moyenne pour chaque intervalle de temps et dans chaque groupe.

L'analyse des variations de la PAM était similaire à celle de la PAS et de la PAD : peu de variations dans le groupe « absence d'orage » et une évolution en trois phases pour le groupe « orage » (ascension lente jusqu'à la ME, chute brutale dans l'heure suivante, puis phase de plateau à des valeurs plus basses que les précédentes).

L'acmé de PAM du groupe « orage » se situait 20 minutes avant le diagnostic de ME avec une valeur de 122 mmHg.

Dans le groupe « absence d'orage », il n'existait pas de pic de PAM.

L'évolution de la PAM moyenne était significativement différente entre les deux groupes de manière globale ( $p < 0,0001$ ).

L'analyse pour chaque intervalle de temps permettait de mettre en évidence des valeurs de PAM significativement plus élevées dans le groupe « orage » durant toute la période précédant la ME et jusqu'à 25 minutes après celle-ci.

d. Comparaison de l'évolution de l'indice bispectral (BIS) dans les deux groupes

La figure 19 représente l'évolution du BIS moyen pour chaque groupe en fonction du temps.

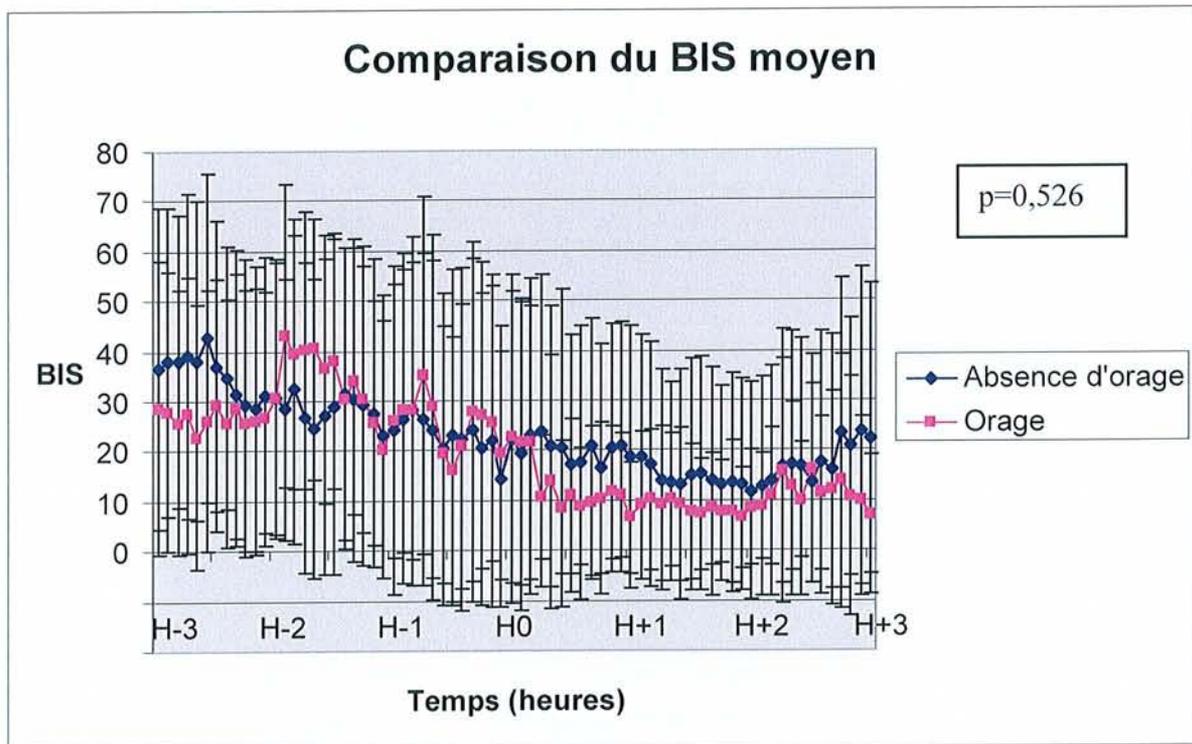


Figure 19 : évolution du BIS moyen pour chaque intervalle de temps et pour chaque groupe.

Trente sept patients bénéficiaient d'un monitoring du BIS pendant la durée de l'étude (15 des 17 patients du groupe « orage » et 22 des 24 patients du groupe « absence d'orage »). Il n'existait de différence significative du BIS entre les deux groupes sur toute la durée des 6 heures ( $p=0,526$ ).

Pour les deux groupes, les valeurs du BIS diminuaient progressivement sur la durée de l'analyse.

Les variations du BIS au moment du passage en ME étaient analysées pour chaque patient.

Douze patients avaient une annulation typique du BIS (7/15 dans le groupe « orage » et 5/22 dans le groupe « absence d'orage »), comme illustré sur la figure 20. Pour 4 patients du groupe « absence d'orage », le BIS diminuait progressivement jusqu'à son annulation définitive. Pour tous les autres patients bénéficiant de ce type de surveillance (sauf un dans le groupe « absence d'orage » chez qui le BIS ne s'annulait jamais), il existait des fluctuations du BIS pendant toute la durée de l'enregistrement. Chez 7 patients, ces fluctuations étaient contemporaines de variations de l'EMG.

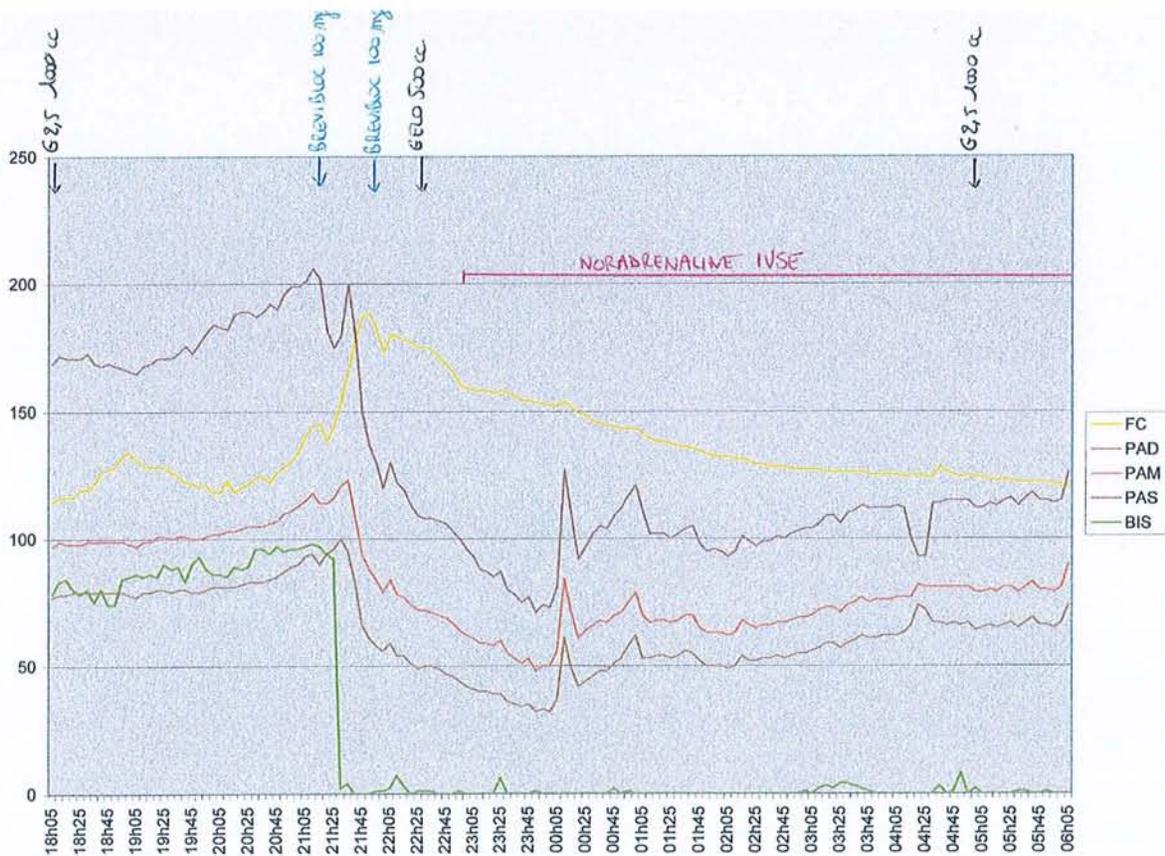


Figure 20 : exemple d'annulation typique du BIS.

Le moment de l'annulation était étudié. Dans le groupe « orage », les annulations typiques du BIS avaient lieu 1h et 25 minutes avant l'orage adrénérgique pour 2 patients, au moment de l'orage pour trois autres et 3h30 après l'orage pour le dernier patient (figure 21). Par rapport au diagnostic clinique de ME, l'annulation du BIS avait lieu entre 2 heures avant et le moment

du diagnostic. Dans l'autre groupe de patients, cette annulation typique avait lieu entre 3 heures avant et le moment du diagnostic clinique de ME.

