

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2013

N° 028

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

D.E.S Anesthésie-Réanimation

Par

Marie-Ange AZAÏS

Née le 21 février 1981 à Paris 14^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le

12 mars 2013

Le DeltaPP peut-il prédire la réponse au remplissage vasculaire chez les sujets en état
de mort encéphalique ?

Président : Monsieur le Professeur Karim Asehnoune

Directeur de thèse : Docteur Raphaël Cinotti

“The time has been, that when the brains were out, the man would die, and there an end, but now they rise again....”

Macbeth

Shakespeare

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	06
MATERIEL ET METHODE.....	09
RESULTATS.....	14
DISCUSSION.....	24
BIBLIOGRAPHIE.....	30
ANNEXE	33

LISTE DES ABREVIATIONS

Δ PP :	Variation Pression Pulsée
EME :	Etat de mort encéphalique
FEVG :	Fonction Ventriculaire Gauche
ITV :	Intégrale temps vitesse
RV :	Remplissage vasculaire
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aigue
Sta :	Vélocité de l'onde S tricuspide. Vitesse de déplacement de l'anneau tricuspide
TAPSE:	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. Déplacement longitudinal de la partie latéral de l'anneau tricuspide
TM :	Temps Mouvement
VCI :	Veine Cave Inférieure
VD :	Ventricule droit
VG :	Ventricule Gauche

INTRODUCTION

En 2011, l'agence de biomédecine a recensé 3174 donneurs potentiels et 1572 ont été prélevés (1). Cela a permis de réaliser 4945 greffes en 2011, alors que dans le même temps, 16371 patients étaient inscrits sur liste de greffe en 2011. Il paraît indispensable d'améliorer le recrutement des donneurs et des greffons en optimisant la prise en charge anesthésique et réanimatoire afin d'augmenter le nombre et la durée de vie des greffons.

Les données de la littérature mettent en avant l'intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire agressive, afin d'augmenter le nombre de prélèvements des patients en état de mort encéphalique (EME) (2)-(3). Une optimisation médicamenteuse, cardio-circulatoire et métabolique de ces patients permet une augmentation du nombre de greffons (4), soulignant ainsi la nécessité de répondre rapidement à une défaillance d'organe chez ces malades.

La défaillance cardio-circulatoire est retrouvée entre 35 et 81% des cas selon les études (5)-(6). En dépit d'une réanimation cardio-circulatoire conventionnelle, les conséquences physiopathologiques néfastes de la mort encéphalique seraient responsables d'une réduction de la perfusion de certains organes susceptibles de les rendre impropres à la transplantation dans 25% des cas (7).

L'altération de la fonction myocardique après mort cérébrale (EME) est fréquente. Dans une série portant sur 172 donneurs, une altération de la fonction ventriculaire gauche est retrouvée dans 42% des cas (8). Cette altération est souvent attribuée à la toxicité cardiaque des catécholamines durant l'orage catécholaminergique.

Un remplissage vasculaire adapté constitue un élément essentiel dans la prise en charge hémodynamique des patients en EME. Cette prise en charge est réalisée par analogie avec celle des patients en état de choc septique chez lesquels le remplissage vasculaire constitue la première ligne de traitement pour l'optimisation hémodynamique. Cependant il expose à des risques chez les donneurs en fonction des produits utilisés (altération des greffons rénaux) et de la quantité de produit utilisé (9). Les critères dynamiques invasifs actuellement proposés sont fondés sur le calcul de la variabilité respiratoire de la pression artérielle systolique (ΔPS), de sa composante ($\Delta down$), de la pression artérielle pulsée (ΔPP) et de la surface sous la portion systolique de la courbe (ΔVES) et sont utilisés pour guider le remplissage vasculaire. L'échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne est utilisée dans le diagnostic d'insuffisance cardio-circulatoire et dans l'adaptation des traitements : utilisation d'amines, remplissage vasculaire (10)-(11)-(12).

Le concept de variation respiratoire de la pression artérielle a été élaboré par Perel en 1987 (13). L'utilisation du ΔPP pour prédire la réponse au remplissage vasculaire a été validé en 2000 (14). Les auteurs ont montré une corrélation entre le ΔPP et l'augmentation de l'index cardiaque. Dans cet article, un seuil de ΔPP de 13% était retenu pour prédire la pré-charge dépendance avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 96%. Cet indice a été validé chez 40 patients en état de choc septique sous ventilation mécanique en l'absence de mouvements respiratoires et en utilisant un volume courant entre 8 et 10ml/kg. Cet indice a été validé sur le même modèle en neurochirurgie (15) et en chirurgie cardiaque (16) chez des patients avec des fonctions myocardiques normale ou altérée. Compte-tenu du vaste champ d'application de cet indice hémodynamique, il est extrapolé dans l'EME afin de guider le RV mais n'a pas été étudié de manière spécifique chez ces patients.

Il existe à l'heure actuelle des données permettant de douter du bien fondé de cet indice dans le remplissage vasculaire (RV) des patients en EME, au vu de l'extrême complexité des différents phénomènes intervenant dans la défaillance circulatoire. Il a été montré (17) l'existence d'une dysfonction ventriculaire droite chez les sujets en état de mort cérébrale entraînant des anomalies de réponse au RV ainsi que des modifications du débit cardiaque (18). Or il a été mis en évidence que le ΔPP était pris en défaut lors de l'existence d'une dysfonction cardiaque droite (19)-(20)-(21). D'autres auteurs ont montré une abolition du baroréflexe dès l'apparition de l'EME entraînant des modifications hémodynamiques susceptibles d'être très brutales (22). Ces données laissent présager d'une réponse altérée au RV ou d'une pertinence moindre du ΔPP dans la prédiction de la réponse au RV chez les patients en mort cérébrale.

Le recrutement des donneurs et l'optimisation des greffons posent de multiples problèmes médicaux dans un contexte de pénurie de greffons très marquée. La gestion hémodynamique est un défi afin d'assurer une perfusion d'organe optimale. L'hypovolémie est fréquente et le remplissage vasculaire est considéré comme la première mesure à prendre. Cependant un excès de remplissage vasculaire peut aggraver une dysfonction ventriculaire gauche et altérer la fonction respiratoire, et donc compromettre un éventuel prélèvement pulmonaire. Le ΔPP est un outil simple, utilisé en routine pour prédire la réponse au remplissage vasculaire chez les patients en état de choc septique, mais il n'a pas été étudié chez les sujets en état de mort cérébrale dont la physiopathologie est complexe et rend la validité de cet indice incertaine. Nous avons donc étudié la pertinence du ΔPP pour guider le remplissage vasculaire chez les sujets en état de mort cérébrale, afin d'améliorer la prise en charge des sujets donneurs d'organes potentiels.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons conduit une étude observationnelle prospective bi-centrique de juillet 2009 à Aout 2011 sur 25 patients. Cette étude a été approuvée par le Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé.