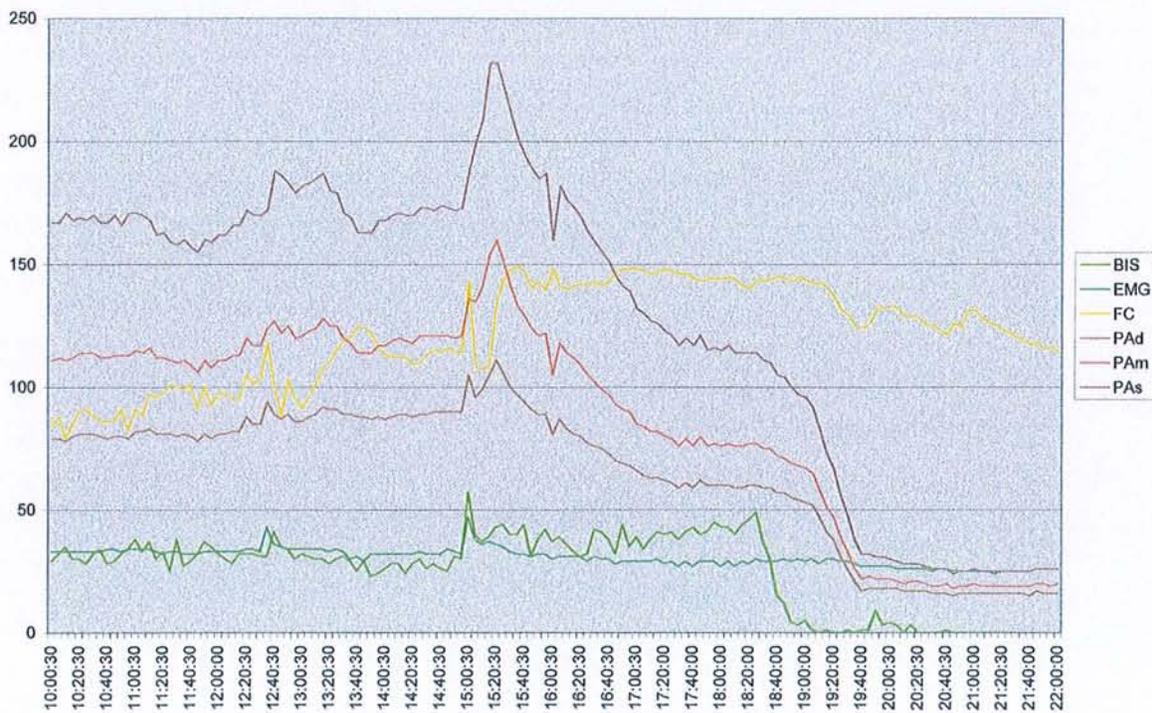


Figure 21 : annulation du BIS après l'orage adrénérique.

e. Comparaison de l'évolution de la PIC dans les deux groupes

Neuf patients bénéficiaient d'un monitoring de la PIC durant cette étude, soit 22%. Parmi eux, 5 patients appartenait au groupe « orage », soit 29,4% de la population de ce groupe, et 4 patients au groupe « absence d'orage », soit 16,7% de ce groupe.

La figure 22 représente l'évolution de la PIC moyenne en fonction du temps pour chaque groupe.

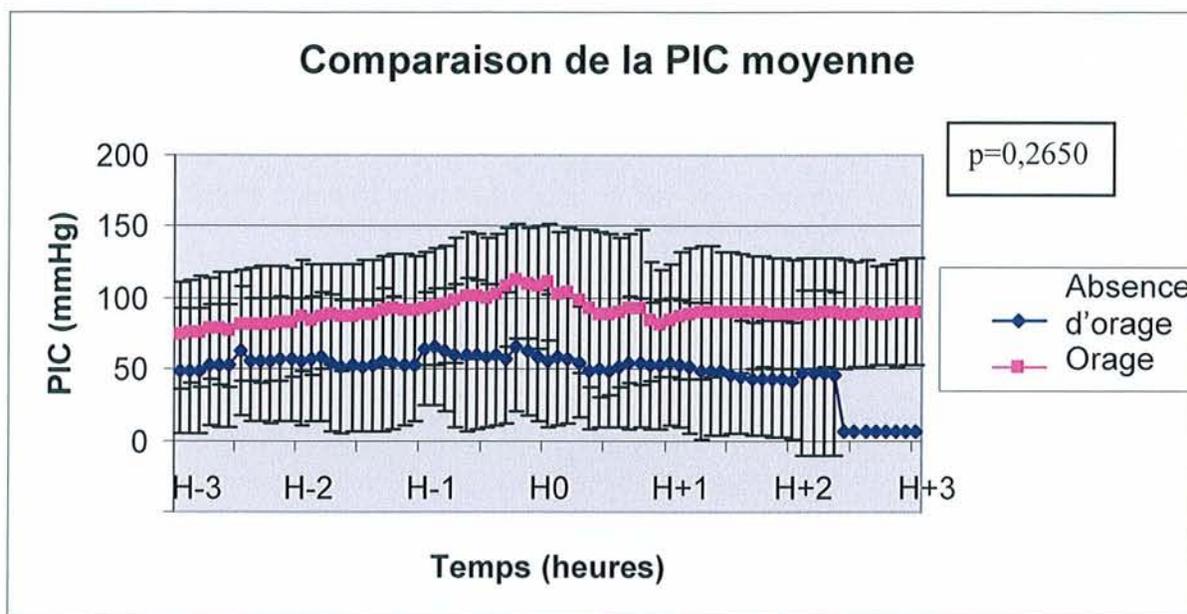


Figure 22 : évolution de la PIC moyenne pour chaque intervalle de temps et pour chaque groupe.

L'évolution de la PIC dans le groupe « absence d'orage » était relativement stable et linéaire.

Dans le groupe « orage », la PIC augmentait lentement jusqu'à atteindre son maximum quelques minutes avant la ME. La PIC diminuait un peu dans l'heure suivant la ME pour aboutir à un plateau.

Il n'existait pas de différence significative de la PIC entre les deux groupes ( $p=0,2650$ ).

f. Comparaison de l'évolution de la pression de perfusion cérébrale (PPC) entre les deux groupes

La PPC étant une valeur mesurée à partir de la PAM et de la PIC, l'étude de cette valeur était réalisée sur le même nombre de patients que dans l'analyse de la PIC.

La figure 23 représente l'évolution de la PPC moyenne en fonction du temps dans chaque groupe de patients.

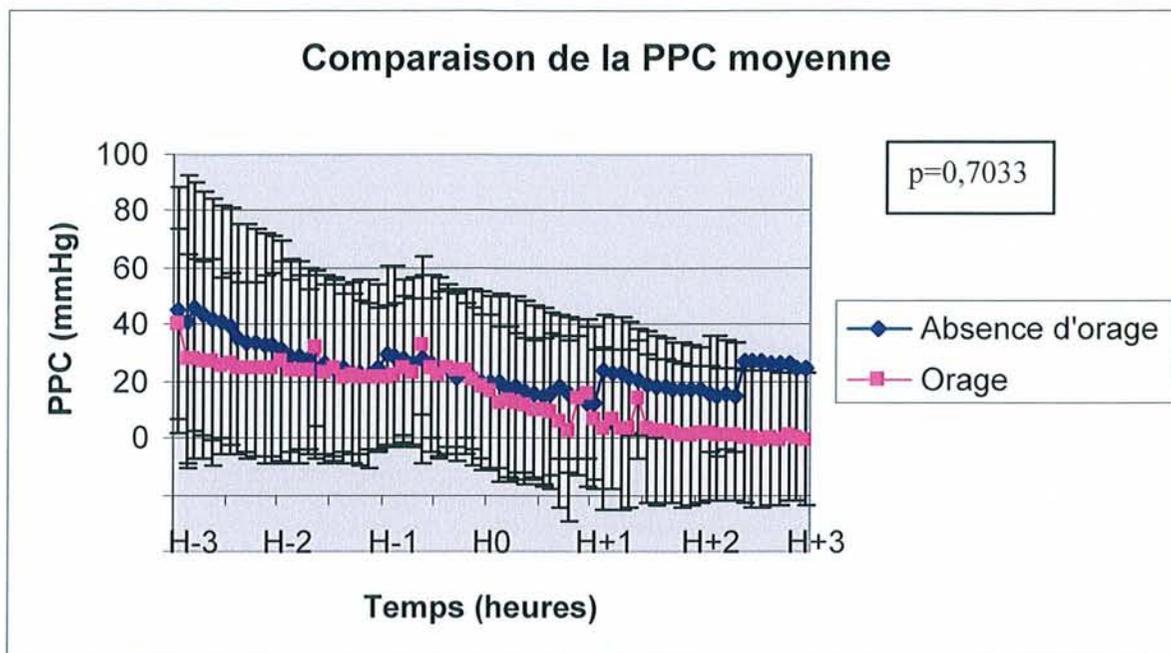


Figure 23 : évolution de la PPC moyenne pour chaque intervalle de temps et pour chaque groupe.

L'évolution de la PPC dans les deux groupes n'était pas significativement différente ( $p=0,7033$ ).

g. Etude du remplissage vasculaire et de la transfusion

Vingt deux des 24 patients du groupe « absence d'orage » bénéficiaient d'un remplissage vasculaire versus 16/17 patients dans le groupe « orage ».

Onze des 17 patients du groupe « orage » recevaient un remplissage vasculaire avant la survenue de l'orage adrénérgique, et 15 d'entre eux en recevaient après.

La figure 24 représente la proportion de patients ayant reçu un remplissage vasculaire et la figure 25 la quantité moyenne de liquide perfusé dans chaque groupe et par tranche horaire sur un période allant de 3 heures avant à 3 heures après la ME.

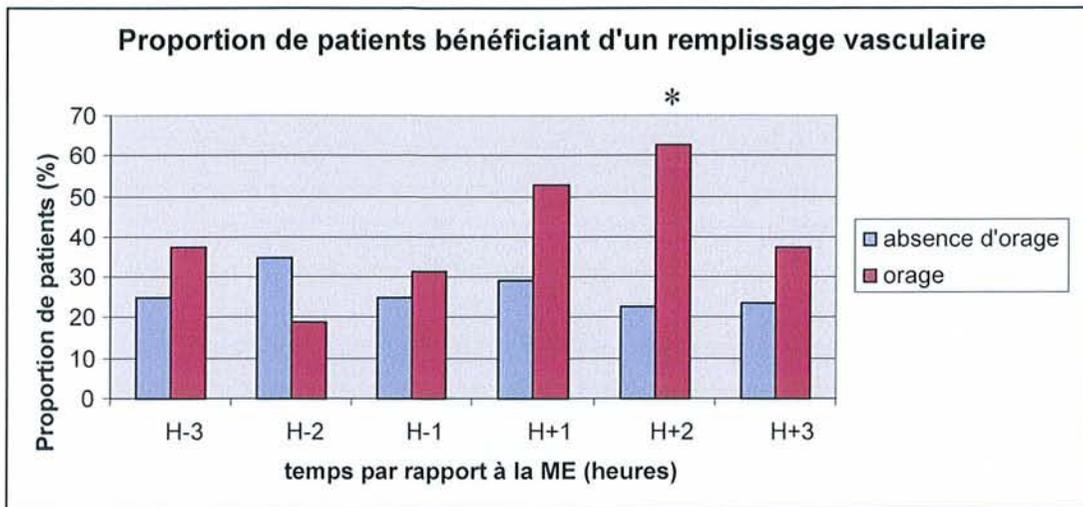


Figure 24 : proportion de patients bénéficiant d'un remplissage vasculaire en fonction du temps dans chaque groupe. (\* $p < 0,05$ )

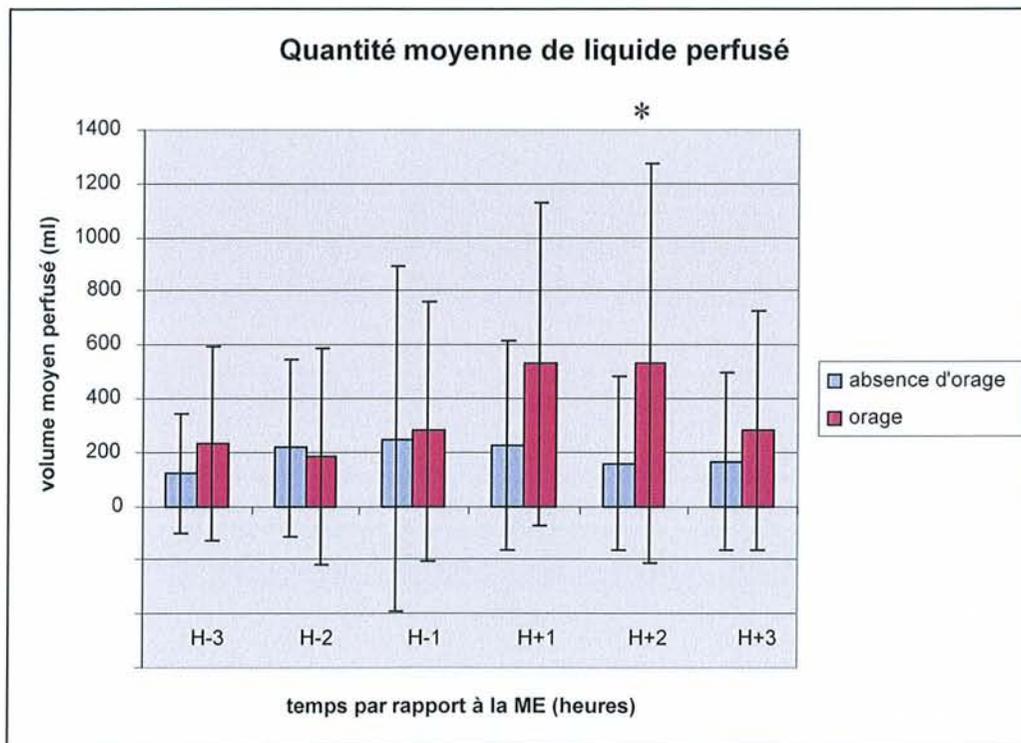


Figure 25 : volume moyen de liquide perfusé en fonction du temps dans chaque groupe. (\* $p < 0,05$ )

Dans le groupe « absence d'orage », la proportion de patients recevant un remplissage vasculaire était relativement stable au cours du temps. Dans le groupe « orage », un plus grand nombre de patients bénéficiaient d'un remplissage vasculaire dans les 2 heures qui suivaient la ME. La seule différence significative était notée durant la deuxième heure suivant

la ME où 22,7% des patients du groupe « absence d'orage » bénéficiaient d'un remplissage vasculaire contre 62,5% dans l'autre groupe ( $p=0,0201$ ). La quantité de liquide perfusé était également significativement plus élevée dans le groupe « orage » durant cette période (531 ml +/- 741 versus 159 ml +/- 323,  $p=0,0201$ ).

Huit des 24 patients du groupe « absence d'orage » et 7 des 17 patients du groupe « orage » bénéficiaient d'une transfusion de produits sanguins labiles. La différence n'était pas significative ( $p=0,60$ ).

#### h. Etude de l'administration d'amines

Dix-neuf des 24 patients du groupe « absence d'orage » et 14 des 17 patients du groupe « orage » bénéficiaient de l'administration d'amines durant la période étudiée (absence de différence significative). Durant la période précédant la ME, 66,7% des patients du groupe « absence d'orage » versus 35,3% des patients du second groupe étaient traités par amines ( $p=0,0624$ ). Durant la période suivant la ME, 75,0% des patients du groupe « absence d'orage » versus 82,4% des patients du groupe « orage » en recevaient ( $p=0,7113$ ).

La figure 26 représente la proportion de patients traités par amines vasopressives dans chaque groupe en fonction du temps.

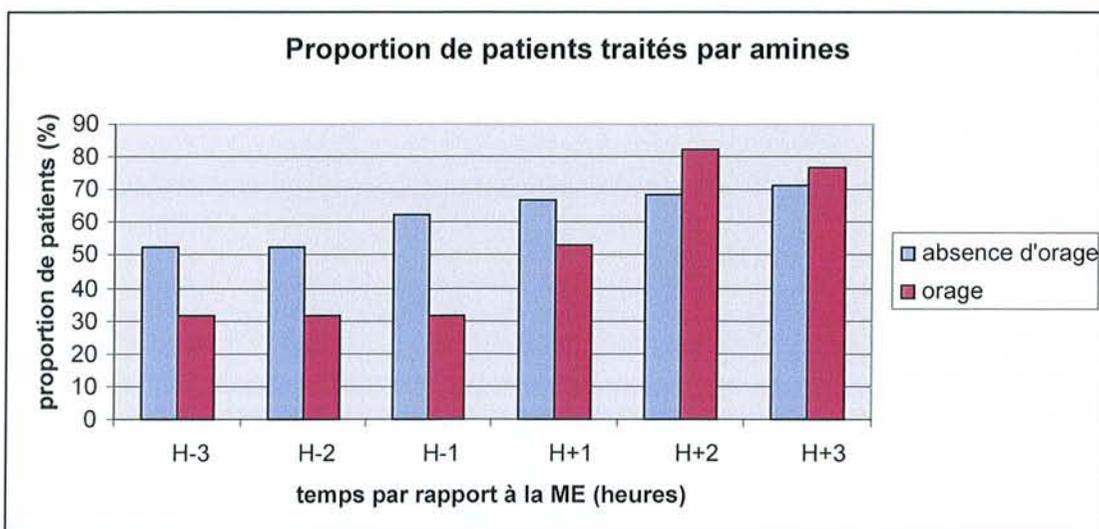


Figure 26 : proportion de patients traités par amines en fonction du temps dans chaque groupe.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'administration d'amines vasopressives dans les heures entourant la ME.

i. Etude de l'administration de traitement anti-hypertenseur

La figure 27 représente le nombre de patients recevant un traitement anti-hypertenseur dans chaque groupe en fonction du temps.

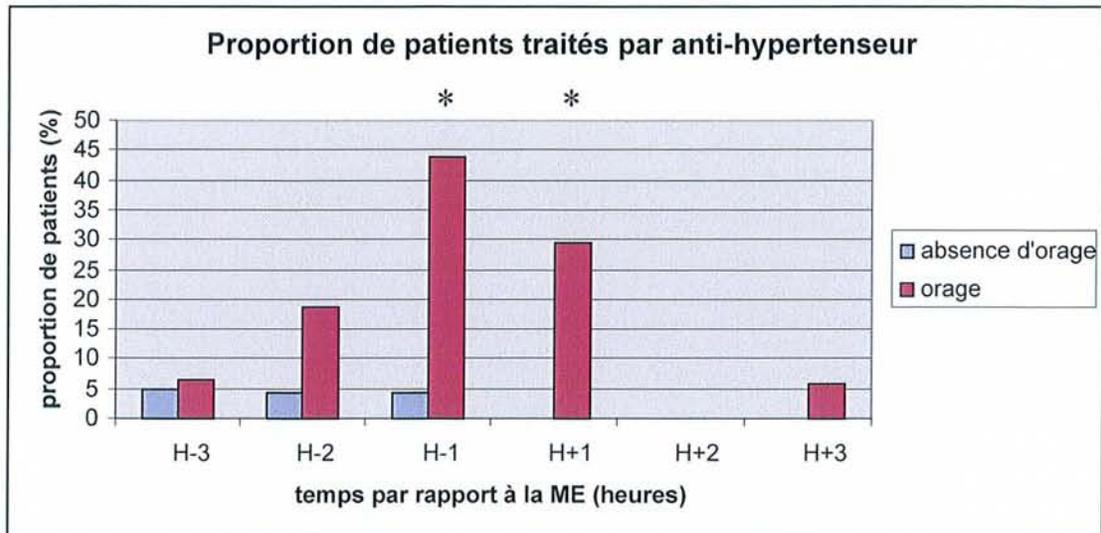


Figure 27 : proportion de patients sous traitement anti-HTA dans chaque groupe en fonction du temps.

(\* $p < 0,05$ )

L'administration de traitement anti-hypertenseur était plus importante dans le groupe « orage » durant l'heure précédant ( $p=0,0037$ ) et l'heure suivant ( $p=0,0083$ ) la ME.

j. Etude de la prévalence de la réalisation de PMO.

Un PMO était réalisé chez 9 patients, soit 52,9%, du groupe « orage » et chez 15 patients, soit 62,5%, du groupe « absence d'orage ».

#### 4. Analyse de l'orage adrénérgique.

##### a. Délai entre le début de l'orage adrénérgique et la ME

Pour les patients du groupe « orage », le délai entre le début de l'orage adrénérgique et le diagnostic clinique de ME était analysé. Le délai moyen était de 106 minutes (+/- 112), avec des extrêmes allant de 5 minutes à 5 heures. Ce délai ne pouvait pas être étudié chez le patient 20 pour lequel l'orage adrénérgique survenait dans le service de réanimation chirurgicale alors que la ME survenait au bloc opératoire. Le diagnostic de ME était porté à son retour dans le service mais le moment précis de survenue n'était pas connu.

##### b. Délai entre le début de l'orage adrénérgique et la confirmation paraclinique de la ME

Le délai moyen entre le début de l'orage adrénérgique et la confirmation paraclinique de la ME était de 497 minutes (+/- 317), soit 8 heures et 17 minutes, avec des extrêmes allant de 75 minutes à 16 heures et 10 minutes.

##### c. Facteurs associés à la survenue de l'orage adrénérgique

L'association entre des facteurs de risque présumés et la survenue d'un orage adrénérgique était testée. Le tableau 7 regroupe les résultats concernant ces facteurs de risque.

		Odds ratio	IC 95%	p *
Age inférieur à 50 ans	non	1		
	oui	12,83	2,68 ; 61,4	0,0006
Sexe masculin	non	1		
	oui	8	0,89 ; 71,5	0,056
Traumatisme crânien	non	1		
	oui	2,16	0,60 ; 7,75	0,23
Amines avant ME	non	1		
	oui	0,27	0,35 ; 0,99	0,04
Remplissage vasculaire avant ME	non	1		
	oui	0,65	0,14 ; 3,06	0,55
Polyurie	non	1		
	oui	2	0,56 ; 7,05	0,28

IC 95%: intervalle de confiance à 95% ; \* : test exact de Fisher

Tableau 7 : Facteurs de risque associés à la survenue d'un orage adrénergique. Analyse univariée.