Tous les sujets en état de mort cérébrale clinique présentant une indication de remplissage vasculaire étaient inclus. L’état de mort cérébrale était défini par : un score de Glasgow égal à 3, l’absence de réflexe du tronc cérébral, l’absence de ventilation spontanée lors de l’épreuve d’hypercapnie, et l’absence de facteur confondant de l’état de mort encéphalique (l’hypothermie et le coma barbiturique). La confirmation paraclinique n’était pas nécessaire pour inclure le patient.

Nous avons exclu les sujets présentant des troubles du rythme ventriculaires ou supra-ventriculaires au moment du remplissage, les sujets pour lesquels il existait une indication de ventilation mécanique avec un volume courant à 6ml/kg (SDRA), ainsi que les sujets présentant des limitations et arrêt des thérapeutiques actives et enfin les sujets présentant une échogénicité médiocre par voie trans-thoracique avec impossibilité d’obtenir des mesures satisfaisantes.

Les données démographiques recueillies comprenaient, l’âge, le sexe, le poids, la taille et l’IGS II. On colligeait également l’existence de facteurs de risque cardio-vasculaire pour

ces patients (le diabète, le tabagisme actif, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle traitée ou non) et la présence d'une cardiopathie dilatée ou hypertrophique.

Par ailleurs, on recensait également les étiologies des états de mort cérébrale : traumatisme crânien, hémorragie sous-arachnoïdienne, accident vasculaire hémorragique ou ischémique ou une autre étiologie. On notait, enfin, le délai entre l'arrivée en réanimation et le diagnostic de mort cérébrale et le mode de confirmation paraclinique de l'état de mort encéphalique, s'il avait été obtenu.

Concernant les données hémodynamiques, on notait donc la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, diastolique et moyenne (en mmHg), la diurèse horaire (en ml/kg) et les paramètres de ventilation mécanique.

On recueillait les doses de catécholamines (noradrénaline, dobutamine et adrénaline en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), l'administration d'arginine vasopressine (Minirin®) dans l'heure précédent l'inclusion ou encore l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Lorsqu'un sujet en état de mort encéphalique présentait une indication de remplissage vasculaire, laissée à la discrétion du praticien en charge du donneur (hypotension avec PAS < 90mmHg, tachycardie >100/min, diabète insipide, signes d'insuffisance circulatoire périphérique) on réalisait une mesure du ΔPP suivi d'une mesure échocardiographique du débit cardiaque et des indices de pré-charge dépendance et de fonction ventriculaire droite. L'inclusion nécessitait une stabilité hémodynamique relative définie par une variation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle de moins de 10% durant les 15 minutes suivant l'inclusion dans le protocole. La ventilation était effectuée en mode assisté contrôlé, afin de répondre aux critères de validité du ΔPP (14). Le sujet recevait ensuite un remplissage vasculaire de 500ml de colloïdes. Le débit cardiaque était ensuite de nouveau mesuré par

échocardiographie trans-thoracique, 30 minutes après le remplissage vasculaire (14).

Le débit aortique (DC) était calculé à partir de la formule : $DC = FC \times VES$ où VES était le volume d'éjection systolique. Le VES était approximé par la mesure de l'ITV sous aortique (ITV_{ssAo}) multiplié par la surface de la chambre de chasse du ventricule gauche (S_{CCVG}) calculé par la formule : $VES = ITV_{ssAo} \times S_{CCVG}$ avec $S_{CCVG} = \pi D^2/4$. D étant le diamètre de la chambre de chasse du ventricule gauche. L'index cardiaque est le ratio entre le débit cardiaque et la surface corporelle en m². Les sujets répondeurs étaient définis comme étant ceux dont le débit cardiaque avait une augmentation $\geq 15\%$, 30 minutes après le remplissage vasculaire. Les sujets non-répondeurs étaient ceux dont le débit cardiaque n'augmentait pas d'au moins 15% (14). L'ITV sous aortique était moyennée sur 3 cycles cardiaques réalisées en télé-expiratoire obtenue par doppler pulsé en coupe 4 cavités dans la chambre de chasse du ventricule gauche. Le diamètre de la chambre de chasse du VG était mesuré sur la coupe para-sternale grand axe.

Les données de fonction systolique recueillies lors de la première échocardiographie comprenaient l'évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par une appréciation visuelle globale et calculée par méthode de Simpson en 2 et 4 cavités. On mesurait l'existence d'une hypertrophie et ou d'une dilatation du ventricule gauche en coupe parasternale grand axe (23).

Les données de fonction diastoliques recueillies comprenaient un doppler pulsé a travers la valve mitrale pour obtenir le profil mitral, mesurer les ondes E et A en centimètres et le rapport E/A.

La fonction ventriculaire droite était évaluée par le déplacement de la valve tricuspide en mode TM (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion -TAPSE-). L'existence d'une

dilatation du VD était évaluée par mesure du rapport des diamètres des ventricules droit et gauche réalisée en mode 2D sur une coupe 4 cavités.

Le delta de la vitesse du pic de l'ITV sous-aortique (DeltaVmax) (24) était également mesuré.

Une analyse de la variabilité inter et intra-observateur était effectuée sur la mesure de l'ITV sous-aortique.

Analyse statistique

Tous les patients inclus dans l'étude étaient considérés comme nécessitant un remplissage vasculaire, et étaient considérés comme répondeurs a priori. Le nombre de patients devant être inclus a été déterminé par une étude de puissance basée sur une variation attendue de 15% du débit cardiaque chez les patients en EME avec un risque $\alpha = 0,05$ et une puissance $1-\beta = 0,80$. Le calcul de puissance a déterminé l'effectif nécessaire pour cette étude à 25 patients. Les données nominales sont exprimées en nombre (%) et les données continues en médiane [percentiles 25 - 75]. Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour tester si les variables continues suivaient une loi normale. Des corrélations ont été établies entre le Δ PP et la variation du débit cardiaque avant et après remplissage vasculaire et ont été testées par un test de Spearman. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. La comparaison des paramètres hémodynamiques avant remplissage vasculaire chez les patients répondeurs et non-répondeurs a été évaluée par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Les courbes ROC ont été générées pour le Δ PP, le Δ Vmax, le TAPSE et la dilatation du ventricule droit.

Pour la variabilité intra-observateur, le premier opérateur a choisi au hasard une des 3 ITV sous aortique enregistrées et l'a mesurée une nouvelle fois. Une analyse inter-observateur a été réalisée aléatoirement sur 15 ITV sous-aortiques. La variabilité a été exprimée en pourcentage moyen d'erreur (i-e la différence mesurée entre les 2 opérateurs divisée par la moyenne des valeurs des 2 opérateurs) pour les mesures de l'ITV sous-aortique. L'analyse statistique a été faite à partir du logiciel Prism® graph pad 5 et SAS 9.3 a été utilisé pour les courbes ROC.

RESULTATS

Données démographiques

L'âge médian était de 48 ans [37 - 63], il s'agissait d'une majorité d'hommes (n=14 ; 56%), le score de gravité IGS II de la population de l'étude est de 56 [49 -64]. Le diagnostic de mort cérébral a été fait le lendemain de l'admission en réanimation (n=1 jour ; [1 - 2]). Ce diagnostic a été confirmé par un examen paraclinique chez 92% (n=23) des sujets inclus dans l'étude. Les pathologies à l'origine de l'état de mort cérébrale sont pour 13 (52%) sujets un traumatisme crânien, pour 4 (16%) une hémorragie sous-arachnoïdienne, pour 6 (24%) un accident vasculaire cérébral et une autre cause pour les 2 sujets restants (8%). Des prélèvements d'organes ont pu être réalisés chez 17 sujets (68%). Les sujets de cette étude avaient pour 13 d'entre eux (52%) au moins un facteur de risque cardio-vasculaire, Enfin, 2 sujets (8%) avaient un antécédent de cardiopathie. L'ensemble de ces données est regroupé dans le tableau n°1.

Données démographiques

	Sujets en état de mort cérébrale n= 25
Etiologie de la mort cérébrale No. (%)	
Traumatisme crânien	13 (52%)
Hémorragie méningée	4 (16%)
Accident vasculaire cérébral	6 (24%)
Autre	2 (8%)
Genre Homme/Femme No. (%)	14 (56%) / 11 (44%)
Age, median (IC)	48 [37 - 63]
SAPS II	56 [49 - 64]
BMI	24 [22 - 26]
Mort cérébrale confirmée par les examens paracliniques No. (%)	23 (92%)
Délai entre l'admission en réanimation et diagnostic de mort cérébrale (jours)	1 [1 -2]
Facteurs de risque cardio-vasculaires No. (%)	13 (52%)
Cardiopathies No. (%)	2 (8%)

Tableau 1: Données démographiques des sujets inclus dans l'étude.

Données hémodynamiques.

La médiane du ΔPP au moment de l'inclusion était de 14 [13 – 20]. Les médianes de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systoliques sont regroupées dans le tableau numéro 2. Ils étaient ventilés en médiane avec un volume courant de $7,2 \text{ ml.kg}^{-1}$ [6,9 – 7,8] de poids théorique. La pression expiratoire positive était de 3 à 5 cmH₂O. Les pressions de plateau mesurées étaient de 18 cmH₂O [16 – 18] en médiane. La FEVG visuelle était à 60% en médiane [50 – 60], le calcul de la FeVG par la méthode Simpson 4 cavités était en médiane à 55% (47 – 60). Vingt sujets (80%) étaient sous noradrénaline, aucun ne recevait de

dobutamine ni d'adrénaline. La dose médiane de noradrénaline administrée était de 0,3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ [0,1 – 0,5]. Cinq avaient reçu une injection de minirin® dans l'heure précédent l'inclusion et 5 étaient sous hémisuccinate d'hydrocortisone.

	Répondeurs (n=15)	Non-répondeurs (n=10)	p
Données démographiques			
Etiologie de la mort cérébrale No. (%)			
Traumatisme crânien	9 (60%)	4 (40%)	
Hémorragie méningée	5 (33%)	2 (20%)	
Accident vasculaire cérébral	1 (7%)	3 (30%)	
Autre	0	1 (10%)	
Genre Homme/Femme No. (%)			
	8 (53%) / 7 (47%)	6 (60%) / 4 (40%)	
Age, median (IC)	48 [37 - 59]	44 [32 - 63]	0,9
SAPS II	56 [52 - 65]	54 [47 - 82]	0,4
BMI	24 [23 - 25]	24 [21 - 28]	1
Données hémodynamiques avant remplissage, médianes			
FC (bpm)	105 [87 - 105]	94 [84 - 109]	0,3
PAS (mmHg)	91 [85 - 98]	92 [85 - 97]	0,8
PAM (mmHg)	65 [61 - 68]	67 [63 - 71]	0,4
PAD (mmHg)	52 [45 - 56]	54 [51 - 58]	0,5
Noradrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$)	0,2 [0,07 - 0,4]	0,3 [0,3 - 0,6]	0,2
FeVG (%)	55 [47 - 60]	55 [51 - 60]	0,5
TAPSE (cm)	2,2 [1,9 - 2,4]	2,2 [2,1 - 2,2]	0,9

Tableau 2: Données hémodynamiques des sujets inclus dans l'étude.

Δ PP et index cardiaque

15 sujets étaient répondeurs au remplissage. Il existe une corrélation entre le Δ PP et la variation de l'index cardiaque. La courbe de corrélation entre le Δ PP et la variation de l'index cardiaque montre un lien statistique entre ces deux données ($r^2=0,19$; $p=0,02$) (figure 1).

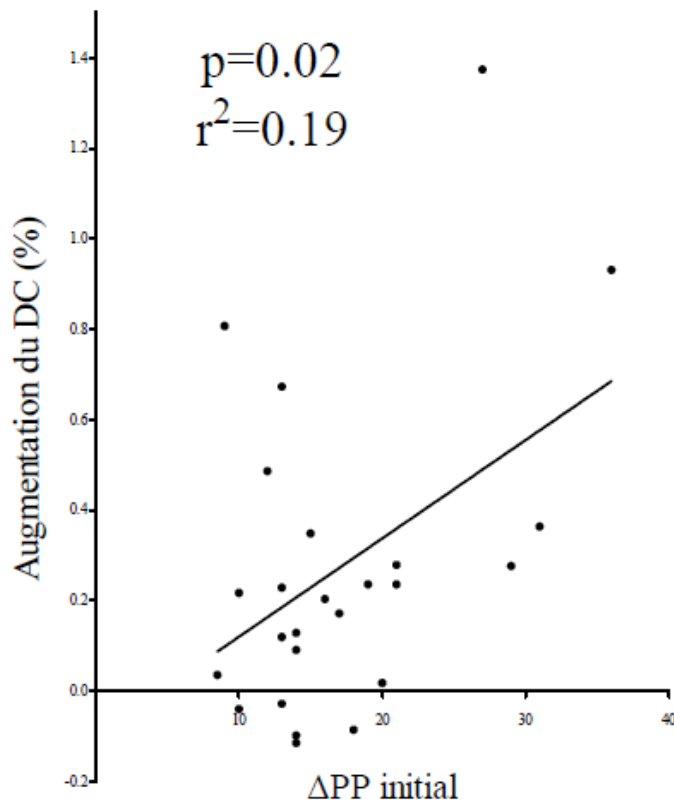


Figure 1: Courbe de corrélation entre les valeurs de Δ PP

La figure numéro 2 montre la dispersion des valeurs de Δ PP chez les sujets répondeurs et non répondeurs. Les valeurs de Δ PP s'échelonnent de 8,5 à 36% (médiane 14 [13 – 20]). Il n'existe pas de différence significative de Δ PP au moment de l'inclusion entre les sujets répondeurs et non-répondeurs (17 [13 – 27] vs. 14 [12,2 – 15], $p=0,11$).