## IV. DISCUSSION

L'objectif de cette étude était de proposer une définition de l'orage adrénurgique survenant au cours de la mort encéphalique en validant une définition suggérée par une étude pilote.

La reproductibilité d'analyse de profils hémodynamiques de patients évoluant vers la mort encéphalique était excellente entre les experts connaissant la définition préalable de l'orage adrénurgique. En revanche, la reproductibilité entre les experts ignorant cette définition était mauvaise.

Les propriétés de la définition rendaient possible son utilisation pour discriminer deux populations aux caractéristiques hémodynamiques différentes.

### **1. Justification du choix de la définition de l'orage adrénurgique.**

L'étude pilote a défini l'orage adrénurgique comme l'association d'une tachycardie supérieure à 140 bpm à une hypertension artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg, pendant plus de 5 minutes consécutives, non expliquée par les thérapeutiques, chez un patient évoluant vers la ME eu égard aux données des examens cliniques et paracliniques adaptés.

#### **a. Pourquoi définir l'orage adrénurgique**

Il n'existe à l'heure actuelle aucune définition précise de l'orage adrénurgique dans la littérature. Ce phénomène est reconnu par tous mais une analyse précise implique que tous les auteurs parlent de la même chose. De surcroît, nous avons vu le caractère délétère de cet orage adrénurgique sur le fonctionnement des greffons potentiels et sur les chances de succès des greffes après sa survenue. Il paraît donc important de pouvoir identifier de manière précise ce phénomène en établissant une définition afin de proposer par la suite des thérapeutiques adaptées. La validation de ces thérapeutiques passera nécessairement par la

réalisation d'essais thérapeutiques. Afin de pouvoir établir un critère de traitement d'une part et de pouvoir comparer les différentes études entre elles d'autre part, il faut pouvoir disposer d'une définition consensuelle.

#### b. Propriétés attendues de la définition

La définition de l'orage adrénurgique doit pouvoir être applicable facilement et en temps réel en raison de la cinétique d'évolution de cet évènement. Elle doit se baser sur des critères disponibles en permanence et dont l'interprétation est aisée pour des praticiens ayant plus ou moins d'expérience dans ce domaine.

Concernant les propriétés statistiques de cette définition, il faut privilégier la spécificité sur la sensibilité et la valeur prédictive positive sur la valeur prédictive négative. En effet, pour des raisons éthiques qui seront développées ultérieurement, il est important de ne pas diagnostiquer à tort un orage adrénurgique et ainsi d'administrer à tort des thérapeutiques à un patient ne présentant pas d'orage adrénurgique. Le fait de ne pas diagnostiquer quelques orages adrénurgiques peut compromettre la vitalité de quelques organes mais entraîne moins de conséquences potentielles pour le patient.

#### c. Les outils choisis et leurs qualités

Le choix de la FC et de la PA comme critères de définition de l'orage adrénurgique reposait sur plusieurs arguments.

- L'étude pilote a permis de déterminer que ces deux critères et plus précisément la FC et la PAD permettaient d'obtenir la meilleure spécificité (100%) associée à la meilleure sensibilité (87,5%) dans le groupe de patients étudiés. De plus, ces deux éléments étaient ceux dont les variations étaient les plus significatives lors du passage en ME.
- Tous les patients cérébro-lésés surveillés selon les recommandations des sociétés savantes [50] disposent d'un monitoring continu de la FC et de la PA invasive par cathéter artériel. En utilisant ces critères, la définition peut donc s'appliquer en permanence à l'intégralité des patients susceptibles d'évoluer vers la ME et de présenter un orage adrénurgique.
- La FC et la PAD sont disponibles en temps réel. En appliquant la définition proposée, les seuls éléments nécessaires à leur interprétation sont d'ordre thérapeutique. Le médecin en

charge du patient étant régulièrement le prescripteur, il connaît par conséquent les dernières thérapeutiques administrées. Dans le cas contraire, ces données sont facilement accessibles au chevet du patient sur les feuilles de prescription médicales ou celles de surveillance infirmière.

Ces éléments en font des outils pragmatiques, d'utilisation simple et peu coûteuse dans la pratique quotidienne. Le choix de la FC et de la PAD comme critères de définition de l'orage adrénergique n'impose pas la mise en place de moyens de surveillance supplémentaires à ceux présents chez tout patient cérébro-lésé.

La seule contrainte à la bonne application d'une définition utilisant ces critères est son apprentissage qui est simple et rapide.

Ces deux critères ont été utilisés dans la littérature pour décrire les variations hémodynamiques survenant dans les contextes de lésions sévères du système nerveux central et de mort cérébrale. Toutefois, aucune définition de l'orage adrénergique n'a été proposée. Les données disponibles rassemblent donc un ensemble de description de phénomènes hémodynamiques fréquemment observés.

Une entité a été régulièrement étudiée, et a été appelée selon les auteurs « orage sympathique paroxysmal », « hyperactivité sympathique paroxysmale », « dysautonomie » ou bien encore « instabilité sympathique paroxysmale ». Elle était décrite dans des contextes de lésions cérébrales très sévères sans pour autant que la ME en soit obligatoirement l'issue. Dès 1977, Jennett et coll. [51] soulignaient la difficulté d'établir des critères hémodynamiques de traumatisme crânien sévère étant donné l'extrême labilité des symptômes. Toutefois, ils établissaient que parmi les patients étudiés, 33% présentaient une tachypnée supérieure à 30 cycles par minutes, 25% une tachycardie supérieure à 120 bpm et 15% une HTA systolique supérieure à 160 mmHg. La notion de tachycardie supérieure à 120 bpm était trouvée dans un article de Baguley et coll. [52]. Il existait une différence significative de fréquence cardiaque selon que les patients présentaient une dysautonomie (FC aux environs de 120 bpm) ou non (FC inférieure à 100 bpm). Toutefois, les critères d'inclusion dans le groupe « dysautonomie » (5 critères parmi les suivants : tachycardie, tachypnée, hyperthermie, HTA, hypersudation, dystonie et anomalies posturales) faisaient que les patients étaient inclus s'ils étaient tachycardes. Cela limite donc la valeur de ce chiffre. Rabinstein proposait récemment [53] une définition de ce phénomène qui reposait sur la présence transitoire mais simultanée de 4 des 6 critères suivants : hyperthermie supérieure à 38,3°C, tachycardie supérieure à 120 bpm (ou supérieure à 100 bpm en cas de traitement par  $\beta$ -bloquant), HTA systolique supérieure à 160 mmHg ou pression pulsée supérieure à 80 mmHg, tachypnée supérieure à 30

cycles par minutes, hypersudation et posture en extension ou dystonie. Ces chiffres étaient issus de l'observation clinique de 93 patients hospitalisés en réanimation neurochirurgicale pour des lésions cérébrales sévères [54].

Parmi les modifications hémodynamiques survenant au cours de la ME, l'étude de la variabilité de la FC a été l'objet de plusieurs études. Le passage en ME était contemporain d'une diminution de la variabilité de la FC [55-61]. Cette diminution n'était présente ni chez les patients en coma grave (score de Glasgow inférieur à 7/15), ni chez les patients évoluant vers un état végétatif. Ceci s'expliquait par un arrêt de fonctionnement des centres cardiovasculaires centraux chez les patients en ME. Toutefois, si ce critère permettait d'objectiver la survenue de la ME, il ne permettait pas de reconnaître la survenue d'un orage adrénergique.

#### d. Les autres outils non choisis

La notion de vitesse d'augmentation de la FC, représentée par le  $dFC/dt$ , a été testée dans l'étude pilote comme critère de survenue d'un orage adrénergique. Ce critère n'était pas supérieur à la FC et la pression artérielle et semblait plus contraignant pour son application. Le  $dFC/dt$  a été testé sur la population de notre étude. Son analyse statistique a permis de mettre en évidence une différence significative entre les patients présentant un orage adrénergique et ceux qui n'en faisaient pas, à la fois sur les 30 minutes et les 15 minutes précédant la ME. Toutefois, l'utilisation en pratique de ce type de critère dynamique est rendue difficile par la disponibilité quasi permanente du praticien au chevet du patient qu'elle nécessite. En effet, l'application de ce critère suppose une connaissance constante des variations de la FC selon un intervalle de temps déterminé. Il faut donc en permanence comparer la FC de l'instant (t) à celle qui existait à l'instant (t-dt). L'établissement d'un logiciel pourrait permettre d'alerter le praticien lorsque les variations de la FC par intervalle de temps dépassent celles fixées comme critère diagnostique.

Si toutefois la définition actuelle ne parvenait pas à être validée par les experts extérieurs après apprentissage de cette définition (cf IV.4. Perspectives d'avenir et implications thérapeutiques), ce critère pourrait être proposé pour la définition et validé sur une nouvelle population de patients. Le seuil d'augmentation que nous proposerions au regard des résultats de cette étude serait une augmentation de 150% de la FC sur un intervalle de temps de 15 ou 30 minutes.

L'indice bispectral est un outil de surveillance de l'activité électrique cérébrale. Une étude rétrospective [62] menée sur 24 patients ayant évolué vers la ME et surveillés par BIS en continu, a démontré que le BIS était une méthode simple, continue et facile d'interprétation pour détecter précocement la survenue de la ME. Au moment du diagnostic de ME, l'intégralité des patients avaient un BIS à 0 avec un ratio de suppression à 100. Toutefois, aucune étude n'a démontré un profil d'évolution particulier en cas d'orage adrénérgique. Le BIS demeure à l'heure actuelle un outil de détection de la ME mais n'a pas de relation établie avec l'existence d'un orage adrénérgique. Un autre inconvénient du BIS est son interférence avec l'électromyogramme [63]. Son interprétation est donc faussée dans une certaine tranche de valeurs. L'interprétation du BIS est également altérée par l'administration préalable ou en cours de sédatifs. L'administration de sédatifs intraveineux à visée neuro-protectrice, comme le propofol et le thiopental, entraîne une diminution du BIS allant parfois jusqu'à son annulation artificielle. Ce phénomène de burst suppression a été décrit dans plusieurs études [64-65]. Cet indice est donc d'interprétation difficile dans le cadre de la réanimation. Nous avons été confrontés à certaines de ces difficultés d'interprétation du BIS dans notre étude. Certains patients bénéficiaient de l'administration de sédation intraveineuse à visée neuro-protectrice au début de l'enregistrement. Dans ce contexte, le BIS n'était plus seulement le reflet de l'activité cérébrale propre du patient, mais également celui de la diminution pharmacologique de l'activité cérébrale. L'interprétation du BIS était rendue difficile chez 6 patients en raison de modifications des valeurs de l'EMG qui entraînaient des fluctuations du BIS. Pour un patient, le BIS ne s'annulait jamais alors que la ME survenait de manière certaine durant l'enregistrement. Le cas de ce patient confirme les interférences du BIS avec l'EMG. En effet, alors que le BIS était proche de 0 au début de l'enregistrement, on constatait l'augmentation simultanée des valeurs de l'EMG et du BIS qui restaient élevées jusqu'à la fin de l'enregistrement. Un élément limite sa disponibilité : il s'agit du coût du module de BIS et du matériel consommable qui limite le nombre d'appareil par service. Ainsi, si plusieurs patients dans un même service sont susceptibles d'évoluer vers la ME dans le même temps, tous ne bénéficieront pas de cet outil de surveillance.

La mesure de la pression intracrânienne, et par conséquent le calcul de la pression de perfusion cérébrale, ne sont pas disponibles chez tous les patients. Certes, l'étude de patients en fonction de la cinétique d'augmentation de la PIC [7] permettait de mettre en évidence que les patients dont l'augmentation de PIC était la plus rapide étaient ceux dont les taux de catecholamines montaient le plus haut. Toutefois, aucune corrélation entre l'évolution de la

PIC et le moment de survenue d'un orage adrénurgique n'a été démontrée. L'annulation de la PPC témoigne de l'arrêt de la vascularisation cérébrale. Elle est par conséquent, comme le BIS, plus un outil de détection du passage en ME, qu'un outil prédictif de l'apparition d'un orage adrénurgique.

L'importance de l'élévation des taux plasmatiques de catécholamines lors d'un orage adrénurgique a été soulignée dans l'introduction. La définition de l'orage adrénurgique en fonction d'un taux seuil de catécholamines pourrait être envisagée d'un point de vue physiopathologique. Cependant, il s'agit d'une méthode de surveillance discontinue qui impose la répétition de prélèvements sanguins à un intervalle non connu. Cela représente une charge de travail infirmier important et il existe des contraintes matérielles rendant impossible la disponibilité des résultats en temps réel. Certaines étapes représentent un délai incompressible, à savoir le prélèvement sanguin, l'acheminement des prélèvements au laboratoire et l'analyse des prélèvements par des automates. Ce paramètre ne paraît donc pas convenir à l'établissement de cette définition.

## **2. Stratégie de validation de la définition de l'étude pilote.**

### **a. Les difficultés**

En l'absence de toute définition de l'orage adrénurgique dans la littérature, il n'existait aucun référentiel auquel comparer les interprétations des experts. Pour pallier ce manque, le référentiel a été établi de la même manière dans l'étude pilote et dans l'étude actuelle : il résultait de l'analyse consensuelle de trois experts ayant une grande expérience clinique et de recherche dans le domaine de la neuroréanimation.

### **b. Validation externe sur une autre population**

L'application de la définition préalable par les experts la connaissant et auteurs du référentiel, sur une nouvelle population de patients permettait sa validation. Cette validation repose sur la bonne concordance d'interprétation entre ces experts (coefficient de Kappa à

0,80, intervalle de confiance [0,70-0,90]) et sur la bonne reproductibilité interne (coefficient de Kappa à 0,95). L'application de cette définition a permis d'obtenir des diagnostics cohérents entre les différents experts, ce qui répond à l'objectif d'uniformisation des pratiques. De plus, la spécificité (87,5 à 91,6%) et la valeur prédictive positive (84,2 à 88,9%) de ce groupe d'experts sont bonnes, conformément à ce qui était attendu des propriétés de cette définition.

La validation par la bonne concordance entre les experts est renforcée par le fait que l'application de cette définition a abouti à la création de deux groupes de patients distincts en termes de profils hémodynamiques. En effet, l'établissement des courbes de tendances moyennes pour chaque groupe a permis d'obtenir deux populations significativement différentes en ce qui concerne la FC ( $p=0,049$ ), la PAD ( $p<0,0001$ ), la PAM ( $p<0,0001$ ) et la PAS ( $p<0,0001$ ). Cela signifie que l'application de cette définition qui a pour fondement la coexistence de deux critères hémodynamiques pendant une durée brève (5 minutes au minimum) a permis d'individualiser deux populations dont les critères hémodynamiques cités ci-dessus diffèrent significativement sur une durée globale de 6 heures. La différence de profils hémodynamiques est par conséquent plus large que les simples critères de réponse à la définition.

Si la reproductibilité des experts connaissant la définition préalable était bonne, il n'en était pas de même pour les experts ignorant la définition. La reproductibilité entre eux était négligeable à moyenne (Kappa à 0,25 [0,07-0,43]). De même, la concordance de chacun de ces experts avec le référentiel était moyenne (coefficient de Kappa allant de 0,44 à 0,53). La spécificité, dont on a souligné l'importance, était mauvaise dans ce groupe d'experts (62,5 à 79,2%). La sensibilité était assez bonne chez ces experts (64,7 à 94,1%), ce qui signifie que les vrais orages adrénérgiques étaient assez bien diagnostiqués. Cependant, le diagnostic était porté par excès comme le démontre la spécificité et la valeur prédictive positive basses.

Nous soulignons que les experts ignorant la définition ont été choisis en raison de leur expérience dans ce domaine. De plus, on ne pouvait pas dégager un expert dont l'analyse divergeait notablement des deux autres et de manière supérieure au référentiel, ce qui aurait indiqué une erreur quant à la pertinence du choix des experts. Ce n'était donc pas le cas ici. Deux interprétations de leurs résultats sont alors envisageables : soit la définition préalable de l'étude pilote n'est pas la bonne, auquel cas il faudrait en établir une nouvelle, soit il faut admettre que malgré une expérience importante, il s'agit d'un domaine particulièrement difficile. Cette deuxième hypothèse confirme la difficulté d'établir le diagnostic d'orage

adrénergique et la nécessité d'une définition afin d'uniformiser les pratiques. Le rôle de l'apprentissage semble exister pour le premier groupe d'experts. Dans l'étude pilote [49], avant toute définition, l'analyse des experts se basait sur une lecture subjective répondant à un référentiel propre à chacun. Seuls 57,1% des patients avaient fait l'objet d'un diagnostic consensuel après l'interprétation des profils hémodynamiques par chaque expert. Dans cette étude, 82,9% des diagnostics étaient consensuels dès la première lecture. Il serait donc intéressant de tester à nouveau le deuxième groupe d'experts après apprentissage de la définition afin de confirmer l'amélioration de leur performance.

### c. Limites méthodologiques

L'un des éléments limitant de cette étude était l'interprétation a posteriori. En effet, l'interprétation des courbes par les experts était faite à la lumière de nombreux éléments dont un praticien qui se trouve confronté à cette situation au chevet d'un patient ne dispose pas.

Tout d'abord, les experts qui interprétaient ces courbes étaient en possession d'une certitude fondamentale sur le devenir des patients : ils étaient sûrs que chacun de ces patients étaient passés en état de mort cérébrale durant la période qui leur était présentée. La connaissance de ce diagnostic final influence l'interprétation des modifications hémodynamiques. En effet, si l'on ne connaît pas auparavant le devenir des patients et que l'on considère que leur évolution ne sera pas obligatoirement fatale, les variations hémodynamiques peuvent être attribuées à d'autres phénomènes que des répercussions de l'hypertension intracrânienne. En pratique, le praticien qui doit analyser ces mouvements hémodynamiques en temps réel ne peut avoir l'entière certitude de l'évolution de son patient vers la mort cérébrale, même si un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et étiologiques est en faveur.

D'autre part, sur les courbes fournies aux experts figuraient tous les éléments cliniques, paracliniques et thérapeutiques des 12 heures entourant la survenue de la ME d'un seul tenant. Cela suppose que les experts pouvaient analyser chaque modification hémodynamique de ces courbes en tenant compte des éléments à venir, quelle qu'en soit leur nature. Au premier regard sur ces courbes, il était possible d'identifier un certain nombre d'éléments entrant en compte dans le diagnostic d'orage adrénergique. Ainsi, la survenue d'une tachycardie associée à une hypertension artérielle pouvait être interprétée différemment selon sa durée dans le temps, selon qu'elle était suivie ou non d'une hypotension artérielle

témoignant d'une vasoplégie ou selon que le diagnostic clinique ou paraclinique de ME était porté dans l'heure suivante ou plusieurs heures après. L'objectif de cette étude était de valider une définition de l'orage adrénérgique pouvant être utilisée au chevet du patient afin de reconnaître et prendre en charge ce phénomène dans les meilleurs délais. Dans cette situation, le diagnostic doit pouvoir être porté sans la connaissance des éléments à venir. L'analyse des experts n'étaient donc pas vraiment représentative de la démarche diagnostique réalisée en pratique courante. La lecture de ces courbes aurait pu se rapprocher des conditions réelles si l'on avait proposé une lecture à mesure. Afin de mieux simuler les conditions réelles d'interprétation, la lecture des courbes aurait pu être faite de manière dynamique, à l'aide d'un cache, en découvrant au fur et mesure les données y figurant de façon chronologique et en laissant occultés les éléments ultérieurs. Les difficultés de réalisation pratique de cette analyse nous ont conduits à ne pas l'utiliser. Une autre alternative est bien sûr l'analyse prospective des situations. Cela ne supprime toutefois pas le besoin d'un référentiel. Il nous est donc apparu plus judicieux de renforcer le jugement des experts auteurs de la définition par une validation externe de la définition selon les mêmes modalités d'analyse que dans l'étude pilote. La validation prospective pourrait par exemple comporter l'analyse simultanée de la situation au lit du patient par des couples expert – junior.

L'annotation de l'administration d'esmolol à un patient, contemporaine d'un mouvement hémodynamique évoquant un orage adrénérgique, a pu influencer l'analyse des experts nancéens. Elle pouvait laisser penser à l'expert que son confrère qui avait pris en charge ce patient avait lui-même conclu à l'existence d'un orage. L'analyse était alors potentiellement influencée par l'avis implicite du premier praticien. A contrario, cette interférence permettait de tenir compte de l'analyse en temps réel des variations hémodynamiques.