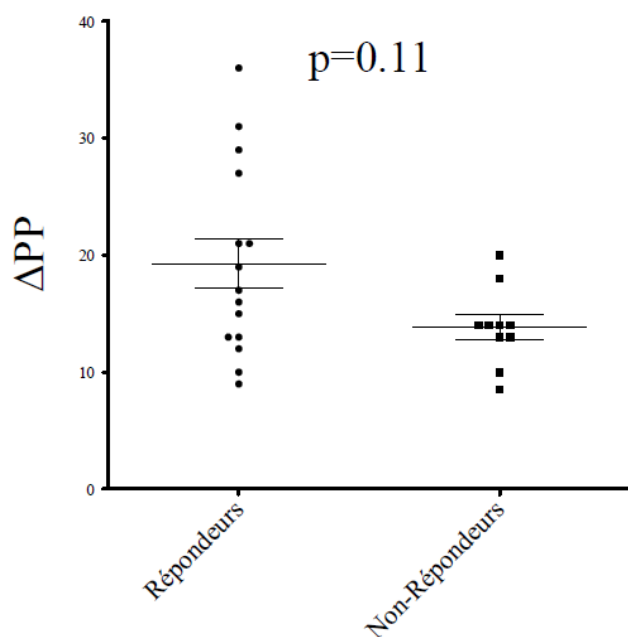


Figure 2: Dispersion des valeurs de ΔPP chez les sujets répondeurs et non-répondeurs.

Nos résultats sont fortement dépendants de la définition utilisée de réponse au remplissage vasculaire (l'augmentation de 15% du débit cardiaque), nous avons donc vérifié que la modification de la limite de 15% d'augmentation du débit cardiaque n'allait pas modifier nos résultats. Le changement de limite d'augmentation du débit cardiaque à 10 %, nous a fait requalifier 2 sujets comme répondeurs (soit 17 répondeurs et 8 non-répondeurs). Le ΔPP ne permettait pas de discriminer les sujets répondeurs et non-répondeurs (ΔPP initial = 19 [17 - 21] vs. 14 [13 - 15], $p=0,21$). De la même façon, lorsqu'on modifie la limite d'augmentation du débit cardiaque à 20%, cela fait requalifier un seul sujet comme non-répondeur (soit 14 répondeurs et 11 non-répondeurs), et cela n'entraîne pas de différence significative du ΔPP (19 [17 - 21] vs. 14 [13 - 15], ($p=0,16$). Il n'existe pas de différence significative entre les valeurs de ΔPP avant remplissage vasculaire entre les répondeurs et les non-répondeurs lorsqu'on change le seuil d'augmentation du débit cardiaque à 10 % ($p=0,21$) ou 20% ($p=0,16$) (figure 3 et 4).

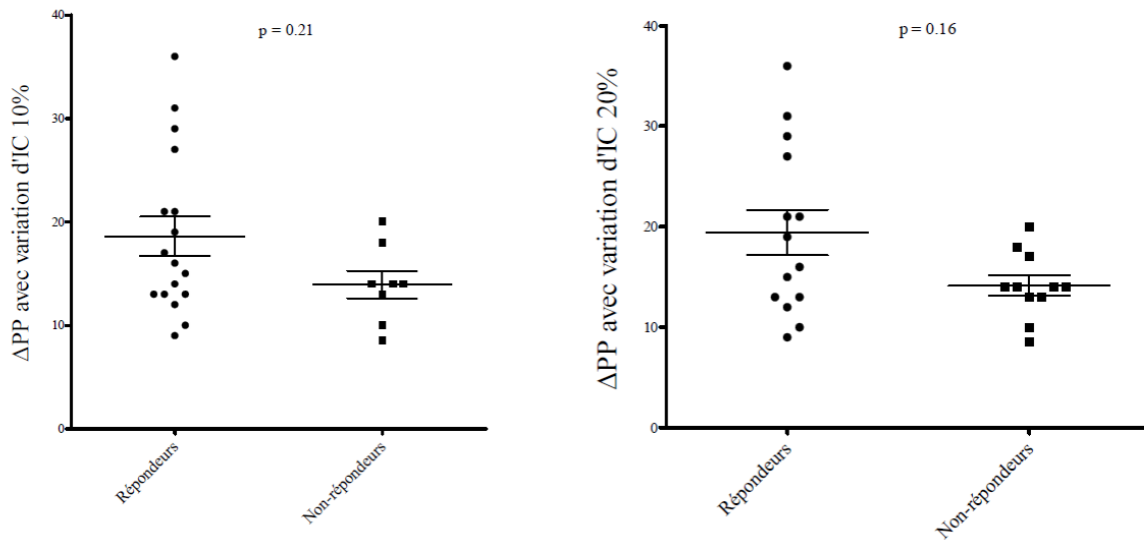


Figure 3 et 4: Dispersion des valeurs de ΔPP chez les sujets répondeurs et non-répondeurs pour une variation d'index cardiaque de 10% (figure 3) ou de 20% (figure 4).

Courbe ROC

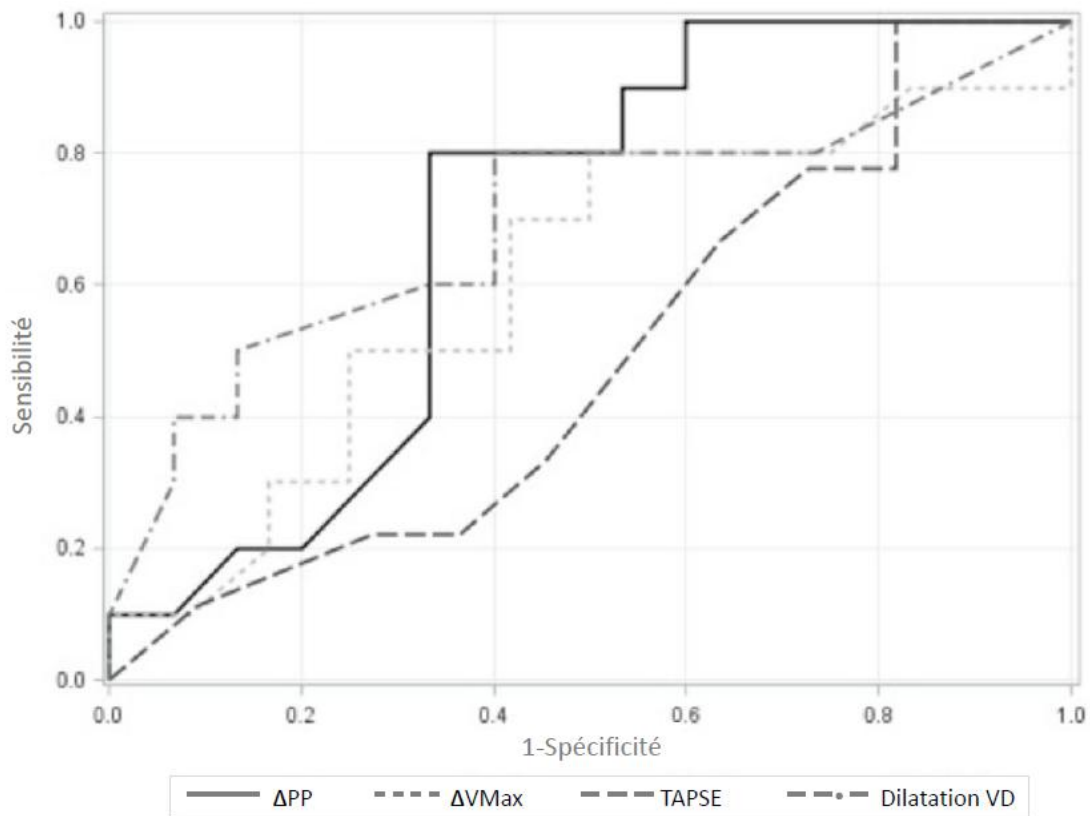


Figure 5: Courbe ROC pour le Δ PP, Δ Vmax, TAPSE et la dilatation VD.