### **3. Caractéristiques de l'orage adrénérgique.**

#### **a. Fréquence**

La fréquence de l'orage adrénérgique n'est pas établie de façon précise dans la littérature. Elle a été calculée de manière ponctuelle sur quelques séries de patients. Une équipe nancéenne l'a constaté dans 63% des cas sur une série de 46 patients [66]. La

fréquence de l'orage adrénérgique dans l'étude pilote était de 53%. La fréquence de l'orage adrénérgique était plus faible sur cette série de patients (41,5%).

b. Délai de survenue par rapport à la ME et à l'annulation du BIS

L'orage adrénérgique, chez les patients de cette série, se produisait entre 5 minutes et 5 heures avant le diagnostic clinique de la ME. Cette amplitude est expliquée en partie par la rapidité d'installation et la durée de l'orage adrénérgique. Il semble se dégager de l'étude de ces patients que les orages adrénérgiques dont l'installation est la plus rapide, avec un  $dFC/dt$  élevé, et dont l'intensité est importante (avec des valeurs de FC et de pression artérielle très élevées), sont suivis plus rapidement de la ME que ceux dont l'installation est plus progressive. Ce délai peut également être expliqué dans certains cas par une instabilité hémodynamique importante du patient après l'orage adrénérgique, rendant nécessaire un report du test d'apnée obligatoire pour établir le diagnostic clinique légal de ME. La ME survenait donc chez tous ces patients dans les quelques heures suivant l'orage adrénérgique.

L'analyse du délai entre l'annulation du BIS et l'orage adrénérgique était rendu plus difficile par les interférences fréquentes du BIS avec d'autres paramètres. Ce délai n'a pu être évalué que dans les cas d'annulation typique du BIS. Dans la majorité des cas où les valeurs du BIS fluctuaient autour de 0 avec des interférences avec l'EMG, cette estimation n'était pas possible. Pour 6 des 7 cas d'annulation typique du BIS dans le groupe « orage », l'annulation se produisait entre 1 heure avant et le moment de l'orage adrénérgique. Reste le cas d'un patient pour lequel l'annulation du BIS s'est produite 3h30 après l'orage adrénérgique. Il est probable que le retard d'annulation du BIS soit attribuable à des variations de l'EMG. Aucune réanimation n'était pratiquée chez ce patient après le diagnostic de ME en raison d'une contre-indication à la réalisation d'un prélèvement multi-organes. L'annulation du BIS était contemporaine de la chute de la pression artérielle.

L'analyse de ces délais nous conduit à des questions éthiques. Bien qu'il soit difficile de trouver des éléments dans la littérature et qu'aucune publication n'ait ouvertement abordé ce sujet, il est fréquent d'entendre que les thérapeutiques administrées lors de l'orage adrénérgique, pour préserver les greffons potentiels, précipiteraient le patient vers la mort. La réponse à cette question n'existe pas. La question qui découle de ces affirmations est de savoir si la réanimation d'organes en vue de traiter une autre personne est acceptable alors que le patient source n'est pas encore décédé et que ces traitements pourraient accélérer le passage

en ME. Pour tous les patients de notre série, la ME était confirmée dans un délai maximal de quelques heures après l'orage adrénérgique. Si l'on se réfère aux données de la littérature [62] dans lesquelles il a été démontré qu'au moment de la ME, le BIS était toujours égal à 0, le cas du patient pour qui celui-ci s'annulait après l'orage adrénérgique laisse supposer, si l'on ne considère pas les interférences possible avec l'EMG, que ce patient décédait après l'orage. Dans notre pratique, dans les rares cas où des patients avec un score de Glasgow côté à 3/15, ayant des signes d'HTIC réfractaires, n'évoluent pas vers la ME, ils décèdent tous, dans un délai de quelques jours d'une autre défaillance d'organe, hémodynamique généralement. Au regard de ces éléments, si l'administration de thérapeutiques, pour préserver les greffons potentiels au moment de l'orage adrénérgique, accélère la survenue de la ME, cela n'est que de quelques minutes voire quelques heures. Elle ne change en revanche pas le devenir du patient qui est inéluctablement la mort, encéphalique dans la grande majorité des cas, ou par un autre mécanisme dans de rares cas. Ces éléments rappellent l'importance d'obtenir une définition ayant une spécificité optimale afin d'éliminer tout risque de faux positif.

### c. Facteurs de risque

L'analyse des caractéristiques des patients selon qu'ils aient fait ou non un orage adrénérgique a permis de dégager deux facteurs associés à la survenue d'un orage : un âge inférieur à 50 ans ( $p=0,0006$ ) qui était un facteur favorisant (Odds ratio à 12,83) et l'existence d'un traitement par amines avant la ME ( $p=0,04$ ) qui était un facteur protecteur (Odds ratio à 0,27). Le sexe masculin (Odds ratio à 8) était plus fréquemment trouvé chez les patients présentant un orage adrénérgique sans pour autant que cette différence ne soit significative ( $p=0,056$ ). Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude pilote qui trouvait comme facteurs de risque l'âge jeune et le sexe masculin. Les différentes publications concernant les manifestations hémodynamiques entourant la ME ne proposent pas de facteurs de risque précis d'orage adrénérgique.

La discrimination de deux populations différentes en appliquant la définition préalable de l'orage adrénérgique suggère l'existence de critères permettant de détecter une population à risque d'évoluer vers un orage adrénérgique. Les patients évoluant vers un orage adrénérgique avaient une PAS en moyenne supérieure à 150 mmHg (versus inférieure à 130 mmHg,  $p<0,05$ ), une PAM en moyenne proche de 100 mmHg (versus environ 85 mmHg,  $p<0,05$ ) et une PAD en moyenne proche de 80 mmHg (versus environ 60 mmHg,  $p<0,05$ ) dans les

heures précédant la ME. Ces pressions artérielles étaient spontanément plus élevées sans que l'utilisation d'amines avant la ME n'atteigne le seuil de significativité. Le profil de PIC était plus élevé avant la ME chez les patients évoluant vers un orage sans toutefois que cette différence ne soit significative (PIC supérieure à 70 mmHg dans le groupe « orage » et proche de 50 mmHg dans l'autre groupe). La FC, le BIS et la PPC ne différaient pas entre les deux groupes avant la survenue de la ME. Ils ne peuvent donc pas être utilisés comme critères de risque. De même, le délai entre l'entrée et la survenue de la ME et l'existence d'une polyurie n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes de patients et ne constituaient donc pas des facteurs de risque.

#### **4. Perspectives d'avenir et implications thérapeutiques.**

Nous avons vu précédemment les conséquences délétères de l'orage adrénurgique et notamment de l'explosion du taux de catécholamines et de cytokines circulantes sur le devenir des greffons potentiels et du greffon cardiaque plus précisément. L'origine de la dysfonction étant désormais assez bien établie, l'établissement de moyens thérapeutiques précis visant à sauvegarder au maximum l'intégrité des greffons potentiels apparaît comme une étape essentielle.

Des propositions thérapeutiques concernant la prise en charge de l'hyperactivité sympathique paroxystique existant lors des souffrances cérébrales ont été faites. Rabinstein et Benarroch [53] indiquaient dans une revue de la littérature de 2008 les différents agents utilisés dans cette situation. La morphine était le traitement le plus fréquemment utilisé pour prendre en charge l'hyperactivité sympathique paroxysmale. Les  $\beta$ -bloquants non sélectifs étaient également largement utilisés pour limiter la tachycardie. Le propranolol ou le labétolol [67] sont les médicaments les plus utilisés de cette classe. Les  $\beta$ -bloquants permettent de diminuer les effets des catécholamines circulantes [68.]. Toutefois, les  $\beta$ -bloquants cardiosélectifs comme le metoprolol ou l'atenolol ne sont pas efficaces sur ce syndrome [69]. Plusieurs cas cliniques rapportaient l'utilisation de la morphine et des  $\beta$ -bloquants avec succès dans ce contexte [70-71]. Cette revue de la littérature rapportait également l'utilisation de clonidine. Payen et al. ont démontré en 1990 [72] une diminution du taux de catécholamines circulantes chez les patients traumatisés crâniens graves traités par clonidine. L'utilisation d'autres molécules (bromocriptine, baclofène, benzodiazépines, gabapentine et dantrolène),

était rapportée de manière plus anecdotique [53] pour le traitement symptomatique des troubles rencontrés dans ce syndrome.

Nous attachons ici une attention particulière à l'administration de labetalol qui a été décrite plus précisément dans le traitement de l'orage adrénérgique lors du passage en mort cérébrale. Seguin et al. [73] ont essayé d'expliquer les mécanismes de la protection myocardique lors de l'administration de labetalol sur des modèles expérimentaux de ME chez des porcs. Le nombre de récepteurs  $\beta$ -adrénérgiques et leur affinité étaient comparés sur trois groupes de porcs : des porcs témoins, des porcs en ME et des porcs en ME traités par labetalol. Le nombre de récepteurs  $\beta$ -adrénérgiques semblait plus faible chez les porcs traités par labetalol en rapport avec la persistance de cette molécule sur ces récepteurs, et leur affinité diminuée de manière non significative. Les mécanismes de protection ne pouvaient donc pas être attribués au changement du nombre ou de l'affinité des récepteurs mais plutôt à une amélioration du rapport entre apports et consommation en oxygène du myocarde. Une équipe du même laboratoire a mis en évidence de façon expérimentale sur des porcs l'amélioration de la fonction contractile du ventricule gauche après administration de labetalol avant la ME [74]. La ME était induite chez 10 porcs et 5 d'entre eux recevaient du labetalol juste avant l'induction de la ME. Des mesures de FC, PAM, pression capillaire pulmonaire, débit cardiaque, débit dans l'artère interventriculaire antérieure et contractilité ventriculaire (dP/dtmax) étaient réalisées. Dans le groupe témoin, la FC, la PAM, le débit cardiaque et dans l'interventriculaire antérieure (IVA) ainsi que le dP/dtmax augmentaient après la ME, alors que seul le débit dans l'IVA augmentait chez les porcs traités par labetalol. Après une expansion volémique de 500 ml sur 20 minutes, le débit cardiaque, le dP/dtmax et la PAM augmentaient dans le groupe labetalol alors que le dP/dtmax diminuait dans le groupe témoin. Plus récemment, l'intérêt du traitement de l'orage adrénérgique chez l'homme était suggéré dans une étude rétrospective [66]. Parmi 46 donneurs potentiels d'organes, 29 patients faisaient un orage adrénérgique (défini dans cette étude comme l'association d'une HTA systolique supérieure à 200 mmHg à une tachycardie supérieure à 140 bpm). Douze des patients ayant un orage étaient traités par anti-hypertenseur (6 par esmolol, 5 par urapidil et 1 par nicardipine). Les performances myocardiques étaient comparées selon la survenue ou non un orage adrénérgique et son traitement ou non. La fraction d'éjection ventriculaire gauche était significativement plus élevée quand l'orage adrénérgique était traité. De même, la probabilité de succès de la greffe cardiaque était meilleure en l'absence d'orage ou quand celui-ci était traité.