La figure numéro 5 montre les courbes ROC pour le Δ PP, le Δ Vmax, TAPSE et la dilatation du VD. L'aire sous la courbe ROC pour le Δ PP était de 0,69 [IC95%=[0,45 ; 0,88]. Un seuil de Δ PP à 13% permet de prédire le succès du remplissage vasculaire avec une sensibilité et une spécificité de 40 et 66% respectivement, avec un test de Youden à 6%. Avec un seuil à 20%, Le Δ PP prédit la réponse au remplissage vasculaire avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 40%, un test de Youden à 40%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 52%.

L'aire sous la courbe pour le Δ Vmax est de 0,61 (IC95%= [0,48 ; 0,85]), de 0,49 (IC95%= [0,44 ; 0,80]) pour le TAPSE et de 0,7 (IC95%= [0,50 ; 0,91]) pour la dilatation du VD.

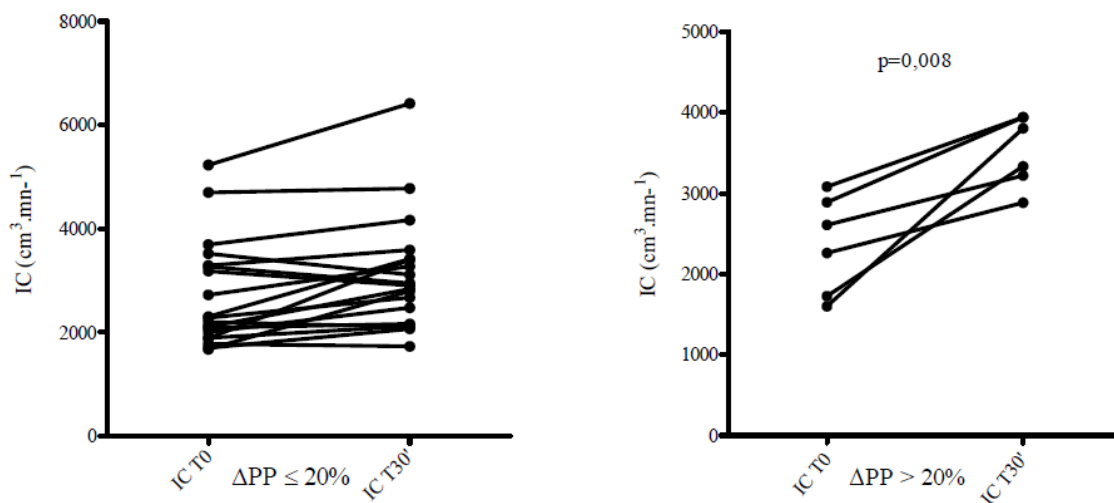


Figure 6: Modification de l'index cardiaque en fonction du temps après un remplissage vasculaire chez les sujets ayant initialement un Δ PP inférieur à 20% (a gauche) ou supérieur à 20% (a droite).

Dans notre étude, 6 patients avaient un $\Delta PP > 20\%$ et l'augmentation de l'index cardiaque était significatif dans ce groupe ($p=0.008$) et non parmi les 19 patients qui avaient un $\Delta PP \leq 20\%$.

Autres paramètres échographiques

Les mesures de variation de la Vmax de L'ITV sous aortique sont non disponible chez 3 sujets pour des raisons techniques. Les variations de la Vmax de L'ITV sous aortique s'échelonnent de 5,3 à 36% (médiane 17,5 [10,7 – 27,2]). Les valeurs de variation de la Vmax de l'ITV sous aortique ne sont pas différentes entre les 2 groupes (22,6 [10,9 – 31,7] vs. 14,2 [6,7 – 25], $p=0,4$).

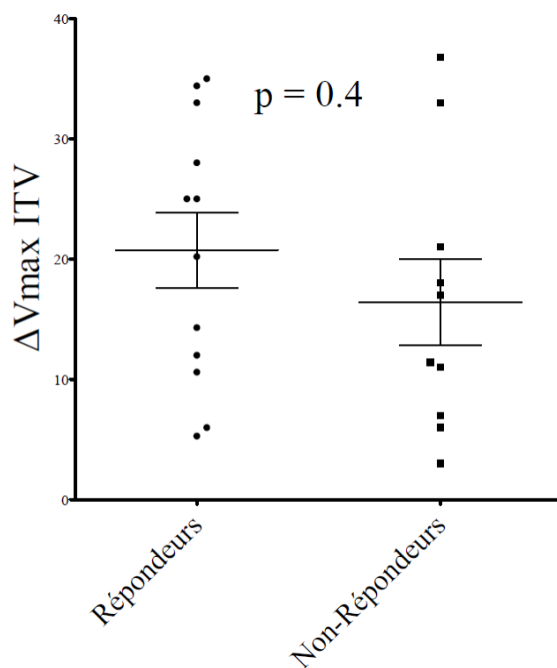
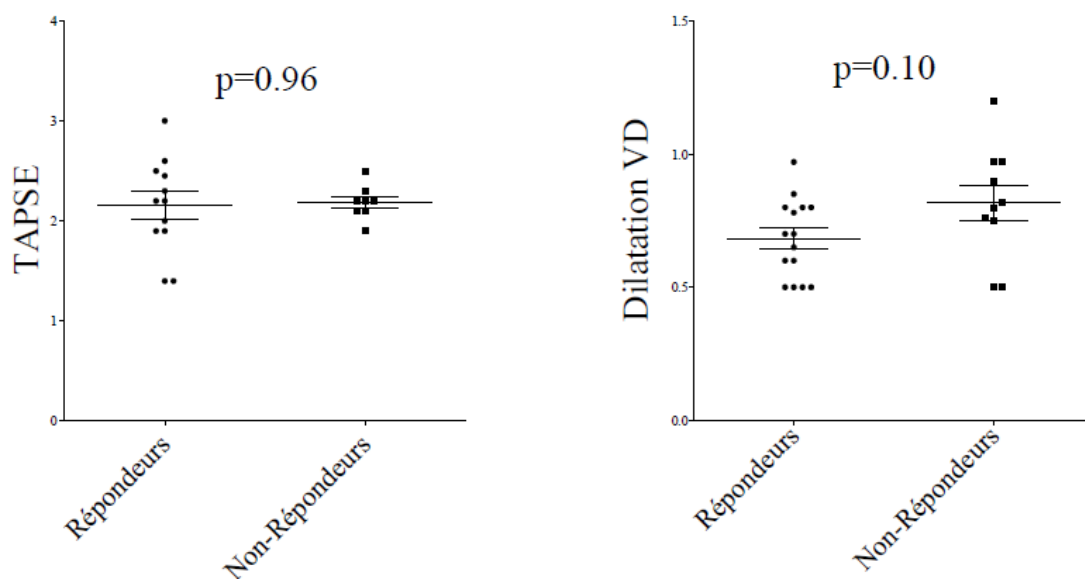


Figure 7: Dispersion des valeurs de variation maximale de l'ITV sous-aortique chez les sujets répondeurs et non-répondeurs.