Avant de proposer la réalisation d'essais thérapeutiques visant à tester le rôle bénéfique des  $\beta$ -bloquants sur le devenir des greffons au cours de la ME, la validation de la définition de l'orage adrénergique doit être complétée. La première étape serait l'apprentissage de la définition aux experts qui l'ignoraient jusqu'alors et réévaluer leur interprétation. La deuxième étape serait la réalisation d'une analyse prospective au lit du patient, permettant de s'affranchir de la connaissance du devenir du patient dans l'interprétation des modifications hémodynamiques et permettant une évaluation de la définition en conditions réelles. Si au terme de ces deux étapes, la définition de l'étude pilote n'était pas définitivement validée, il faudrait reconsidérer sa justesse. Cette étude suggère que d'autres paramètres tels que la cinétique de variations de la FC, représentée par le  $dFC/dt$ , pourraient être utilisés pour définir l'orage adrénergique.

## V. CONCLUSION

L'objectif de cette étude était de valider la définition de l'orage adrénérgique établie lors de l'étude pilote. L'analyse des profils hémodynamiques de 41 nouveaux patients par les experts connaissant la définition préalable en a permis la validation par une excellente reproductibilité entre les experts. Cette validation a été renforcée par la discrimination de deux groupes aux caractéristiques hémodynamiques différentes en appliquant cette définition.

L'importance de l'apprentissage a été suggérée après l'observation d'une mauvaise reproductibilité lors de l'analyse des mêmes patients par des experts ignorant la définition préalable. Toutefois, l'intérêt de cet apprentissage doit être validé auprès de ces mêmes experts. Une validation prospective serait également souhaitable.

Le rationnel du choix de la FC et de la PAD comme outils pragmatiques, disponibles en temps réel chez tous les patients et faciles d'interprétation, en font des critères pertinents. Les autres critères tels que le BIS, la PIC, les variations de FC ou l'établissement d'un taux seuil de catécholamines plasmatiques manquent d'une bonne disponibilité ou d'une facilité d'interprétation en temps réel. Néanmoins, l'absence de validation définitive de la définition de l'orage adrénérgique pourrait faire reconsidérer ces paramètres, notamment le  $dFC/dt$ .

L'intérêt de la validation de cette définition est de permettre d'uniformiser les pratiques en vue de traiter l'orage adrénérgique et d'améliorer la quantité et la qualité des greffons disponibles. L'étape ultime à cette étude est donc la validation clinique de l'intérêt du traitement par  $\beta$ -bloquants lors du diagnostic d'orage adrénérgique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Rapport annuel 2007 de l'agence de biomédecine.
2. Principaux chiffres 2008. Site de l'agence de biomédecine ([www.agence-biomedecine.fr/article/128](http://www.agence-biomedecine.fr/article/128)).
3. Les principaux chiffres nationaux 2008 de la greffe. <http://www.agence-biomedecine.fr/agence/nationaux.html>.
4. Cushing H. Some experimental and clinical observation concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci*, 1902; 124 : 375-400.
5. Black PM. Pathophysiology of brain death : intracranial aspects. *Transplant Proc*, 1988; 20 : 20-24.
6. Decaux A. Mort encéphalique. In : Samii K, Anesthésie réanimation chirurgicale – 3ème édition. Paris : Médecine-sciences Flammarion.2003; chapitre 74 : 1004-1018.
7. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, Flameng W. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*, 1993; 87 : 230-239.
8. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympathoadrenal response. *J Neurosurg*, 1984; 61 : 76-86.
9. Galinanes M, Hearse DJ. Brain death-induced cardiac contractile dysfunction : studies of possible neurohormonal and blood-borne mediators. *J Mol Cell Cardiol*, 1994; 26 : 481-498.
10. Mertes PM, Carteaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, el Abassi K, Dopff C, Atkinson J, Villemot JP, Burlet C, Boulange M. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation*, 1994; 57 : 371-377.
11. Herijgers P, Borgers M, Flameng W. The effect of brain death on cardiovascular function in rats. Part II. The cause of the in vivo haemodynamic changes. *Cardiovascular Research*, 1998; 38 : 107-115.
12. Mackersie RC, Bronsther OL, Shackford SR. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor. *Ann Surg*, 1991; 213 : 143-150.
13. Mertes PM, Longrois D, Audibert G. Réanimation et mort encéphalique. In : La réanimation neurochirurgicale. Paris : Springer. 2007; 461-487.
14. Apostolakis E, Parissis H, Dougenis D. Brain death and donor heart dysfunction : implications in cardiac transplantation. *J Card Surg*, 2009; 22.

15. Soblosky JS, Rogers NL, Adams JA, Farrell JB, Davidson JF, Carey ME. Central and peripheral biogenic amine effects of brain missile wounding and increased intracranial pressure. *J Neurosurg*, 1992 ; 76 : 119-126.
16. Powner D, Hendrich A, Nyhuis A, Strate R. Changes in serum catecholamine levels in patients who are brain dead. *J Heart Lung Transplant*, 1992; 11 : 1046-1053.
17. Woolf PD, Hamill RW, Lee LA, Cox C, McDonald JV. The predictive value of catecholamines in assessing outcome in traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 1987; 66 : 875-882.
18. Mertes PM, Beck B, Jaboin Y, Stricker A, Carreaux JP, Pinelli G, El Abassi K, Villemot JP, Burlet C, Boulange M. Microdialysis in the estimation of interstitial myocardial neuropeptide Y release. *Regul Pept*, 1993 ; 49 : 81-90.
19. Novitzky D, Wibcomb W, Cooper D, Rose AG, Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the chacma baboon. *Ann Thorac Surg*, 1986; 41 : 520-524.
20. Banki N, Kopelnik A, Dae M, Miss J, Tung P, Lawton MT, Drew BJ, Foster E, Smith W, Parnley WW, Zaroff JG. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*, 2005; 112 : 3314-3319.
21. Burtin P, Mertes PM, Pinelli G, Jaboin Y, Heberer JP, Villemot JP. Myocardial ischemia during experimental brain death. *Transplant Proc*, 1993 ; 25 : 3107-3108.
22. Mayer S, Lin J, Homma S, Solomon RA, Lennihan L, Sherman D, Fink ME, Beckford A, Klebanoff LM. Myocardial injury and left ventricular performance after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1999; 30 : 780-786.
23. Yuki K, Kodama Y, Onda J, Emoto K, Morimoto T, Uozumi T. Coronary vasospasm following subarachnoid hemorrhage as a cause of stunned myocardium : case report. *J Neurosurg*, 1991; 75 : 308-311.
24. Oishi Y, Nishimura Y, Imusaka K, Kajihara N, Morita S, Masuda M, Yasui H. Impairment of coronary flow reserve and left ventricular function in the brain-dead canine heart. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003; 24 : 404-410.
25. Halejcio-Delophont P, Siaghy EM, Devaux Y, Ungureanu-Longrois D, Richoux JP, Beck B, Burlet C, Villemot JP, Mertes PM. Increase in myocardial interstitial adenosine and net lactate production in brain-dead pigs : an in vivo microdialysis study. *Transplantation*, 1998; 66 : 1278-1284.
26. Pinelli G, Mertes PM, Carreaux JP, Jaboin Y, Escanye JM, Brunotte F, Villemot JP. Myocardial effects of experimental acute brain death : evaluation by hemodynamic and biological studies. *Ann Thorac Surg*, 1995; 60 : 1729-1734.
27. Bittner H, Kendall W, Campbell K, Montine TJ, Van Trigt P. A valid experimental brain death organ donor model. *J Heart Lung Transplant*, 1995 ; 14 : 308-317.

28. Novitzky D, Wicomb WN, Cooper DKC, Tjaalgard MA. Improved cardiac function following hormonal therapy in brain-dead pigs : relevance to organ donation. *Cryobiology*, 1987; 24 : 1-10.
29. Novitzky D, Cooper DKC, Morell D, Isaacs S. Change to aerobic from anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine (T3) therapy. *Transplantation*, 1988; 45 : 32-36.
30. Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke*, 1984; 15 : 990-993.
31. Herijers P, Leunes V, Tjandra-Maga TB, Mubagwa K, Flameng W. Changes in organ perfusion after brain death in the rats and its relation to circulating catecholamines. *Transplantation*, 1996 ; 62 : 330-335.
32. Novitzky D, Rose AG, Cooper DKC. Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon. *Transplantation*, 1998; 45 : 964-966.
33. Todd G, Barold G, Pieper G, Clayton FC, Eliot RS. Experimental catecholamine-induced myocardial necrosis. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesion. *J Mol Cell Cardiol*, 1985 ; 17 : 317-338.
34. Drislane F, Samuels M, Kozakewich H, Schoen FJ, Strunk RC. Myocardial contraction band lesions in patients with fatal asthma : possible neurocardiologic mechanisms. *Am Rev Respir Dis*, 1987; 135 : 498-501.
35. Samuels M. Neurogenic heart disease : a unifying hypothesis. *Am J Cardiol*. 1987 ; 60 : 15J-19J.
36. Bittner HB, Kendall SW, Chen EP, Van Trigt P. The combined effects of brain death and cardiac graft preservation on cardiopulmonary hemodynamics and function before and after subsequent heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1996;15 : 764-77.
37. Bittner H, Chen E, Milano C, Kendall SW, Jennings RB, Sabiston DC Jr, Van Trigt P. Myocardial b-adrenergic receptor function and high-energy phosphates in brain death related cardiac dysfunction. *Circulation*, 1995 ; 92 : 472-478.
38. Bittner H, Chen E, Biswas S, Van Trigt P, Davis RD. Right ventricular dysfunction after cardiac transplantation : primarily related to status of donor heart. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68 : 1605-1611.
39. Bittner HB, Kendall SWH, Chen EP, Craig D, Van Trigt P. The effects of brain death of cardiopulmonary hemodynamics and pulmonary blood flow characteristics. *Chest*, 1995; 108 : 1358-1363.
40. Novitzky D, Wicomb WN, Rose AG, Cooper DK, Reichart B. Pathophysiology of pulmonary edema following experimental brain death in the chacma baboon. *Ann Thorac Surg*, 1987; 43 : 288-294.