Analyse du ventricule droit

Les paramètres du ventricule droit retrouvent un TAPSE médian à 2,2 cm [1,9 – 2,3]. 12 sujets (48%) avaient une dilatation moyenne à modérée du VD, 7 sujets (28%) avaient une dilatation sévère du VD et 6 (24%) n'en avaient pas ($\text{ratio} < 0,6$). Les valeurs de TAPSE et de dilatation du ventricule droit entre répondeurs et non-répondeurs ne sont pas statistiquement différentes (2,2 [1,9 – 2,4] vs 2,2 [2,1 – 2,2], $p=0,96$ et 0,7 [0,5 – 0,8] vs 0,8 [0,68 – 0,97], $p=0,10$ respectivement).



Figures 8 et 9: Dispersion des valeurs de TAPSE (figure n°9) et de rapport VD/VG (figure n°10) chez les sujets répondeurs et non répondeurs.

Fonction diastolique du VG

On ne retrouve pas de différence significative sur les données du rapport E/A entre les 2 groupes.

Analyse inter et intra-observateur

La variabilité intra-observateur était de 3%, et de 2% pour la variabilité inter-observateur.

Procédures de don multi-organes

Parmi les 25 sujets, 18 ont été prélevés, 6 n'ont pas été prélevés suite à un refus des proches et 1 à cause d'une contre-indication médicale. Les prélèvements ont permis de recueillir 36 reins, 11 foies, 6 cœurs, 5 poumons et 1 pancréas. Parmi les donneurs, 10 étaient répondeurs et 8 non-répondeurs. Il y a significativement plus d'organes prélevés chez les sujets répondeurs au remplissage vasculaire que chez les non-répondeurs, 3,5 [3 – 5] organes en moyenne et 2,5 [2 – 3] respectivement ($p=0,03$). Il semble qu'il y avait une tendance à une plus grande proportion de refus ou de contre-indication au prélèvement d'organe dans le groupe répondeurs ($n=5$) par rapport au groupe non-répondeurs ($n=2$), mais sans différence significative.

DISCUSSION

Dans cette étude, nous avons évalué si l'utilisation du ΔPP chez les sujets en état de mort cérébrale permettait de prédire la réponse au remplissage vasculaire. Il existe bien une corrélation entre le ΔPP et la réponse au remplissage. Cependant un seuil de 13%, comme proposé dans l'article princeps de Michard et al (14) et utilisé en routine, ne permet pas de différencier les sujets répondeurs des sujets non-répondeurs.

L'hypothèse présentée en introduction de ce travail était que le ΔPP pouvait être pris en défaut à cause de la grande fréquence de la dysfonction ventriculaire droite et des troubles du baroréflexe chez les donneurs d'organes potentiels.

Notre étude ne retrouve pas de dysfonction ventriculaire droite mesurée par le TAPSE (TAPSE médian 2,2 cm [1,9 – 2,3]). Il s'agit d'un des indices échographiques robustes pour l'évaluation de la fonction VD (25). Cependant la dysfonction droite n'a été mesurée ici qu'à travers un seul paramètre échographique qui est le TAPSE. La corrélation du TAPSE avec la fonction systolique du ventricule droit est prouvée mais ne reflète que la contraction longitudinale du VD et ne prend pas en compte la cinétique segmentaire du VD. Cependant, évaluer la cinétique segmentaire du ventricule droit est très compliqué en pratique courante (26)-(27). Dans l'étude de Mahjoub parue en 2009 (28) qui a évalué l'utilisation du ΔPP chez les patients de réanimation en incluant les syndromes de détresse respiratoire aiguë, 12 patients sur 40 (34%) avaient un ΔPP faussement positif ($\Delta PP > 13\%$) mais ces patients

n'augmentaient pas leur index cardiaque d'au moins 15% après remplissage vasculaire. Parmi ces 12 patients, 10 présentaient une vitesse de déplacement de l'anneau tricuspide (Sta) inférieur à 13 cm.sec⁻¹. Les auteurs suggèrent donc un lien entre un Δ PP faussement positif et une dysfonction systolique droite définie par un Sta inférieur à 15 cm.sec⁻¹. Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de dysfonction systolique droite mais une dilatation ventriculaire droite était présente chez 76% des sujets. Dans l'étude de Stoïca parue en 2006 (29), la dysfonction droite n'était pas toujours facilement diagnostiquée. Cependant dans cette étude, la dysfonction droite était mesurée à l'aide de courbes pression-volume obtenues via des cathéters de conductance mis autour de l'artère pulmonaire. Or la corrélation entre ces courbes de conductance et l'échographie trans-thoracique est imparfaite.

Dans plusieurs études, le Δ PP échoue à prédire la réponse au remplissage des patients présentant une dysfonction droite (19)-(20)-(21). Michard proposait que l'absence de réponse au remplissage malgré un Δ PP élevé fasse soupçonner l'existence d'une dysfonction droite (19). Or dans notre étude, le Δ PP est pris en défaut en l'absence de dysfonction droite. La principale différence entre l'étude de Mahjoub (28)-(29) et la notre est la population d'étude. En effet, Mahjoub s'était intéressé aux patients de réanimation en incluant ceux présentant un syndrome de détresse respiratoire aigu qui avaient été exclus de l'étude de Michard (14). Notre étude n'a inclus que des sujets en état de mort cérébrale.

Dans notre étude, la médiane de la FeVG est à 55% (FeVG globale : Simpson et visuelle). Cette altération de la fonction ventriculaire gauche est certes modérée mais présente chez ces patients. Cependant, dans l'article princeps de Michard et al (14), 12 patients sur les 40 inclus avaient une dysfonction myocardique sans que soit précisé si ces patients étaient répondeurs ou non, ni l'importance de cette défaillance cardiaque gauche. Des études ont évaluées la pertinence de l'utilisation du Δ PP chez les patients présentant une dysfonction

myocardique. Il semble que le ΔPP ne soit pas pris en défaut lors de l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche (30)-(31).

Une des autres hypothèses pour expliquer l'échec de cet indice dans cette situation est le volume courant utilisé. La médiane de volume courant dans notre étude est à 7,2 ml.kg⁻¹, or le ΔPP a été décrit pour des volumes courant compris entre 8 et 12 ml.kg⁻¹. La diminution de l'ampliation thoracique induite par un volume courant plus faible, diminue la sensibilité du ΔPP . Récemment, plusieurs études (32)-(33) se sont attachées à évaluer la prédictibilité de la réponse au remplissage vasculaire chez les patients présentant un SDRA et ventilés avec un volume courant de 6ml.kg⁻¹. Dans l'étude de Freitas (33), les auteurs ont évalués l'utilisation du ΔPP chez les patients ayant une ventilation protectrice à 6ml.kg⁻¹. Il en ressort que le ΔPP est utilisable, mais le seuil préconisé est de 6,5%. Avec ce seuil, la sensibilité et la spécificité du ΔPP est de 89% et 90% respectivement. Dans notre travail, la courbe ROC nous suggérait un seuil à 20%, ce qui est contradictoire au vu des études avec de faible volumes courant. Cependant, l'utilisation d'un volume courant compris entre 6 et 8 ml.kg⁻¹ semble bénéfique chez les patients de réanimation en général et pourrait devenir une pratique courante pour la ventilation artificielle (34). Cette ventilation protectrice pourrait également devenir le standard de soins au cours de la prise en charge des donneurs d'organes potentiels puisqu'elle a prouvé un bénéfice sur le nombre et le devenir des greffons pulmonaires prélevés (3). Enfin nous pensons que ce volume courant est le reflet d'une étude de pratique quotidienne et que ces résultats sont donc transposables à d'autres centres.

Le ΔPP échoue ici à prédire la réponse au remplissage des sujets en EME mais aucune piste validé par la littérature ne nous permet aujourd'hui de comprendre pourquoi. Nous ne retrouvons pas de défaillance VD, la défaillance VG est minimale et ne permet pas d'expliquer l'échec du ΔPP . Le seuil de ΔPP utilisable suggérer par la courbe ROC est à 20% alors qu'étant donné le faible volume courant utilisé pour ventiler ces patients, on se serait attendu

à un seuil inférieur à 13%. L'état de mort encéphalique s'accompagne de troubles du tonus sympathique qui eux peuvent peut-être expliquer en partie la physiopathologie des donneurs d'organes potentiels.

L'existence de troubles du baroréflexe a été mise en évidence chez les sujets en EME et explique en partie l'instabilité hémodynamique (22). L'état de mort encéphalique engendre la détérioration des centres de régulation cardio-vasculaire localisés dans le tronc cérébral entraînant la perte des mécanismes cérébraux de régulation cardio-vasculaire (22).

On retrouve une différence significative entre le groupe répondeur et le groupe non-répondeurs pour une valeur seuil de $\Delta PP \geq 20\%$. La sensibilité est alors à 40% et la spécificité à 100%. Ces valeurs de sensibilité et de spécificité sont très inférieures aux valeurs obtenues dans l'article princeps sur le ΔPP qui étaient de 94% et 96% pour la sensibilité et la spécificité respectivement. Le ΔPP n'est donc pas un bon indice de prédictibilité de la réponse au remplissage vasculaire chez les sujets en EME sauf en cas de ΔPP supérieur à 20%.

Dans notre étude, le ΔV_{max} échoue également à prédire la réponse au remplissage des sujets en EME. Cet indice a été validé chez des patients en état de choc septique sans dysfonction ventriculaire gauche (24). Il est peu étonnant que le ΔV_{max} échoue à prédire la réponse au remplissage vasculaire dans la mesure où il s'agit de la mesure échocardiographique de la variabilité respiratoire de l'ITV sous aortique et donc du volume d'éjection systolique. Cette mesure est en fait équivalente au $\Delta down$ qui est une composante du ΔPP . Le fait que le ΔV_{max} ne prédise pas correctement la réponse au remplissage est cohérent avec l'échec du ΔPP .

Nous pouvons ensuite nous poser la question de la pertinence de l'utilisation de l'échocardiographie comme référence pour l'évaluation du débit cardiaque. Le Gold-standard pour le monitoring de l'index cardiaque est encore le cathéter de Swann-Ganz. Mais l'utilisation de cette méthode invasive de monitoring est de moins en moins utilisée devant l'avènement des techniques non invasives. L'échocardiographie pour l'évaluation hémodynamique a fait l'objet de nombreuses études qui ont montré la pertinence de l'utilisation de cette technique comme outil de monitoring hémodynamique (13). De plus, l'utilisation de l'échocardiographie est devenue routinière pour l'évaluation hémodynamique des patients de réanimation, et a donc été retenue pour cette étude. Enfin, l'ensemble des échographies de cette étude ont été réalisées par des opérateurs entraînés. Les données recueillies dans cette étude sont donc reproductibles (faible variabilité inter et intra-observateurs).

L'étude de Murugan parue en 2010 (35) a prouvé que la précharge dépendance des sujets en EME était associée à une réponse inflammatoire plus importante et à un nombre d'organe prélevé moins important. Dans notre étude, il y a significativement plus d'organes prélevés chez les sujets répondeurs au remplissage vasculaire. Ces résultats en contradiction avec l'étude de Murugan, les sujets étaient classés en « précharge dépendant » et « non précharge dépendant » en fonction du $\Delta PP >$ ou \leq à 13%. Or nous venons de démontrer avec notre étude, que le seuil de ΔPP à 13% n'était pas pertinent pour juger de la précharge dépendance des sujets en EME. Ensuite l'étude de Murugan est une étude observationnelle, les auteurs ne nous renseignent pas sur les traitements mis en œuvre chez les sujets en EME précharge dépendant. Dans notre étude, tous les donneurs recevaient un remplissage vasculaire. Ceci peut laisser penser que la précharge dépendance des sujets en EME est associée à un nombre de greffons prélevés moins important, mais que le traitement de cette

précharge dépendance pourrait améliorer le nombre de greffons prélevés. Ce qui viendrait corroborer le fait qu'une prise en charge agressive de ces patients permet d'améliorer le taux de greffons prélevés (4).

En conclusion, la défaillance hémodynamique des sujets en état de mort encéphalique est un phénomène complexe aux étiologies multiples et non complètement élucidées. Au vu des résultats de cette étude, on ne peut pas préconiser l'utilisation du ΔPP avec un seuil à 13% pour guider le remplissage vasculaire chez les donneurs d'organes potentiels. L'utilisation d'une valeur seuil à 20% semble plus adaptée mais d'une spécificité peu satisfaisante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Synthèse nationale prélèvement organe 2011. Agence bio médecine; 2012.
2. Salim A, Velmahos GC, Brown C, Belzberg H, Demetriades D. Aggressive organ donor management significantly increases the number of organs available for transplantation. *J Trauma*. mai 2005;58(5):991-994.
3. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 15 déc 2010;304(23):2620-2627.
4. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, et al. Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*. 27 févr 2003;75(4):482-487.
5. Wheeldon DR, Potter CD, Oduro A, Wallwork J, Large SR. Transforming the « unacceptable » donor: outcomes from the adoption of a standardized donor management technique. *J. Heart Lung Transplant*. août 1995;14(4):734-742.
6. Nygaard CE, Townsend RN, Diamond DL. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a Level I trauma center. *J Trauma*. juin 1990;30(6):728-732.
7. Mackersie RC, Bronsther OL, Shackford SR. Organ procurement in patients with fatal head injuries. The fate of the potential donor. *Ann. Surg*. févr 1991;213(2):143-150.
8. Darracott-Cankovic S, Stovin PG, Wheeldon D, Wallwork J, Wells F, English TA. Effect of donor heart damage on survival after transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3(6):525-532.
9. Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, Blanloeil Y, et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation*. 15 mai 2007;83(9):1174-1181.
10. Dabaghi SF, Rokey R, Rivera JM, Saliba WI, Majid PA. Comparison of echocardiographic assessment of cardiac hemodynamics in the intensive care unit with right-sided cardiac catheterization. *Am. J. Cardiol*. 15 août 1995;76(5):392-395.

11. Vignon P, Mentec H, Terré S, Gastinne H, Guéret P, Lemaire F. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest*. déc 1994;106(6):1829-1834.
12. Charron C, Caille V, Jardin F, Vieillard-Baron A. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. juin 2006;12(3):249-254.
13. Perel A, Pizov R, Cotev S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. oct 1987;67(4):498-502.
14. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* juill 2000;162(1):134-138.
15. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth. Analg.* avr 2001;92(4):984-989.
16. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest*. nov 2004;126(5):1563-1568.
17. Harken AH. Brain death leads to abnormal contractile properties of the human donor right ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* juill 2006;132(1):10-11.
18. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1 déc 2003;168(11):1270-1276.
19. Michard F, Richards G, Biais M, Lopes M, Auler JO. Using pulse pressure variation or stroke volume variation to diagnose right ventricular failure? *Crit Care*. 2010;14(6):451.
20. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care*. 2010;14(3):R111.
21. Kim YK, Shin WJ, Song JG, Jun IG, Kim HY, Seong SH, et al. Effect of right ventricular dysfunction on dynamic preload indices to predict a decrease in cardiac output after inferior vena cava clamping during liver transplantation. *Transplant. Proc.* sept 2010;42(7):2585-2589.
22. Conci F, Di R, Castiglioni P. Blood pressure and heart rate variability and baroreflex sensitivity before and after brain death. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2001;71(5):621-631.
23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. oct 1989;2(5):358-367.

24. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest*. mars 2001;119(3):867-873.
25. López-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Edelman K, Gulyasy B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgrad Med J*. janv 2008;84(987):40-45.
26. López-Candales A, Rajagopalan N, Saxena N, Gulyasy B, Edelman K, Bazaz R. Right ventricular systolic function is not the sole determinant of tricuspid annular motion. *Am. J. Cardiol*. 1 oct 2006;98(7):973-977.
27. Morcos P, Vick GW 3rd, Sahn DJ, Jerosch-Herold M, Shurman A, Sheehan FH. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. mars 2009;25(3):263-270.
28. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F, et al. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit. Care Med*. sept 2009;37(9):2570-2575.
29. Stoica SC, Satchithananda DK, White PA, Sharples L, Parameshwar J, Redington AN, et al. Brain death leads to abnormal contractile properties of the human donor right ventricle. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. juill 2006;132(1):116-123.
30. Eichhorn V, Trepte C, Richter HP, Kubitz JC, Goepfert MS, Goetz AE, et al. Respiratory systolic variation test in acutely impaired cardiac function for predicting volume responsiveness in pigs. *Br J Anaesth*. mai 2011;106(5):659-664.
31. Soltner C, Dantec R, Lebreton F, Huntzinger J, Beydon L. Changes in R-Wave amplitude in DII lead is less sensitive than pulse pressure variation to detect changes in stroke volume after fluid challenge in ICU patients postoperatively to cardiac surgery. *J Clin Monit Comput*. avr 2010;24(2):133-139.
32. De Oliveira-Costa CDA, Friedman G, Vieira SRR, Fialkow L. Pulse pressure variation and prediction of fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. *Clinics (Sao Paulo)*. juill 2012;67(7):773-778.
33. Freitas FGR, Bafi AT, Nascente APM, Assunção M, Mazza B, Azevedo LCP, et al. Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *Br J Anaesth*. 15 nov 2012;
34. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA*. 24 oct 2012;308(16):1651-1659.
35. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, Elder M, Carter M, Madden NJ, et al. Preload responsiveness is associated with increased interleukin-6 and lower organ yield from brain-dead donors. *Crit Care Med*. août 2009;37(8):2387-2393.

ANNEXE

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

<u>Tableau 1</u> : Donnés démographiques des sujets inclus dans l'étude.....	15
<u>Tableau 2</u> : Donnés hémodynamiques des sujets inclus dans l'étude.....	16
<u>Figure 1</u> : Courbe de corrélation entre les valeurs de ΔPP et de l'augmentation de l'index cardiaque en pourcentage suite au remplissage vasculaire.....	17
<u>Figure 2</u> : Dispersion des valeurs de ΔPP chez les sujets répondeurs et non-répondeurs.....	18
<u>Figures 3 et 4</u> : Dispersion des valeurs de ΔPP chez les sujets répondeurs et non-répondeurs pour une variation d'index cardiaque de 10% (figure n°3) ou de 20% (figure n°4).....	19
<u>Figure 5</u> : Courbe ROC pour le ΔPP , ΔV_{max} , TAPSE et la dilatation VD.....	19
<u>Figures 6</u> : Modification de l'index cardiaque en fonction du temps après un remplissage vasculaire chez les sujets ayant initialement un ΔPP inférieur à 20% (à gauche) ou supérieur à 20% (à droite).....	20
<u>Figure 7</u> : Dispersion des valeurs de variation maximale de l'ITV sous-aortique chez les sujets répondeurs et non-répondeurs.....	21

Figures 8 et 9: Dispersion des valeurs de TAPSE (figure n°9) et de rapport VD/VG (figure n°10) chez les sujets répondeurs et non répondeurs.....22

Titre de thèse :**Le DeltaPP peut-il prédire la réponse au remplissage vasculaire chez les sujets en état de mort encéphalique ?**

RESUME

Nous avons mené une étude prospective bi-centrique approuvée par un comité d'éthique pour évaluer la valeur prédictive du DeltaPP afin de prédire la réponse au remplissage vasculaire chez les sujets en état de mort encéphalique (EME). Nous avons inclus 25 patients en EME nécessitant un remplissage vasculaire (RV). La mesure du deltaPP et du débit cardiaque (DC) était réalisée avant RV et on mesurait à nouveau le DC par échocardiographie trans-thoracique 30 minutes après le RV. Une réponse positive au RV était définie par une augmentation du DC $\geq 15\%$. Dans notre étude, un seuil de 13% de deltaPP, comme utilisé en routine, ne permet pas de prédire la réponse au RV des sujets en EME, mais un seuil à 20% le permet avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 40%. L'échec de cet indice chez ces patients est multifactoriel, et lié à la grande complexité de la physiopathologie de ces sujets.

MOTS-CLES

Variation pression pulsée, deltaPP, mort encéphalique, remplissage vasculaire