41. Novitzky D. Novel actions of thyroid hormone : the role of triiodothyronine in cardiac transplantation. *Thyroid*, 1996 ; 6 : 531-536.
42. Wilhelm M, Pratchke J, Beato F, Taal M, Kusaka M, Hancock WW, Tilney NL. Activation of the heart by donor brain death accelerates acute rejection after transplantation. *Circulation*, 2000; 102 : 2426-2433.
43. Seguin C, Devaux Y, Aubert N, Siaghy EM, Zannad F, Burlet D, Ungureanu-Longrois D, Mertes PM. Consequences of labetalol administration on myocardial beta adrenergic receptors in the brain dead pigs. *Ann Transplant*, 2000, 5 : 54-60.
44. Pandalai P, Lyons J, Duffy J, McLean KM, Wagner CJ, Merrill WH, Pearl JM, Akhter SA. Role of the b-adrenergic receptor kinase in the myocardial dysfunction after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005; 130 : 1183-1189.
45. D'Amico T, Meyers C, Koutlas T. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors and deterioration of left ventricular function after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1995; 110 : 746-751.
46. Avlonitis VS, Wigfield CH, Golledge HD, Kirby JA, Dark JH. Early hemodynamic injury during donor brain death determines the severity of primary graft dysfunction after lung transplantation. *Am J Transplant*, 2007;7 : 83-90.
47. Davenport A. The brain and the kidney--organ cross talk and interactions. *Blood Purif*, 2008; 26 : 526-536.
48. Takada M, Nadeau KC, Hacock WW, Mackenzie HS, Shaw GD, Waaga AM, Chandraker A, Sayegh MH, Tilney NL. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation*, 1998; 65 :1533-1542.
49. Allanic L. Variations hémodynamiques et mort encéphalique. Proposition d'une définition de l'orage sympathique. Mémoire de DES d'anesthésie et réanimation chirurgicale. Nancy, 2005.
50. Prise en charge des sujets en état de mort encéphalique dans l'optique du prélèvement d'organes et de tissus. Agence de biomédecine, SFAR, SRLF. 2005 ; 203-213.
51. Jennett B, Teasdale G, Galbraith S, Pickard J, Grant H, Braakman R, Avezaat C, Maas A, Minderhoud J, Vecht CJ, Heiden J, Small R, Caton W, Kurze T. Severe head injuries in three countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977; 40 : 291-298.
52. Baguley IJ, Nicholls JL, Felmingham KL, Crooks J, Gurka JA, Wade LD. Dysautonomia after traumatic brain injury : a forgotten syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 67 : 39-43.
53. Rabinstein AA, Benarroch EE. Treatment of paroxysmal sympathetic hyperactivity. *Current Treatment Options in Neurology*, 2008 ; 10 : 151-157.
54. Rabinstein AA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. *Neurol Res*, 2007 ; 29 : 680-682.

55. Freitas J, Azevedo E, Teixeira J, Carvalho MJ, Costa O, Falcao de Freitas A. Heart rate variability as an assessment of brain death. *Transpl Proc*, 2000; 32 : 2584-2585.
56. Conci F, Di Rienzo M, Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; 71 : 621-631.
57. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Boggio V, Cottin Y, Freysz M. Could heart rate variability analysis become an early predictor of imminent brain death? A pilot study. *Anesth Analg*, 2000; 91 : 329-336.
58. Su CF, Kuo TB, Lai HY, Chen HI. Sympathetic and parasympathetic activities evaluated by heart-rate variability in head injury of various severities. *Clin Neurophys*, 2005 ; 116 : 1273-1279.
59. Baillard C, Vivien B, Mansier P, Mangin L, Jasson S, Riou B, Swynghedauw B. Brain death assessment using instant analysis of heart rate variability. *Crit Care Med*, 2002; 30 : 306-310.
60. Kita Y, Ishise J, Yoshita Y, Aizawa Y, Yoshio H, Minagawa F, Shimizu M, Takeda R. Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure oscillation in brain-dead patients. *J Auton Nerv Syst*, 1993; 44 : 101-107.
61. Novak V, Novak P, deMarchie M, Schondorf R, Sir Mortimer B. The effect of severe brainstem injury on heart rate and blood pressure oscillations. *Clin Auton Res*, 1995; 5 : 24-30.
62. Misis M, Raxach JG, Molto HP, Vaga SM, Rico PS. Bispectral index monitoring for early detection of brain death. *Transpl Proc*, 2008; 40 : 1279-1281.
63. Dasta JF, Kane SL, Gerlach AT, Cook CH. Bispectral index in the intensive care setting. *Crit Care Med*, 2003 ; 31 : 998.
64. Kochs E, Hoffman WE, Werner C, Thomas C, Albrecht RF, Schulte am Esch J. The effects of propofol on brain electrical activity, neurologic outcome, and neuronal damage following incomplete ischemia in rats. *Anesthesiology*, 1992; 76 : 245-52.
65. Turcant A, Delhumeau A, Premel-Cabic A, Granry JC, Cottineau C, Six P, Allain P. Thiopental pharmacokinetics under conditions of long-term infusion. *Anesthesiology*, 1985;63 : 50-4.
66. Audibert G; Charpentier C; Seguin-Devaux C; Charretier PA; Grégoire H; Devaux Y; Perrier JF; Longrois D; Mertes PM. Improvement of Donor Myocardial Function after Treatment of Autonomic Storm During Brain Death. *Transplantation*, 2006 ; 82 : 1031-1036.
67. Blackman JA, Patrick PD, Buck ML, Rust RS. Paroxysmal autonomic instability with dystonia after brain injury. *Arch Neurol*, 2004 ; 61 : 321-328.

68. Welle S, Schwartz RG, Statt M. Reduced metabolic rate during beta-adrenergic blockade in humans. *Metabolism*, 1991 ; 40 : 619-622.
69. Do D, Sheen VL, Bromfield E. Treatment of paroxysmal sympathetic storm with labetalol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000; 69 : 832-833.
70. Boeve BF, Wijdicks EF, Bennarroch EE, Schmidt KD. Paroxysmal sympathetic storms (« diencephalic seizures ») after severe diffuse axonal head injury. *Mayo Clin Proc*, 1998; 73 : 148-152.
71. Diamond AL, Callison RC, Shokri J, Cruz-Flores S, Kinsella LJ. Paroxysmal sympathetic storm. *Neurocrit Care*, 2005 ; 2 : 288-291.
72. Payen D, Quintin L, Plaisance P, Chiron B, Lhoste F. Head injury : clonidine decreases plasma catecholamines. *Crit Care Med*, 1990 ; 18 : 392-395.
73. Seguin C, Devaux Y, Aubert N, Siaghy EM, Zannad F, Burlet C, Ungureanu-Longrois D, Mertes PM. Consequences of labetalol administration on myocardial  $\beta$  adrenergic receptors in the brain dead pig. *Ann Transpl*, 2000; 5 : 54-60.
74. Mertes PM, el-Abbassi K, Siaghy EM, Delophont P, Michel C, Longrois-Undergureanu D, Carteaux JP, Villemot JP. Effets protecteurs du labetalol contre les conséquences cardiovasculaires de la mort cérébrale chez le porc. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1997;16 : 126-130.

VU

NANCY, le 12 août 2009

Le Président de Thèse

Professeur P.M. MERTES

NANCY, le 27 septembre 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation,

Mme le Professeur M.C. BÉNÉ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 6 octobre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON



## RESUME DE LA THESE

**RATIONNEL :** La pénurie de greffons rend primordiale la préservation des organes chez les donneurs potentiels. L'orage adrénurgique lors du passage en mort encéphalique (ME) entraîne des dysfonctions d'organes, compromettant leur avenir. La définition précise de l'orage adrénurgique n'existe pas. Une étude pilote a proposé une définition cet orage adrénurgique à partir de l'analyse des profils hémodynamiques de 28 patients décédés de ME : association d'une tachycardie supérieure à 140 bpm à une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg pendant au moins 5 minutes, non expliquée par les thérapeutiques, chez un patient avec un score de Glasgow côté à 3/15 ayant des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) réfractaire. L'objectif de notre étude était de valider cette définition sur une autre série prospective de patients.

**METHODES :** Le profil hémodynamique de 41 patients du service de réanimation chirurgicale du CHU de Nancy en coma grave avec des signes d'HTIC réfractaire ayant évolué vers la ME a été enregistré prospectivement. Il était analysé par 3 experts en neuro-réanimation connaissant la définition préalable puis par 3 experts l'ignorant. Après lecture des enregistrements, les experts statuaient sur l'existence ou non d'un orage adrénurgique. Un référentiel était défini par le consensus d'experts connaissant la définition.

**RESULTATS :** La définition de l'orage adrénurgique était reproductible pour les experts formés (Kappa=0,80 [0,70-0,90]) mais non pour ceux ignorant la définition, qu'ils soient testés entre eux (Kappa=0,25 [0,07-0,43]) ou contre le référentiel (Kappa 0,44 à 0,53). La fréquence de l'orage adrénurgique était de 41,5%. Les hommes jeunes y semblaient plus exposés. La définition de l'orage adrénurgique permettait de discriminer les patients en termes de fréquence cardiaque, pression artérielle systolique, moyenne et diastolique.

**CONCLUSION :** Cette étude a permis la validation de la définition préalable de l'orage adrénurgique chez les experts formés. La mauvaise reproductibilité chez les experts ignorant la définition suggère l'intérêt de l'apprentissage dans l'uniformisation du diagnostic de l'orage adrénurgique survenant au cours de la ME. L'étape suivante sera de confirmer la validation de la définition après formation des experts. Des essais cliniques visant à juguler les effets néfastes de l'orage adrénurgique sur les greffons pourront alors être envisagés.

### Titre en anglais :

DEFINITION OF AUTONOMIC STORM DURING BRAIN DEATH

Thèse de médecine spécialisée – année 2009.

**MOTS CLES :** Mort Encéphalique, Orage adrénurgique, Définition, Fréquence.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy  
9 avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex