



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

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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE

160 932

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

2002

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

N° 131

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE



Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Lionel TREUVEY

Le 21 octobre 2002

**RELATION ENTRE L'ETAT HEMODYNAMIQUE ET LES
VALEURS DE CALCÉMIE ET DE PHOSPHOREMIE CHEZ LES
PATIENTS EN ETAT DE MORT ENCEPHALIQUE.**

Examineurs de la thèse :

Mr Claude MEISTELMAN	Professeur		Président
Mr Dan LONGROIS	Professeur	}	
Mr Paul-Michel MERTES	Professeur	}	
Mr Jean-François PERRIER	Docteur en Médecine	}	Juges
Mr Jean-Marc LALOT	Docteur en Médecine	}	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 216001 6

E

21 OCT. 2002

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Lionel TREUVEY

Le 21 octobre 2002

RELATION ENTRE L'ÉTAT HEMODYNAMIQUE ET LES VALEURS DE CALCÉMIE ET DE PHOSPHOREMIE CHEZ LES PATIENTS EN ÉTAT DE MORT ENCEPHALIQUE.

Examineurs de la thèse :

Mr Claude MEISTELMAN	Professeur		Président
Mr Dan LONGROIS	Professeur	}	
Mr Paul-Michel MERTES	Professeur	}	
Mr Jean-François PERRIER	Docteur en Médecine	}	Juges
Mr Jean-Marc LALOT	Docteur en Médecine	}	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU – Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS

Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

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

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

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)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (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)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le professeur Claude MEISTELMAN
Professeur d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence du Jury de notre thèse.
Nous avons pu apprécier, durant tout notre internat, vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités humaines.
Nous sommes d'autant plus heureux que vous appréciez notre région d'origine et ce vin si joli que l'on boit en Arbois....

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.



A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE,

Monsieur le professeur Dan LONGROIS

Professeur d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale (option clinique)

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail.

Nous avons eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement et de votre expérience. Vos qualités pédagogiques, vos connaissances, votre disponibilité et votre gentillesse nous ont été d'un grand recours pendant toute la durée de notre internat.

Soyez assuré de toute ma reconnaissance et sachez que votre rigueur professionnelle et vos compétences resteront pour moi un modèle.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le professeur Paul-Michel MERTES

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Vous avez, sans nous connaître, accepté de siéger dans ce jury.

Au cours de ce travail, nous avons pu apprécier vos nombreux travaux sur les conséquences de la mort encéphalique.

Nous sommes très reconnaissant et honoré de vous compter parmi nos juges.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le docteur Jean-François PERRIER
Praticien Hospitalier en Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger notre travail.

Votre motivation et vos connaissances sur la mort encéphalique nous ont permis d'élaborer ce travail.

Vos compétences professionnelles nous ont beaucoup apportées dans notre formation.

Puisse ce travail exprimer toute notre gratitude et notre profond respect.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le docteur Jean-Marc LALOT
Praticien Hospitalier en Réanimation Chirurgicale

Nous sommes heureux de vous compter parmi nos juges.

Vous avez été présent dès le début de notre internat.

Votre connaissance et vos conseils nous ont beaucoup aidés durant toutes ces années.

Nous avons également beaucoup apprécié votre sympathie et votre bonne humeur.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre profonde gratitude.

A monsieur le docteur Peter MAURER,

Vous avez assisté à nos premiers pas en réanimation. Nous avons pu apprécier votre disponibilité, vos connaissances et votre enseignement. Votre rigueur et votre professionnalisme, ainsi que vos grandes qualités humaines sont un exemple pour nous. Nous vous assurons de notre respectueuse reconnaissance.

A messieurs les docteurs Christian VOLTZ et Pierre STRUB,

Nous avons eu la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement. Nous vous remercions pour votre sympathie et votre confiance.

En témoignage de notre profonde gratitude.

A Mademoiselle Chadia BOUDAA, je te remercie pour ta gentillesse et ta participation dans ce travail.

A Monsieur le professeur Alain GERARD,

A toute l'équipe paramédicale de la réanimation médicale de Brabois, c'est toujours avec un grand plaisir que je reviens travailler avec vous....

A toute l'équipe paramédicale de la réanimation chirurgicale Picard, en espérant que le fauteuil sera toujours là...

A Madame Monique THOMAS et aux infirmières coordinatrices, nous avons apprécié votre gentillesse et votre dévouement.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à tous les médecins et infirmières que nous avons croisé durant toutes ces années et qui ont participé à notre formation :

- A l'hôpital Sainte Blandine à Metz
- A la réanimation médicale de THIONVILLE
- A l'hôpital central et Jeanne d'Arc
- A la maternité régionale
- A l'hôpital d'enfants et d'adultes de Brabois

A Sabine,

Pour l'amour, le bonheur que tu m'apportes et le foyer que nous avons créé. Pour ton éternel soutien au cours de toutes ces années.

Avec tout mon amour...

A Valentine, à Marie,

Parce que vous avez bouleversé ma vie. Rien n'égale le bonheur de vous avoir à mes côtés...

Je vous aime....

A nos futurs enfants,

A mes chers parents,

Pour votre confiance et vos sacrifices qui m'ont permis d'atteindre mon but. Pour avoir respecté mes choix malgré le doute qui vous assaillait. Pour votre soutien et votre dévouement durant toutes ces années.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon éternel amour.

A ma sœur Patricia, à Alain et à leurs enfants,

Pour m'avoir soutenu et encouragé et pour m'avoir apporté tant de moments de détente.

A mon frère « Titou »,

Jamais je n'oublierai ton émotion lors de ma réussite au concours. Tu m'as beaucoup appris au cours de ces années et ton soutien a également contribué à ma réussite.

A mes grands-parents,

Trop rapidement disparus

A mon grand-père Maternel,

J'aurais tant aimé que la vie te permette d'être encore présent...

A Claude Begey,

Pour le modèle que tu as su me montrer

A Renaud et à sa petite famille,

Et à son éternel désordre...

A Philippe, Caroline, Vanessa et Séverine...

A toute ma famille...

A tous nos maîtres, médecins, personnel soignant... qui ont participé à ma formation et m'ont fait découvrir, au cours de toutes ces années, l'immense univers de la médecine.

A tous mes amis

A tous mes collègues internes dont j'ai apprécié la collaboration durant toutes ces années...

SERMENT

"Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES



INTRODUCTION	20
I RAPPELS SUR LA MORT ENCEPHALIQUE	21
I.1 DEFINITION.....	21
I.2 LES CAUSES D'ARRET DE LA PERFUSION CEREBRALE	22
I.3 MECANISMES DE LA MORT NEURONALE :	22
II DIAGNOSTIC DE LA MORT ENCEPHALIQUE.....	23
II.1 CRITERES CLINIQUES :	23
II.2 CRITERES PARACLINIQUES :	24
III PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MORT ENCEPHALIQUE :.....	26
III.1 LA MORT NEURONALE :	26
III.2 CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	27
III.2.1 <i>La régulation thermique</i> :	27
III.2.2 <i>Altération de la régulation neuro-endocrine</i> :	28
III.2.3 <i>Le diabète insipide</i>	29
III.2.4 <i>Déficit en hormones thyroïdiennes</i>	29
III.2.5 <i>Autres anomalies hormonales</i>	30
III.2.6 <i>La régulation glycémique</i>	30
III.2.7 <i>Altérations de l'équilibre hydroélectrolytique</i>	31
III.2.8 <i>Anomalies du calcium</i>	31
III.2.9 <i>Anomalies du phosphore</i>	31
III.3 PERTURBATIONS HEMODYNAMIQUES	32
III.4 LA DYSFONCTION MYOCARDIQUE.....	32
III.5 MODIFICATIONS DES PRINCIPALES VOIES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL DANS LE MYOCARDE.....	33
III.6 DEFICIT ENERGETIQUE	34
IV METABOLISME DU CALCIUM.....	35
IV.1 REGULATION DU METABOLISME CALCIQUE.....	35
IV.2 ROLE DES IONS CALCIUM DANS L'ORGANISME	40
IV.2.1 <i>Méiateur de l'action hormonale</i>	40
IV.2.2 <i>Rôle du calcium dans le muscle cardiaque</i>	40
IV.2.3 <i>Rôle du calcium dans la régulation de la contraction du muscle lisse</i>	43
IV.2.4 <i>Rôle du calcium dans la libération des catécholamines</i>	46
IV.3 CONSEQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES D'UNE HYPOCALCEMIE	46
V PHYSIOLOGIE DU PHOSPHORE.....	48
V.1 REGULATION DE LA PHOSPHOREMIE.....	48
V.1.1 <i>Rôle du rein dans la régulation de la phosphorémie</i>	49
V.2 HYPOPHOSPHOREMIE	50
V.2.1 <i>Conséquences cliniques de l'hypophosphorémie</i>	50
V.2.2 <i>Conséquences sur le métabolisme minéral</i>	51
V.2.3 <i>Conséquences sur le système nerveux central</i>	51
V.2.4 <i>Conséquences sur le système cardio-vasculaire</i>	51
V.2.5 <i>Conséquences sur le squelette et le muscle lisse</i>	52
V.2.6 <i>Dysfonction hématologique</i>	52

VI PRINCIPES DE LA REANIMATION HEMODYNAMIQUE	53
VI.1 MONITORAGE DU PATIENT	53
VI.2 OBJECTIFS DE LA REANIMATION.....	54
VII ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA RELATION ENTRE L'ETAT HEMODYNAMIQUE ET LES VALEURS DE CALCÉMIE ET DE PHOSPHOREMIE CHEZ LES PATIENTS EN ETAT DE MORT ENCEPHALIQUE AU CHU NANCY	56
VII.1 LES PATIENTS	56
VII.2 METHODES DE REANIMATION HEMODYNAMIQUE	57
VII.3 PARAMETRES ETUDIES	59
VII.4 ANALYSE STATISTIQUE.....	60
VII.5 RESULTATS.....	60
VIII DISCUSSION	72
CONCLUSION.....	83
BIBLIOGRAPHIE	85
ANNEXES.....	92



INTRODUCTION

Le besoin croissant de greffons conduit à améliorer l'éducation et l'information de la population et des personnels médicaux et paramédicaux sur l'importance du don d'organe mais également à traiter le mieux possible chaque donneur en état de mort encéphalique afin de pouvoir prélever des organes ayant des fonctions préservées. C'est le but de la réanimation de ces patients.

La mort cérébrale induit d'importants dysfonctionnements physiopathologiques responsables d'une détérioration de l'état hémodynamique pouvant altérer la fonction des potentiels greffons. Les mécanismes responsables de cette détérioration ne sont pas encore très bien compris. Il peut s'agir :

- de l'augmentation du taux de catécholamines apparaissant dans la première phase de la mort cérébrale, entraînant des lésions directes sur les cellules myocardiques ou par l'intermédiaire d'un vasospasme coronaire
- d'une instabilité hémodynamique après la mort cérébrale entraînant une sidération myocardique
- de la réduction de la concentration de la tri-iodothyronine
- de troubles métaboliques majeurs

Nous connaissons déjà l'importance des troubles métaboliques induits par la mort cérébrale notamment par l'intermédiaire de modifications neuroendocrines en particulier le diabète insipide.

Il est établi que l'hypocalcémie est commune chez les patients de réanimation[1]. En ce qui concerne l'hypophosphorémie, nous savons qu'elle induit une dysfonction myocardique réversible mais dont l'incidence et le rôle exact dans l'instabilité hémodynamique des patients en état de mort encéphalique a été très peu étudié.

Une étude rétrospective, menée chez les patients en état de mort encéphalique recensée au CHU de Nancy entre le 11/03/1999 et le 21/03/2001 a eu pour but de déterminer la fréquence et la sévérité de l'hypocalcémie (en particulier la calcémie ionisée), chez les patients en état de mort encéphalique, la relation entre cette hypocalcémie et la détérioration de la fonction myocardique ainsi que son influence sur la tonicité vasculaire. De même, nous avons étudié l'incidence de l'hypophosphorémie et sa relation avec l'altération de l'état hémodynamique et celle de la fonction cardiaque chez ces mêmes patients.

I RAPPELS SUR LA MORT ENCEPHALIQUE

I.1 Définition

La définition précise de la mort encéphalique fait l'objet de nombreuses controverses entre les différents spécialistes de différents pays.

La première définition de la mort cérébrale est celle de Goulon et Mollaret en 1959[2] qui l'ont incluse dans la notion de coma dépassé. Depuis, de nombreux travaux autant scientifiques que philosophiques, éthiques, religieux ou juridiques ont été réalisés pour aboutir à une réglementation adoptée en France par un décret publié au journal officiel le 2 décembre 1996. **(cf. annexe 1)**

Malgré tout, il persiste deux conceptions : celle, le plus souvent admise, de mort de tout l'encéphale (whole brain death)[3, 4], et celle anglo-saxonne, de la mort du tronc cérébral (brain-stem death) qui reste cohérente avec la persistance de certaines fonctions cérébrales comme la fonction hypophysaire [5]. Dans cette dernière définition, seules l'abolition de la réactivité des paires crâniennes, l'absence de conscience et l'apnée, confrontées à l'étiologie, sont nécessaires (c'est le cas au Royaume-Uni [6]). La controverse vient de la description de rares cas d'atteinte isolée du tronc cérébral sans participation hémisphérique (infarctus du tronc basilaire).

Finalement, la mort encéphalique est la conséquence d'un arrêt de la perfusion cérébrale, à l'origine de l'arrêt des fonctions cérébrales puis secondairement et progressivement à la mort cellulaire.

I.2 Les causes d'arrêt de la perfusion cérébrale

Les étiologies, les plus souvent rencontrées, conduisant à la mort encéphalique sont les accidents vasculaires cérébraux (49%), les traumatismes crâniens (42%) et les anoxies cérébrales par arrêt cardiaque, strangulation ou noyade (3%).

Le substratum à la mort encéphalique est donc l'arrêt de la perfusion cérébrale survenant le plus souvent au niveau des artères carotides et vertébrales.

L'interruption de la perfusion cérébrale survient selon deux mécanismes :

- une hypertension intracrânienne consécutive à une atteinte cérébrale étendue et sévère conduisant à une interruption de la perfusion, responsable d'une nécrose tissulaire et, in fine, à la mort cellulaire de toutes les structures cérébrales. Dans ce cas, les lésions tissulaires sont à l'origine de l'arrêt de la perfusion cérébrale.
- l'interruption vasculaire peut, au contraire, être initiale suite à une occlusion ou une compression vasculaire brutale conduisant également à la nécrose et à la destruction de toutes les structures cérébrales dans le territoire vasculaire correspondant.

I.3 Mécanismes de la mort neuronale :

Alors qu'actuellement la mort neuronale est considérée comme un processus immédiat, total et irréversible, de nombreuses études tendent à montrer que l'évolution vers la nécrose est progressive [7]. Ainsi, la chronologie des événements après occlusion vasculaire débute par une anoxie et une réduction énergétique qui engendrent une cascade d'événements biochimiques conduisant à des altérations structurales des cellules et finalement à la mort cellulaire. Cependant, certaines cellules neuronales semblent initialement tolérer l'anoxie pour finalement mourir mais de manière retardée (cellules hippocampiques)[8].

Nous pouvons donc distinguer deux modèles de mort cellulaire : le premier étant la mort par nécrose cellulaire, conduisant à une mort rapide ou aiguë, et le deuxième correspondant à une mort par apoptose, d'évolution beaucoup plus lente[9, 10]. Ces distinctions s'appuient sur des observations morphologiques et biochimiques. Aucune anomalie ou conséquence clinique n'ont jusqu'alors été décrite de manière à différencier ces deux types de mort neuronale.

II DIAGNOSTIC DE LA MORT ENCEPHALIQUE

L'absence de consensus international sur la définition de la mort encéphalique entraîne des différences dans les méthodes diagnostiques. Alors qu'au Royaume-Uni le diagnostic repose sur des constatations cliniques simples (signes d'absence d'activité du tronc cérébral)[6], le diagnostic de mort encéphalique en France repose à la fois sur des critères cliniques et para cliniques. En effet, des examens complémentaires sont légalement requis. (cf décret du 2 décembre 1996 : **annexe 1**)

II.1 Critères cliniques :

La cause de la mort encéphalique doit être clairement établie. L'examen clinique devra rechercher l'existence d'un coma profond, flasque et aréactif. Il devra également rechercher l'absence de réactivité des paires crâniennes notamment de réflexes photomoteurs et cornéens et la perte du réflexe oculocardiaque[11](cf. **annexe 2**).

Le deuxième temps de l'examen est la recherche de l'absence de mouvements ventilatoires en hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) par le test d'apnée (patient déconnecté du respirateur après une préoxygénation pendant 15 min à 100% de fraction inspirée d'oxygène).

Enfin, le diagnostic comporte la recherche de signes inconstants que sont le diabète insipide et la vasoplégie.

Ces critères cliniques ne sont valables qu'après élimination de critères permettant de douter de la réalité de la mort encéphalique :

- *hypothermie $< 35^\circ\text{C}$
- *hypotension artérielle avec PAM $< 50 \text{ mmHg}$
- *présence de médicaments dépresseurs du système nerveux central
- * une curarisation.

En revanche, certaines réactions à la nociception peuvent persister traduisant la conservation d'une réactivité végétative d'origine médullaire.

II.2 Critères paracliniques :

La technique la plus couramment utilisée est l'électroencéphalogramme (EEG).

C'est un document médico-légal. Il doit se dérouler au lit du malade.

Deux EEG sont légalement requis et interprétés par deux médecins différents. Le temps minimal entre les deux EEG est arbitrairement fixé à 4 heures.

Chaque EEG doit avoir une durée minimale de 30 minutes avec une amplitude maximale.

L'examen doit se faire en l'absence de situations cliniques confondantes telles que l'hypothermie (entraînant un EEG plat à partir de 25°C de température oesophagienne), l'imprégnation par des médicaments fortement déprimeurs du système nerveux central.

L'EEG doit montrer un silence électrique correspondant à l'absence d'activité d'origine cérébrale d'une amplitude supérieure à 5µV[12].

Signalons que parfois l'EEG n'est pas plat mais, du fait des fortes amplifications utilisées, le tracé peut-être contaminé par des artéfacts (ECG, activité musculaire ou courants électriques parasites).

L'autre document médico-légal est l'angiographie cérébrale. Il peut se substituer aux deux EEG.

C'est un examen fiable permettant de montrer l'arrêt circulatoire au niveau des deux systèmes carotidiens internes et du système vertébro-basilaire.

Aucune technique particulière quant à la réalisation de cet examen n'est préconisée par le décret. Les modalités de réalisation de cet examen restent donc à l'appréciation du radiologue.

Le doppler transcrânien n'a pas de valeur médico-légale mais constitue un argument de poids pour le diagnostic de probabilité de mort encéphalique. La mort cérébrale est probable lorsque le doppler met en évidence un flux oscillant antérograde en systole, antérograde en diastole, des pics protosystoliques de faible amplitude. L'arrêt de flux n'est pas un critère d'arrêt circulatoire.

Les potentiels évoqués permettent de différencier les activités d'origine intracrânienne et extra-crânienne (activités nerveuses périphériques, médullaires, somesthésiques, visuelles).

Dans la mort cérébrale, ils se caractérisent par la disparition de tous les pics correspondant à des générateurs nerveux intracrâniens et à la persistance de pic d'origine extra-crânien[13].

Ils évaluent à la fois le cortex et le tronc cérébral.

Cette technique n'est actuellement pas considérée comme suffisante malgré l'avantage, par rapport à l'EEG, de ne pas être une technique difficile, d'interprétation ambiguë et de pouvoir être interprétée malgré l'imprégnation par des substances sédatives[13].

Le diagnostic de mort encéphalique est fait sur la confrontation entre des signes cliniques et les résultats d'examens paracliniques clairement définis. L'angiographie cérébrale a pour avantage principal par rapport à l'EEG de raccourcir les délais d'observation clinique et, par conséquent d'accélérer le prélèvement d'organes.

III PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MORT ENCEPHALIQUE :

III.1 La mort neuronale :

Nous avons vu précédemment que la mort encéphalique était secondaire à l'arrêt de la perfusion cérébrale qui pouvait être soit primitif (interruption par occlusion ou compression brutale des axes vasculaires) soit secondaire (augmentation de la pression intracrânienne par réaction œdémateuse à l'agression sévère et diffuse du tissu cérébral).

La mort neuronale survient également suivant deux modalités :

- par nécrose, d'évolution rapide ou aiguë : elle se caractérise par un gonflement des organites intracellulaires et du cytoplasme, suivi d'une lyse osmotique. La libération de leurs constituants provoque un afflux de macrophages et de neutrophiles, responsables de lésions tissulaires inflammatoires.

- la mort par apoptose, d'évolution beaucoup plus lente. Elle se caractérise, en microscopie électronique, par une condensation du cytoplasme et de la chromatine puis par la survenue d'une involution des membranes cytoplasmiques et nucléaires, qui vont former les corps apoptotiques.

Des données récentes, obtenues à partir de modèles d'ischémie focale, suggèrent que la mort neuronale au cours de l'ischémie ne serait pas qu'un phénomène immédiat de nécrose, mais que certains contingents neuronaux, par des mécanismes de neuroprotection naturels, pourraient présenter une mort retardée par apoptose[10].

Les processus biochimiques de la mort neuronale font encore l'objet de controverses et notamment en ce qui concerne le rôle de l'acidose. Si l'événement initial est l'arrêt de la perfusion, les conséquences cellulaires sont celles de l'anoxie et de la déplétion énergétique. La perte de l'homéostasie calcique et la libération des acides aminés excitateurs (glutamate) sont des facteurs majeurs dans la pathogenèse de la mort neuronale. L'accumulation intracellulaire de calcium active la protéolyse ce qui entraîne des modifications irréversibles du cytosquelette. Des phénomènes de lipoperoxydation membranaire pourraient également participer à la mort neuronale[14].

III.2 Conséquences physiopathologiques

Le passage en état de mort encéphalique se déroule en trois phases :

- une phase d'hypertension intracrânienne précédant l'interruption de la circulation cérébrale, caractérisée par une hypertonie parasympathique, accompagnée de crises neuro-végétatives entraînant hypertension artérielle et tachycardie
- une phase agonique caractérisée par une hypertonie sympathique, responsable également d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle
- la mort encéphalique caractérisée par l'interruption des afférences centrales avec l'abolition complète du tonus parasympathique.

Il persiste cependant l'influence des centres sympathiques au niveau médullaire, dont le rôle est mal connu[15], mais qui sont responsables de réactions réflexes lors de la stimulation chirurgicale (tachycardie et hypertension artérielle).

Le résultat de la mort encéphalique est donc une disparition totale du contrôle de l'homéostasie avec des troubles de la régulation neuro-endocrinienne, du métabolisme et de l'équilibre hydro-électrolytique.

III.2.1 La régulation thermique :

La mort encéphalique s'accompagne d'une hypothermie qui a tendance à s'aggraver au cours de la réanimation en l'absence de moyens de prévention et/ou de correction. Cette hypothermie est due à une rupture de l'équilibre entre la thermogenèse et la thermolyse du fait de la destruction du centre régulateur hypothalamique[16].

L'évolution de cette destruction se traduit tout d'abord par une phase d'hyperthermie, jusqu'à 40-41°C, due à une thermogenèse accrue, suivie d'un épuisement métabolique et de la suppression de toute activité diencephalique. Celle-ci se traduit par une tendance à la poïkilothermie généralisée, avec la persistance de pertes thermiques par conduction, convection, radiation et évaporation et la disparition de la production de chaleur métabolique par le travail musculaire (disparition du frisson).

Les conséquences de l'hypothermie sont :

- des perturbations métaboliques[17] : déplacement vers la gauche de la courbe de Barcroft, modification du 2-3 diphosphoglycérol, réduction de la consommation d'oxygène, augmentation de la concentration en acide lactique, accroissement du CO₂ total et des bicarbonates, tendance à l'égalisation des pH intra et extracellulaires, hyperglycémie par défaut de consommation cellulaire, effondrement de l'activité de l'ATP et découplage des phosphorylations oxydatives, diminution de la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation et tendance à l'hypokaliémie.

- des perturbations de l'état hémodynamique : tendance à la bradycardie pouvant favoriser la fibrillation ventriculaire, allongement de l'espace QR et du QT, élargissement du QRS (onde J d'Osborne), réduction du débit cardiaque par épuisement, sensibilité du myocarde aux catécholamines et une vasoplégie avec souffrance circulatoire rénale, pancréatique, hépatique et altération des muqueuses et sous-muqueuses du tube digestif.

Le monitoring de la température est donc impératif lors de la réanimation des sujets en état de mort encéphalique. La lutte contre l'hypothermie doit être constante par réchauffement externe (couverture chauffante) et interne (réchauffement des solutés de perfusions).

III.2.2 Altération de la régulation neuro-endocrine :

Les perturbations hormonales sont souvent retardées après la mort encéphalique en raison de la demi-vie prolongée des hormones[5, 18] ou de la persistance d'une vascularisation résiduelle de la glande antéhypophysaire par une branche de la carotide externe[19].

Les différentes études réalisées sur les conséquences de la perturbation hormonale présentent des conclusions discordantes tant sur le type de perturbations (déficit ou non), que sur leurs conséquences sur l'état hémodynamique et sur la qualité des organes à prélever[20, 21, 22].

III.2.3 Le diabète insipide

Complication la plus fréquente mais inconstante[23] de la mort encéphalique, il résulte d'une diminution de la synthèse de la sécrétion de l'hormone antidiurétique par la post-hypophyse. Il est responsable d'une diurèse hypotonique, massive et inappropriée.

Il peut majorer l'hypovolémie et entraîner des désordres métaboliques sévères : hyperosmolarité, hypernatrémie, hypokaliémie, hypermagnésémie, hypophosphorémie, hypocalcémie.

La réanimation a pour but de compenser volume pour volume les pertes urinaires, de corriger les troubles ioniques et de ralentir la diurèse par injection appropriée de desmopressine, de façon à limiter la diurèse à $1 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ [24].

III.2.4 Déficit en hormones thyroïdiennes

Une étude de Novitzky et coll. montre un déficit plasmatique en hormones thyroïdiennes et plus particulièrement en T3, en insuline et en cortisol chez le babouin, 3 à 6 heures après l'induction de la mort encéphalique[25].

Ces modifications hormonales s'accompagnent d'une déplétion des réserves du tissu cardiaque en créatine phosphate, en ATP et en glycogène. Une diminution identique est observée au niveau rénale[26].

Toujours d'après l'article de Novitzky, ces perturbations sont responsables d'une altération du métabolisme aérobie parallèlement à une augmentation du métabolisme anaérobie, dont témoigne la baisse d'utilisation du glucose, du pyruvate et du palmitate, ainsi que l'accumulation de lactates et d'acides gras libres dans le plasma après la mort cérébrale[27]. Ce déficit hormonal s'accompagne d'une détérioration de l'état hémodynamique.

Du fait de la demi-vie plasmatique supérieure à 24 heures, le déficit en hormones thyroïdiennes n'est pas dû à une baisse de TSH ou de thyroxine (T4) dont les dosages sont normaux dans les différentes séries. En revanche, on observe de façon quasi-constante et de manière précoce un déficit en tri-iodothyronine (T3), associé à une augmentation de la reverseT3 (rT3), forme inactive de la T3, produite par dé-iodation périphérique de la T4 plasmatique[15, 18, 22].

La signification physiopathologique de cette orientation des hormones thyroïdiennes circulantes appelé syndrome de basse T3 ou « Euthyroid sick syndrome », que l'on retrouve dans de nombreuses autres circonstances : sepsis, stress, traumatismes, états de choc, infarctus du myocarde, circulation extracorporelle, utilisation de médicaments inotropes positifs, est encore mal connue[28].

Cette diminution des hormones thyroïdiennes n'est pas simplement expliquée par la nécrose et la mort du système hypothalamo-hypophysaire car des études ont montré que, chez certains patients en état de mort encéphalique, il persiste une réponse positive au test de stimulation par la TRH [19]. Une circulation hypothalamique résiduelle semblerait persister dans certains cas malgré une angiographie objectivant un arrêt de la circulation cérébrale.

Les études réalisées sur la substitution en hormones thyroïdiennes restent discordantes. Une seule étude montre un bénéfice[29] mais réalise une triple substitution hormonale (T3, cortisol et insuline). Les autres études réalisées jusqu'à présent ne concluent pas au bénéfice d'une hormonothérapie substitutive[21, 26, 30].

Au niveau cellulaire, il a été démontré une augmentation des nucléotides intracellulaires au niveau de certains greffons (pancréas, reins) provenant de donneurs traités par la T3 mais aucune différence significative n'a été montrée au niveau des cellules cardiaques de ces mêmes donneurs[31].

III.2.5 Autres anomalies hormonales

Toujours d'après Novitsky, une diminution du cortisol plasmatique a été décrite[29] mais les études sur le sujet ne permettent pas de conclure à la nécessité d'une corticothérapie substitutive [21].

III.2.6 La régulation glycémique

L'hyperglycémie est fréquente au cours des états de mort encéphalique. Elle est attribuée à la libération intense de catécholamines lors de l'orage neurologique ainsi qu'à une réduction des besoins en hydrates de carbone.

L'hyperglycémie doit être traitée par injection continue d'insuline adaptée aux valeurs de la glycémie. Le maintien d'une glycémie normale permet d'éviter une hyperosmolarité aggravant les pertes hydriques.

III.2.7 Altérations de l'équilibre hydroélectrolytique

Des troubles hydro-électrolytiques importants surviennent au cours de la mort cérébrale, liés au remplissage vasculaire et aux modifications neuro-hormonales, en particulier le diabète insipide. Nous avons vu précédemment que ce diabète est responsable d'une tendance à l'hypermnatémie et à l'hypokaliémie. La mort cérébrale entraîne également des perturbations du métabolisme phosphocalcique.

III.2.8 Anomalies du calcium

Une seule étude jusqu'à maintenant a étudié l'incidence de l'hypocalcémie chez les patients en état de mort encéphalique. Dans cette étude, l'hypocalcémie concerne 91% des patients pour la calcémie totale et seulement 35% pour la calcémie ionisée. Les hypocalcémies trouvées durant cette période sont modérées, probablement induites par l'hémodilution et insuffisantes pour entraîner une altération de la contractilité myocardique. Par ailleurs, la valeur du calcium ionisé est sans rapport avec celle du calcium total[32].

III.2.9 Anomalies du phosphore

Une hypophosphorémie sévère ($< 0,4 \text{ mmol.L}^{-1}$) est constatée chez 42 % des donneurs d'organes. L'hypophosphorémie est connue comme pouvant être responsable d'une dysfonction myocardique réversible[33].

III.3 Perturbations hémodynamiques

Les conséquences précoces de la mort encéphalique sur les paramètres hémodynamiques ont été décrites initialement dans des études expérimentales menées chez le babouin et le porc[23, 34]. Après une période initiale brève (30 min) de bradycardie (témoin d'une hypertonie parasympathique contemporaine de l'hypertension intracrânienne) survient l'augmentation massive mais transitoire de la pression artérielle moyenne et de la contractilité du ventricule gauche évaluée par la mesure en continu de la dérivée première par rapport au temps de la pression intraventriculaire gauche maximale (dP_{max}/dt)[34].

L'orage sympathique est le résultat de cette période d'hypertonie sympathique succédant immédiatement à l'installation de la mort encéphalique.

A cette période succède une instabilité hémodynamique caractérisée par la diminution lente de la pression artérielle moyenne. L'altération précoce de la réserve fonctionnelle myocardique est confirmée par la chute des valeurs de dP_{max}/dt et l'absence d'augmentation du débit cardiaque en réponse à une expansion volémique[34]. Ce test dynamique est utile pour mettre en évidence une différence concernant les valeurs du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et du rapport dP_{max}/dt entre les animaux en état de mort encéphalique et ceux du groupe contrôle.

III.4 La dysfonction myocardique

L'étude histologique du myocarde des sujets en état de mort encéphalique met en évidence des lésions du tissu de conduction, des fibres musculaires lisses coronaires, associées à un vasospasme ou à une nécrose myocytaire[35, 36]. Ces constatations anatomo-pathologiques ont été confirmées depuis par de nombreuses études[37, 38, 39, 40]. En outre, il apparaît que dans les études expérimentales, les lésions myocardiques sont plus fréquentes en cas d'élévation brutale de la pression intracrânienne[40]. Ainsi, de telles lésions sont observées au cours des hémorragies méningées[41, 42, 43].

Ces lésions ischémiques semblent être la conséquence de la mort encéphalique. Elles se constituent vraisemblablement au cours de l'orage sympathique précédant le passage en mort cérébrale. L'hypertonie sympathique ou vagale peut induire des lésions myocardiques [44, 45]. Le rôle d'une toxicité directe des catécholamines endogènes, libérées massivement à partir des terminaisons nerveuses sympathiques cardiaques, a été suggéré [25, 35]. Cette

hypothèse d'une cardiopathie catécholaminergique a été confirmée par des travaux menés chez le babouin, montrant la prévention des lésions ischémiques myocardiques par une sympathectomie cardiaque totale avant l'induction de la mort encéphalique[46], une imprégnation préalable à la mort encéphalique par β -bloquants [35, 47] ou un traitement préventif par vérapamil[48]. Celui-ci agirait en prévenant l'augmentation du calcium intracytosolique induite par le relargage des catécholamines.

Mertès et coll. [49, 50], en utilisant une méthode de microdialyse myocardique, ont retrouvé des concentrations intra-tissulaires de noradrénaline et de neuropeptide Y supérieures aux concentrations plasmatiques autour des terminaisons neuronales. Cette libération intratissulaire explosive de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses intraventriculaires provoque une puissante stimulation de la contraction myocardique, augmentant ainsi brutalement la consommation en oxygène. L'élévation concomitante des concentrations de neuropeptide Y, puissant vasoconstricteur, limite l'augmentation de la perfusion coronaire et aggrave la dette en O_2 du myocarde. Il en résulte une déviation du métabolisme aérobie myocardique vers un métabolisme anaérobie avec l'augmentation de la production myocardique de lactates, reflet d'une ischémie myocardique[51]. Les conséquences délétères de cette véritable ischémie myocardique fonctionnelle peuvent être prévenues par l'administration préalable d'un antagoniste des récepteurs α et β -adrénergiques (le labétalol)[47].

III.5 Modifications des principales voies de transduction du signal dans le myocarde

La densité des récepteurs β -myocardiques est susceptible de varier dans diverses situations physiopathologiques. Ainsi, sous l'effet d'une stimulation catécholaminergique, les récepteurs β peuvent devenir non fonctionnels par trois mécanismes : le premier correspond à un découplage entre le récepteur β et la protéine G ; le second est lié à une internalisation du récepteur ; le troisième est la dégradation des récepteurs[52]. La diminution du couplage récepteurs β -adrénergiques/adénylyl-cyclase pourrait contribuer au dysfonctionnement myocardiques des patients en état de mort encéphalique. Ce phénomène pourrait également expliquer l'effet bénéfique des hormones thyroïdiennes qui sont capables d'activer l'adénylyl-

cyclase par une voie indépendante des récepteurs β -adrénergiques. Le prétraitement par labétalol, dans un modèle de mort encéphalique chez le porc, atténue la désensibilisation des récepteurs [47].

Une étude chez des sujets en état de mort encéphalique révèle une baisse de la densité en récepteurs en cas d'utilisation intensive des catécholamines exogènes[53]. Une étude animale a montré une baisse de l'activité de l'adénylyl cyclase (responsable d'une baisse de production d'AMPc) dans l'heure suivant la mort encéphalique, suggérant une désensibilisation des récepteurs myocardiques[54]. Néanmoins ces études semblent controversées, avec notamment l'étude de Bittner et coll., qui montre l'absence de baisse du nombre de récepteurs β -adrénergiques au niveau de la cellule myocardique et parle même d'un phénomène de « up-regulation » de la mort encéphalique sur les récepteurs β -adrénergiques[55].

III.6 Déficit énergétique

Le maintien d'une oxygénation adéquate des organes à prélever est un objectif constant de la réanimation du sujet en état de mort encéphalique. L'analyse de la relation entre la consommation et le transport artériel d'oxygène montre qu'une hypoxie tissulaire prouvée et associée à une hyperlactatémie est pratiquement toujours présente chez les sujets en état de mort cérébrale, même lorsque les paramètres hémodynamiques usuels (pression artérielle, fréquence cardiaque) ne sont pas alarmants. Cette hypoxie tissulaire, présente malgré les niveaux élevés de transport artériel en oxygène, suggère l'existence d'un trouble de l'extraction périphérique de l'oxygène [56, 57].

En outre, des études expérimentales ont confirmé le déséquilibre entre les apports et la demande en O_2 responsable de l'ischémie myocardique constatée chez le sujet en état de mort encéphalique, par l'observation de l'évolution du débit sanguin coronaire par rapport à la concentration interstitielle en adénosine mesurée grâce à une technique de microdialyse[51]. L'augmentation du débit sanguin coronaire est limitée par la vasoconstriction coronaire induite par la libération de noradrénaline et de neuropeptide Y, alors que les taux interstitiels d'adénosine, témoignent de la demande accrue en O_2 .

IV METABOLISME DU CALCIUM

Le calcium ionisé est un important régulateur de divers processus cellulaires comme la contraction musculaire, le couplage stimulus-sécrétion, la cascade des réactions de la coagulation sanguine, l'activité enzymatique et l'excitabilité membranaire. C'est également un messager intracellulaire de l'action hormonale[58].

IV.1 Régulation du métabolisme calcique

L'organisme humain renferme approximativement 1 kilogramme de calcium ; quatre vingt dix neufs pour cent sont situés dans les os où, avec le phosphate, ils forment les cristaux d'hydroxyapatite qui fournissent le constituant inorganique et structural du squelette.

La plus grande partie du calcium osseux n'est pas librement échangeable avec le calcium du liquide extracellulaire. Environ 1 % du calcium squelettique forme un pool librement échangeable et, avec 1 % du calcium total présent dans l'espace périostique, il constitue le pool miscible des ions calcium. De ce fait, l'os constitue un réservoir important de calcium.

La régulation de la quantité de calcium dans le liquide extracellulaire est assurée par deux hormones principales : la parathormone et le calcitriol.

Le calcium plasmatique peut exister sous trois formes : celle d'un complexe avec des acides organiques, celle liée à des protéines et celle ionisée. Environ 6 % du calcium total forment un complexe avec le citrate, le phosphate et d'autres anions. Le reste du calcium se répartit presque également entre une forme liée aux protéines (surtout à l'albumine) et une forme ionisée (non liée). Le calcium ionisé est la fraction biologiquement active. La concentration du calcium extracellulaire est d'environ 5 mmol.L^{-1} , celle du liquide intracellulaire est d'environ $0,1 \text{ à } 10 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$ et la concentration associée aux organites intracellulaires comme les mitochondries et le réticulum endoplasmique est de l'ordre de $1 \text{ à } 20 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$.

En dépit de ce gradient de concentration et d'un gradient électrique transmembranaire favorable, les ions calcium ne peuvent entrer dans la cellule. Il existe plusieurs mécanismes permettant de modifier la concentration du calcium ionisé cytosolique :

- Mécanisme d'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de capacité élevée mais de faible affinité pour le calcium.
- Une pompe $\text{Ca}^{2+}/2\text{H}^+$ dépendante de l'ATPase qui expulse un ion calcium en échange de deux ions d'hydrogène. Cette pompe possède une affinité élevée pour le calcium, mais sa capacité est faible et elle est probablement responsable de la modulation fine du calcium cytosoplasmique.
- Mobilisation à partir des pools des mitochondries et du réticulum endoplasmique ou déposé dans les pools de ces organites.

Il existe une protéine régulatrice dépendante du calcium et connue sous le nom de calmoduline, protéine dont le poids moléculaire est de 17kDa et dont la structure et la fonction sont comparables à celles de la protéine C musculaire. La liaison du calcium sur la calmoduline entraîne une modification de la conformation responsable de la possibilité pour la calmoduline d'activer ou d'inactiver les enzymes. En plus de ces effets sur les enzymes et le transport des ions, le couple calcium-calmoduline régule l'activité de nombreux éléments structuraux cellulaires : le complexe actine-myosine du muscle lisse, qui est sous contrôle β -adrénergique, et divers processus opérant par l'intermédiaire des microfilaments dans les cellules non contractiles : la mobilité cellulaire, les changements de conformation, la mitose, la libération de granules et l'endocytose.

Dans le plasma, les concentrations de l'ion calcium et celle de l'ion phosphate sont presque égales à leurs produits de solubilité ; ainsi, la liaison aux protéines peut protéger contre la précipitation et la calcification ectopique. Des modifications des concentrations protéiques plasmatiques (surtout de l'albumine, mais les globulines fixent également le calcium) entraînent parallèlement des changements de taux de calcium plasmatique total. On estime que la baisse de $14,5 \mu\text{mol.L}^{-1}$ d'albumine entraîne une diminution du calcium plasmatique total d'environ $2 \mu\text{mol.L}^{-1}$. Une augmentation de l'albumine plasmatique entraîne l'effet contraire. L'association du calcium avec les protéines plasmatiques dépend du pH sanguin : l'acidose favorise la forme ionisée alors que l'alcalose stimule la liaison et provoque une diminution concomitante du calcium ionisé.

L'homéostasie calcique est assurée par deux hormones :

- la parathormone (PTH): hormone de masse moléculaire de 9,5 kDa dont le tiers N-terminal de la molécule est responsable de la pleine activité biologique. La régulation de son métabolisme est fonction du taux de calcium sérique où une baisse du taux de calcium sérique entraîne une augmentation du taux de PTH est inversement. La sécrétion du précurseur de la PTH, la proparathormone, semble continue et la régulation du taux de parathormone se fait par augmentation de son élimination. Le rôle de la PTH est de restaurer la concentration calcique normale du liquide extracellulaire en agissant directement sur les os et le rein et, indirectement, sur la muqueuse intestinale (grâce à la stimulation de la synthèse de calcitriol). La parathormone augmente la vitesse de la résorption osseuse, y compris les phases organique et inorganique, ce qui déplace les ions calcium vers le liquide extracellulaire ; réduit la clairance rénale ou l'excrétion du calcium, augmentant ainsi la concentration de ce cation dans le liquide extracellulaire, et augmente l'efficacité de l'absorption intestinale du calcium en favorisant la synthèse du calcitriol. Les changements les plus rapides s'effectuent par l'intermédiaire de l'action sur le rein, mais les effets les plus importants se situent au niveau osseux.

-le calcitriol : c'est la seule hormone capable de favoriser le transport du calcium contre un gradient de concentration présent dans la membrane de la cellule intestinale. Cette hormone est produite par une série complexe de réactions enzymatiques qui font intervenir le transport plasmatique de molécules précurseurs, dont le chef de file est la vitamine D, vers plusieurs tissus différents (figure 4.1) : cutané, hépatique et rénale. La molécule active, le calcitriol, est transportée vers d'autres organes où elle stimule des processus biologiques par des mécanismes similaires à ceux des hormones stéroïdiennes.

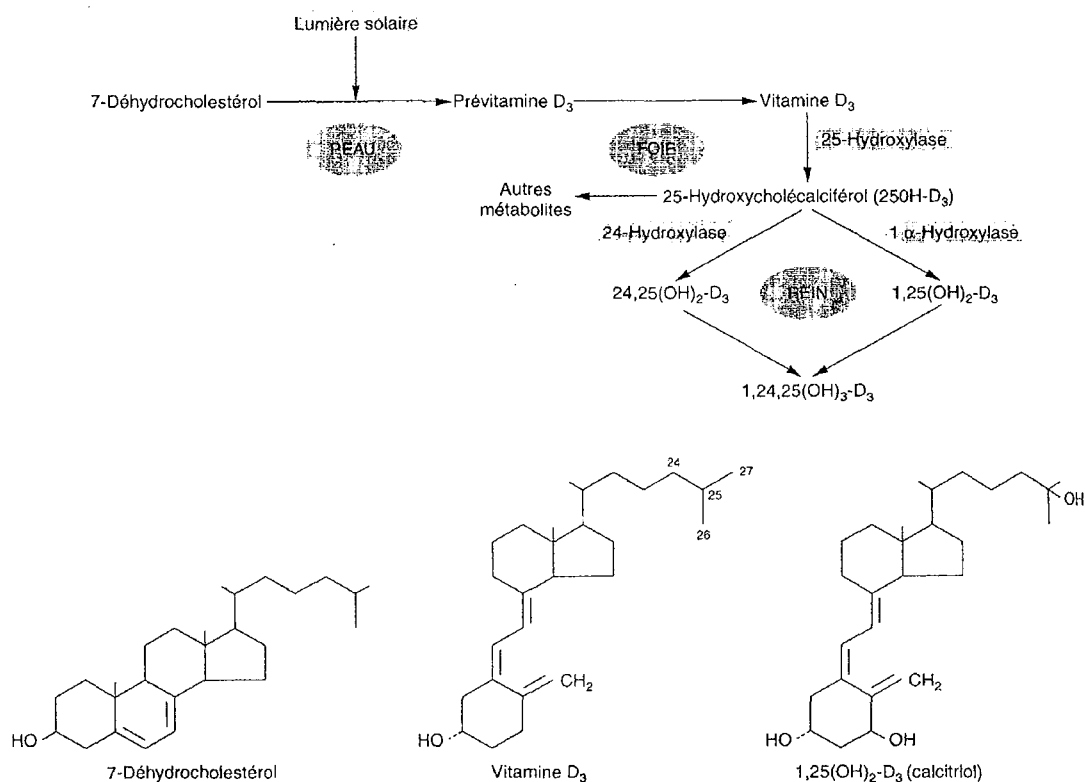


Figure 4-1. Formation et hydroxylation de la vitamine D₃.

La régulation du métabolisme et de la synthèse du calcitriol se fait par rétroaction. Des régimes pauvres en calcium et l'hypocalcémie entraînent de nettes augmentations de l'activité 1 α -hydroxylasique, enzyme intervenant au niveau rénal dans la dernière réaction pour la formation du calcitriol. Cet effet nécessite également l'intervention de la PTH. Le calcitriol est également un régulateur de sa propre production, des taux élevés de calcitriol inhibant la 1 α -hydroxylase rénale. Les effets du calcitriol sur la muqueuse intestinale restent mal connus et le mécanisme expliquant le transfert des ions calcium et phosphate à travers la muqueuse intestinale fait l'objet de nombreuses recherches (figure 4.2).

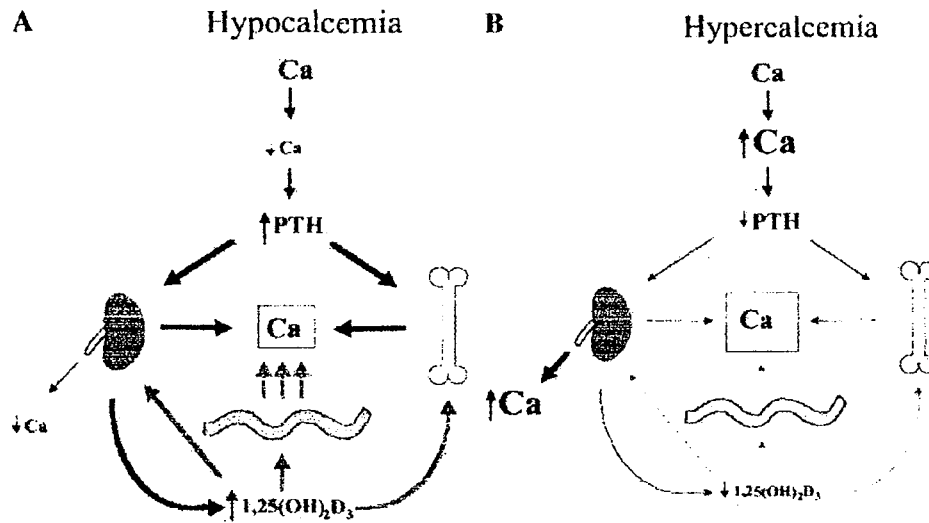


Figure 4-2. Rôle de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dans l'homéostasie du calcium. Interaction de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et de la PTH dans les tissus (reins, intestin et os) pour l'homéostasie du calcium.

Les variations de la calcémie entraînent un effet « feed back » sur la sécrétion en parathormone et en calcitonine. La parathormone est l'hormone principale dans la régulation du métabolisme calcique par action directe sur les reins et sur les os. La calcitonine intervient secondairement sur l'intestin et sur les os. Les variations rapides de calcium sont donc contrôlées par la PTH alors que les dysfonctions chroniques sont régulées par la calcitonine. Une diminution de la calcémie entraîne immédiatement une augmentation de la sécrétion de la PTH. Celle-ci est responsable d'une diminution de la calciurie et une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium. Ce mécanisme rénal se fait par une augmentation de la clairance rénale du phosphore. La PTH et l'hypophosphorémie secondaire sont responsables de la stimulation de la calcitonine. Celle-ci intervient environ 24 heures après le début de l'hypocalcémie. Un à deux jours après le début de l'hypocalcémie, il y a une augmentation de l'activité ostéoclastique et une libération du calcium osseux. Une augmentation de l'absorption du calcium intestinal apparaît également après 24 à 48 heures.

IV.2 Rôle des ions calcium dans l'organisme

IV.2.1 Médiateur de l'action hormonale

Le rôle du calcium ionisé dans l'action des hormones est suggéré par le fait :

- que l'effet de plusieurs hormones est moindre dans les milieux sans calcium ou quand le calcium intracellulaire est diminué
- que l'effet peut-être mimé par les agents qui augmentent le calcium cytoplasmique
- que les hormones influencent le taux de calcium ionisé intracellulaire.

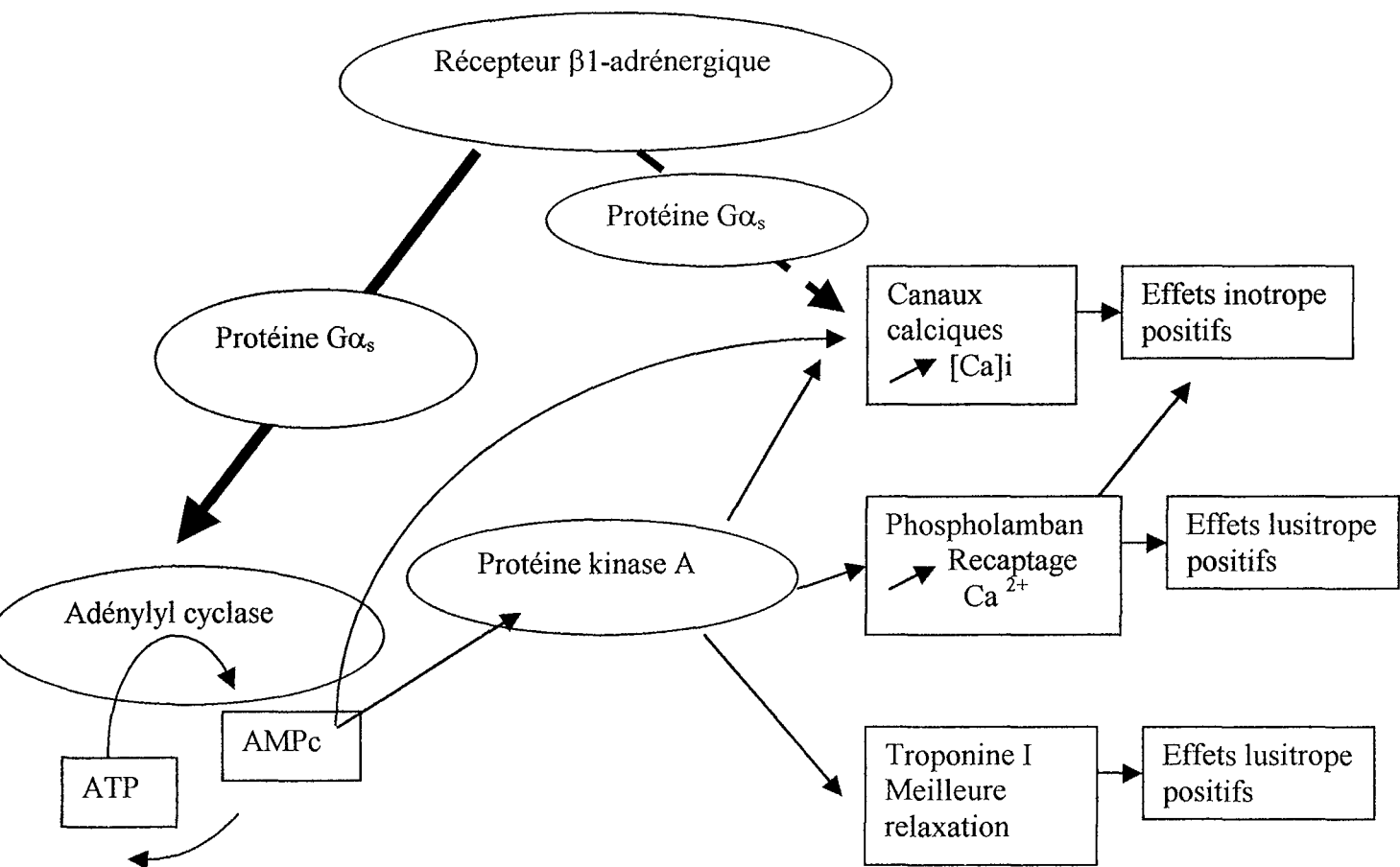
La source initiale de calcium serait constituée de réservoir que sont les organites intracellulaires. Cette source semble suffisante pour la manifestation des premiers effets des hormones. Pour une action plus soutenue des hormones, il est nécessaire d'avoir recours à une stimulation de l'influx de calcium par l'intermédiaire des canaux calciques ou une réduction de la sortie d'ions calcium. Cette inhibition pourrait dépendre d'une augmentation concomitante d'AMPc.

IV.2.2 Rôle du calcium dans le muscle cardiaque

L'aspect global de la contraction cardiaque ressemble à celui du muscle squelettique. Le muscle cardiaque est strié et utilise le système actine-myosine-tropomyosine-troponine. Par contre, le muscle cardiaque présente un rythme intrinsèque de contraction et les myocytes communiquent entre eux en raison de leur nature syncytiale. Le système tubulaire T est plus développé dans le muscle cardiaque, tandis que le réticulum sarcoplasmique est moins étendu. Par conséquent, l'apport intracellulaire de calcium pour la contraction est moindre. La contraction du muscle cardiaque dépend ainsi du calcium extracellulaire. Si le muscle cardiaque isolé est privé de calcium, il arrête de battre au bout d'une minute, alors que le muscle squelettique peut continuer à se contracter en l'absence de source extracellulaire de calcium.

L'AMPc joue un rôle plus important dans le muscle cardiaque que dans le muscle squelettique. Il module les taux intracellulaires de calcium en activant des protéines kinases. Ces enzymes phosphorylent diverses protéines de transport dans le sarcolemme et le réticulum sarcoplasmique, ainsi que dans le complexe régulateur troponine-tropomyosine, ce qui modifie les concentrations intracellulaires de calcium et la sensibilité des protéines contractiles au calcium. Il existe une certaine corrélation entre la phosphorylation de la troponine I et l'augmentation de la contraction du muscle cardiaque induite par les catécholamines. Ceci peut expliquer les effets inotropes des composés β -adrénergiques sur le cœur (Figure 4.3).

Figure 4.3. Influence des récepteurs β -adrénergique sur la contraction myocardique.



Le rôle important joué par le calcium dans la contraction du muscle cardiaque signifie que l'entrée et la sortie du calcium dans les myocytes sont régulées. La modification du battement par le calcium intracellulaire est décrite par son amplitude et par les vitesses d'augmentation et de diminution du calcium intracellulaire. Il existe trois protéines membranaires intervenant dans ce processus : les canaux calciques, l'échangeur Ca^{2+} - Na^{+} et la Ca^{2+} -ATPase.

-Canaux calciques. Le calcium entre dans les myocytes par ces canaux qui permettent seulement l'entrée des ions calciques. Le canal le plus important est le type L (courant de longue durée, de conductance élevée) ou canal calcique lent, qui dépend du potentiel trans membranaire, dans la mesure où une dépolarisation induite par la propagation du potentiel d'action cardiaque l'ouvre et que la repolarisation le ferme. Ces canaux correspondent au récepteur de la dihydropyridine du muscle squelettique.

Les canaux calciques lents sont régulés par des protéines kinases dépendantes de l'AMPc (activatrices) et des protéines kinases dépendantes du GMPc (inhibitrices). Ces canaux peuvent être bloqués par des inhibiteurs du canal calcique.

Les canaux calciques rapides (type T, transitoire) existent aussi dans le plasmolème, bien qu'en nombre moins important. Ils contribuent probablement à la phase précoce de l'augmentation des ions calcium myoplasmiques.

L'augmentation résultante des concentrations de calcium dans le myoplasme provoque l'ouverture du canal de libération du calcium du réticulum sarcoplasmique par l'intermédiaire d'un canal ionique spécialisé qui est le récepteur à la ryanodine. Ce phénomène est la libération des ions calcium induite par les ions calcium (calcium-induced calcium release : CICR). On estime qu'environ 10 % du calcium impliqué dans la contraction entrent dans le cytoplasme à partir du liquide extracellulaire et que 90 % proviennent du réticulum sarcoplasmique. Cependant, ces 10 % jouent un rôle important, car la vitesse d'augmentation du calcium est élevée et que l'entrée par les canaux calciques contribue largement à celle-ci.

Pendant la relaxation, la diminution du calcium intracellulaire est obtenue par le recaptage du calcium dans le réticulum sarcoplasmique par une protéine appelée SERCA (sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase) ou par l'expulsion des ions calcium dans le milieu extracellulaire par l'intermédiaire de l'échangeur sodium-calcium.

-Echangeur Ca^{2+} - Na^{+} . Il s'agit de la principale voie de sortie des ions calcium des myocytes. Dans les myocytes au repos, il aide à abaisser la concentration en calcium libre, en échangeant un calcium contre trois ions sodium. L'énergie nécessaire pour la sortie des ions calcium des cellules provient de l'entrée intracellulaire des ions sodium extracellulaires. Cet échange contribue à la relaxation, mais le sens des flux peut être inversé durant l'excitation. A cause de l'échangeur Ca^{2+} - Na^{+} , tout processus qui augmente le sodium intracellulaire va secondairement induire l'augmentation du calcium intracellulaire, ce qui augmentera la force de contraction : effet inotrope positif.

- Ca^{2+} ATPase. Cette pompe à calcium, localisée dans le sarcolemme, contribue aussi à la sortie du calcium, mais joue un rôle mineur comparé à celui de l'échangeur Ca^{2+} - Na^{+} . En période d'équilibre, l'entrée des ions calcium dans les cardiomyocytes doit être égal à la sortie. Les facteurs qui régulent le CIRC pour un niveau donné du calcium intracellulaire sont le contenu du réticulum sarcoplasmique en ions calcium et les propriétés du récepteur à la ryanodine. Le contenu du réticulum sarcoplasmique en calcium est autorégulé[59] mais modulé par le phospholamban.

Le phospholamban est une protéine pentamérique présente dans la paroi du réticulum sarcoplasmique qui régule la biologie du calcium dans les cardiomyocytes. Il joue le rôle de « frein » agissant à l'état de base sur la protéine SERCA 2. Ce « frein » est levé par phosphorylation et entraîne ainsi une augmentation de la séquestration du calcium dans le réticulum sarcoplasmique, accélère la relaxation myocardique et améliore finalement la force de contraction par augmentation de la concentration du calcium dans le réticulum sarcoplasmique.

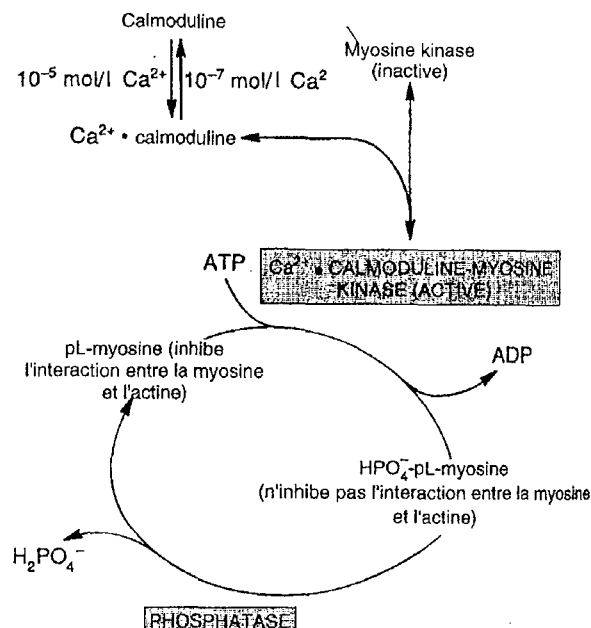
IV.2.3 Rôle du calcium dans la régulation de la contraction du muscle lisse

Les muscles lisses ont des structures moléculaires similaires à celles des muscles striés, mais les sarcomères ne sont pas alignés de sorte à donner une apparence striée. Les muscles lisses contiennent des molécules d' α -actinine et de tropomyosine, tout comme les muscles striés. Ils ne possèdent pas le système de troponine et les chaînes légères des molécules de myosine des muscles lisses sont différentes de celles de la myosine des muscles

striés. Cependant, comme pour les muscles striés, la contraction des muscles lisses est régulée par le calcium.

Quand la myosine des muscles lisses se lie à l'actine-F en l'absence d'autres protéines musculaires, comme la tropomyosine, on ne décèle aucune activité ATPasique. Cette absence d'ATPase est une situation complètement différente de celle décrite pour la myosine et l'actine-F des muscles striés, où l'activité ATPasique est abondante. La myosine des muscles lisses contient une chaîne légère (chaîne légère p) qui empêche la liaison des têtes de la myosine à l'actine-F. La chaîne légère p doit être phosphorylée pour que l'actine-F puisse activer l'ATPase de la myosine. L'hydrolyse de l'ATP par l'ATPase est environ dix fois plus lente que l'activité correspondante dans les muscles squelettiques. Le phosphate des chaînes légères de la myosine peut chélater le calcium lié au complexe tropomyosine-troponine T-actine, entraînant une accélération du taux de formation des ponts transversaux entre les têtes de myosine et l'actine-F. La phosphorylation des chaînes légères p amorce le cycle d'attachement-détachement au cours de la contraction des muscles lisses (figure 4.4).

Figure 4.4. Régulation de la contraction des muscles lisses par l'ion calcium.



Le sarcoplasme des muscles lisses contient une kinase des chaînes légères de la myosine dépendante du calcium. L'activation de la kinase des chaînes légères par le calcium nécessite la liaison du complexe calmoduline- 4Ca^{2+} à la sous-unité kinase. La kinase des chaînes légères, activée par le complexe calmoduline-calcium, phosphoryle la chaîne légère p qui

cesse alors d'inhiber l'interaction entre la myosine et l'actine-F. Le cycle de la contraction peut alors commencer.

La relaxation du muscle lisse a lieu lorsque la concentration sarcoplasmique de calcium tombe en dessous de 10^{-7} mmol.L⁻¹. Le calcium se dissocie de la calmoduline qui se détache, à son tour, de la kinase de la chaîne légère p de la myosine, ce qui inactive la kinase. Aucun nouveau phosphate ne se lie à la chaîne légère p et la phosphatase de la chaîne légère, continuellement active et indépendante du calcium, enlève les phosphates déjà fixés à la chaîne légère p. La chaîne légère p de la myosine, ainsi déphosphorylée, inhibe la liaison des têtes de myosine à l'actine-F et l'activité de l'ATPase. En présence d'ATP, la tête de myosine se détache de l'actine-F, mais elle ne peut plus s'y rattacher parce que la chaîne légère est déphosphorylée, de sorte que le muscle se relâche.

La kinase des chaînes légères p de la myosine n'est pas directement modifiée ou activée par l'AMPc. Cependant, la protéine kinase qui est habituellement activée par l'AMPc peut phosphoryler la kinase des chaînes légères de la myosine (mais pas la chaîne légère p elle-même). La kinase phosphorylée des chaînes légères de la myosine possède une affinité beaucoup plus faible pour la calmoduline-calcium et elle est donc moins sensible à l'activation. En conséquence, une augmentation de l'AMPc réduit la contraction des muscles lisses pour une élévation donnée du calcium sarcoplasmique. Ce mécanisme moléculaire peut expliquer l'effet relaxant de la stimulation β -adrénergique sur les muscles lisses.

Une autre protéine semble jouer un rôle dépendant du calcium dans la régulation de la contraction des muscles lisses : c'est la caldesmone. Cette protéine se trouve dans tous les muscles lisses, ainsi que dans certains tissus non musculaires. En présence de faibles concentrations de calcium, elle se lie à la tropomyosine et à l'actine. Ceci empêche l'interaction de l'actine avec la myosine, maintenant le muscle dans un état relâché. A des concentrations plus élevées de calcium, le complexe calcium-calmoduline se lie à la caldesmone, la libérant de l'actine. Cette dernière est alors libre pour interagir avec la myosine et la contraction peut avoir lieu. La caldesmone est aussi régulée par phosphorylation ou déphosphorylation. Elle ne peut pas se lier à l'actine F, libérant une fois de plus celle-ci pour interagir avec la myosine. La caldesmone peut aussi participer à l'organisation de la structure de l'appareil contractile dans le muscle lisse. Beaucoup de ces effets ont été mis en évidence in vitro et le rôle physiologique de cette protéine est toujours à l'étude.

IV.2.4 Rôle du calcium dans la libération des catécholamines

Dans la médullosurrénale, le stockage des catécholamines se fait dans les granules chromaffines, organites où a lieu la biosynthèse, l'incorporation, le stockage et la sécrétion des catécholamines. Ces granules contiennent en plus des catécholamines, un certain nombre de substances dont l'ATP-Mg²⁺, les ions calcium, la dopamine β -hydroxylase et une protéine : la chromogranine A.

La stimulation nerveuse de la médullosurrénale provoque la fusion des membranes de granules de stockage avec la membrane plasmatique, entraînant la libération exocytotique de noradrénaline et d'adrénaline. Ce processus est dépendant du calcium et, comme la plupart des processus exocytotiques, stimulé par les agents cholinergiques et β -adrénergiques, et inhibé par les agents α -adrénergiques.

IV.3 Conséquences physiopathologiques d'une hypocalcémie

Le terme d'hypocalcémie est généralement défini par une baisse de la calcémie totale mais d'importantes perturbations de l'homéostasie de la calcémie ionisée peuvent exister malgré l'absence d'importantes modifications de la calcémie totale. Le dosage de la calcémie ionisée est donc nécessaire pour guider une supplémentation calcique.

Les premiers symptômes cliniques d'une hypocalcémie sont l'irritabilité neuro-musculaire qui, lorsqu'elle est modérée, est responsable de crampes musculaires et de tétanie. L'hypocalcémie aiguë sévère entraîne une paralysie tétanique des muscles respiratoires, un laryngospasme, des convulsions graves et la mort. L'hypocalcémie de longue durée est à l'origine d'altérations cutanées, d'une cataracte et de calcification des noyaux de la base du cerveau.

Au niveau de la performance du ventricule gauche, une diminution de 50 % de la valeur de la calcémie ionisée par rapport à la normale entraîne une réduction du volume d'éjection ventriculaire et de la pression télé-diastolique d'environ 55 %.

L'existence d'une cardiopathie ischémique aggrave l'action de l'hypocalcémie. Si sur un cœur sain, les perturbations liées à l'hypocalcémie apparaissent pour une diminution de 50 % de la calcémie, la présence d'une cardiopathie ischémique fait apparaître des anomalies pour une baisse de la calcémie de 30 %.

La fraction de raccourcissement du ventricule gauche est diminuée. L'hypocalcémie paraît être également responsable d'une vasodilatation coronaire.

Une baisse du calcium ionisé est responsable d'une diminution du débit cardiaque et d'une diminution du volume d'éjection du ventricule gauche dès $0,72 \text{ mmol.l}^{-1}$ [60].

L'hypocalcémie est responsable d'une diminution de la pression artérielle systémique, mais le mécanisme responsable de cette baisse de la pression artérielle systémique n'est pas clairement défini.

Ces données brièvement revues dans ce sous-chapitre montrent le rôle important joué par le calcium dans différents processus physiologiques. L'altération de ces processus, en présence d'une hypocalcémie, pourrait contribuer aux dysfonctionnements d'organes, notamment cardio-vasculaire, observés chez les patients en état de mort encéphalique.

V PHYSIOLOGIE DU PHOSPHORE

Le phosphore joue un rôle important dans plusieurs aspects du métabolisme cellulaire notamment dans la synthèse d'adénosine-triphosphate (ATP), qui est la source d'énergie pour de nombreuses réactions cellulaires et de 2-3 diphosphoglycérate (2-3 DPG) qui régule la dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine. Le phosphore est également un composant important des phospholipides dans les membranes cellulaires. Les modifications du contenu en phosphore ou de sa concentration intra ou extracellulaire ou des deux modulent l'activité d'un grand nombre de processus métaboliques [61].

Parmi le phosphore contenu dans l'organisme, 80 à 85 % sont retrouvés dans le squelette. Le reste est largement distribué à travers l'organisme sous la forme de composés organiques de phosphate. Dans le liquide extracellulaire, y compris le sérum, le phosphore est présent essentiellement sous forme de phosphate inorganique (Pi). Dans le plasma, plus de 85 % du phosphore sont présent sous forme d'ions libres et moins de 15 % sont liés aux protéines.

La concentration plasmatique physiologique de phosphore exprimée sous forme de phosphate inorganique est de 0,89 à 1,44 mmol.L⁻¹ chez l'adulte normal. Il existe un cycle nyctéméral de la phosphorémie (variation de 0,192 à 0,32 mmol.L⁻¹), la concentration la plus basse intervenant entre 8 h et 11 h du matin. Une variation saisonnière de la phosphorémie existe également : la concentration est plus élevée au cours de l'été et plus basse pendant l'hiver. La concentration sérique de phosphate est nettement plus élevée chez les enfants au cours de la croissance puis diminue progressivement au cours de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte. La concentration est également augmentée au cours de la grossesse.

V.1 Régulation de la phosphorémie

Les principaux déterminants de la concentration sérique de phosphore sont l'apport alimentaire et l'absorption gastro-intestinale de phosphore. L'excrétion urinaire de phosphore et enfin les mouvements entre les compartiments intra et extra cellulaires. Une anomalie dans l'une de ces étapes peut entraîner soit une hypo-, soit une hyperphosphorémie. L'alimentation courante fournit environ 25,6 à 44,8 mmoles de phosphore quotidiennement. Soixante à 80 %

sont absorbés dans l'intestin essentiellement par transport passif mais il existe aussi un transport actif stimulé par le calcitriol.

V.1.1 Rôle du rein dans la régulation de la phosphorémie

Le rein joue un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie du phosphore. La plupart du phosphore inorganique présent dans le sérum est ultrafiltrable par le glomérule. A des concentrations physiologiques de phosphore sérique et pendant un régime alimentaire normalement enrichi en phosphore, environ 192 à 224 mmoles par jour de phosphore sont filtrés par le rein.

Plus de 80 % de la charge filtrée est réabsorbée dans le tubule proximal et une plus petite quantité dans le tubule distal. La réabsorption proximale est un processus dépendant du sodium (co-transport Na-Pi) situé sur la bordure en brosse apicale de la cellule tubulaire. Deux différents types de transporteur Na-Pi ont été identifiés et clonés (type 1 et type 2). La plupart des facteurs hormonaux qui régulent la réabsorption tubulaire de phosphate sont capables de moduler l'expression sur la membrane apicale de la cellule tubulaire proximale du cotransport Na-Pi de type 2.

Ce cotransport est principalement régulé par l'apport en phosphore et la parathormone. La restriction en phosphore augmente la réabsorption et une supplémentation en phosphore la diminue. L'adaptation chronique à une alimentation appauvrie en phosphate comporte la synthèse de nouvelles protéines de transport. Le mécanisme qui initie l'adaptation du transport du phosphore pourrait faire intervenir des modifications de la concentration en ATP ou en calcium à l'intérieur des cellules.

La parathormone induit une phosphaturie par inhibition du cotransport Na-Pi. L'effet s'exerce principalement dans le tubule proximal. L'hormone se lie à des récepteurs spécifiques dans la membrane basolatérale et active deux systèmes impliqués dans l'inhibition du cotransport du Na-P : adénylate-cyclase / AMP-cyclique / protéine-kinase A et phospholipase C / calcium / protéine-kinase C. Le déficit en phosphore induit une résistance à l'action phosphaturique de la parathormone. Les mécanismes cellulaires impliqués dans cette réponse adaptative du transport des phosphores pendant la déplétion des phosphores ne sont pas clairement définis.

V.2 Hypophosphorémie

L'hypophosphorémie est définie par une diminution de la concentration plasmatique de phosphore en dessous de $0,97\text{mmol.L}^{-1}$ (30 mg.L^{-1}).

V.2.1 Conséquences cliniques de l'hypophosphorémie

L'hypophosphorémie lorsqu'elle est combinée à une déplétion en phosphate, c'est à dire pas seulement liée à un transfert de phosphore à l'intérieur des cellules, est responsable d'un grand nombre de manifestations cliniques. Celles-ci dépendent en grande partie de la sévérité et de la chronicité de la déplétion en phosphate, la phosphorémie étant habituellement inférieure à $0,32\text{ mmol.L}^{-1}$ chez les patients symptomatiques.

Les principales situations cliniques associées à une hypophosphorémie symptomatique sont l'alcoolisme chronique, l'alimentation parentérale sans phosphore et l'ingestion chronique d'antiacide. Une hypophosphorémie sévère peut également être observée au cours de l'acidose diabétique et après hyperventilation prolongée. Cependant, les symptômes sont inhabituels dans ces dernières conditions car la déplétion en phosphore n'est pas chronique.

En dehors des effets sur le métabolisme minéral, les symptômes de l'hypophosphorémie sont liés aux conséquences de la déplétion intracellulaire en phosphate qui affectent virtuellement tous les organes :

- Diminution de la concentration cellulaire en 2-3 DPG, augmentant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène dans les hématies et réduisant le relargage d'oxygène au niveau tissulaire.
- Diminution de la concentration intracellulaire en ATP dans les hypophosphorémies sévères affectant les fonctions cellulaires dépendant de composés énergétiques riches en phosphate.

V.2.2 Conséquences sur le métabolisme minéral

Une hypophosphorémie prolongée produit un certain nombre d'effets à la fois sur le rein et sur l'os.

La réabsorption tubulaire distale de calcium et de magnésium est inhibée et une hypercalciurie profonde en résulte. Cette réponse à la déplétion phosphatée est très importante mais son mécanisme est inconnu. Un certain nombre de patients avec une hypercalciurie idiopathique ont une hypophosphorémie modérée et il a été suggéré que dans certains cas une anomalie de la balance en phosphate pourrait induire secondairement une hypercalciurie.

La réponse initiale de l'os à l'hypophosphorémie est une augmentation de la résorption, le relargage accru de calcium de l'os contribuant à l'hypercalciurie. Cet effet semble être médié, en partie au moins, par l'augmentation de la synthèse de calcitriol induite par la déplétion en phosphore. Une hypophosphorémie plus prolongée aboutit à un rachitisme et à une ostéomalacie en raison de la diminution de la minéralisation osseuse.

V.2.3 Conséquences sur le système nerveux central

Une hypophosphorémie sévère peut entraîner une encéphalopathie métabolique essentiellement liée à l'ischémie tissulaire. Le tableau clinique comporte typiquement une irritabilité et des paresthésies qui peuvent progresser vers la confusion, le délirium et le coma.

V.2.4 Conséquences sur le système cardio-vasculaire

La contractilité myocardique peut-être altérée par la déplétion en ATP, en créatine phosphate et en calcium total. La réduction du débit cardiaque peut devenir cliniquement significative entraînant une insuffisance cardiaque congestive lorsque la concentration plasmatique en phosphore descend en dessous de $0,32 \text{ mmol.L}^{-1}$ (10 mg.L^{-1}).

V.2.5 Conséquences sur le squelette et le muscle lisse

Les manifestations musculaires de l'hypophosphorémie comportent une myopathie proximale affectant le muscle squelettique et une dysphagie et un iléus affectant les muscles lisses. De plus, une hypophosphorémie aiguë surajoutée au-dessus d'une déplétion en phosphate sévère peut entraîner une rhabdomyolyse masquant l'hypophosphorémie par relargage du phosphate à partir des muscles lésés..

Une insuffisance respiratoire peut survenir par la faiblesse des muscles diaphragmatiques

V.2.6 Dysfonction hématologique

L'hypophosphorémie peut-être également responsable d'une prédisposition à l'hémolyse car la réduction en ATP intracellulaire augmente la rigidité érythrocytaire. Une hémolyse uniquement liée à l'hypophosphorémie est rare.

La diminution de l'ATP intracellulaire dans les leucocytes diminue la phagocytose et la chimotaxie et dans les plaquettes pourrait affecter l'agrégabilité.

VI PRINCIPES DE LA REANIMATION HEMODYNAMIQUE

VI.1 Monitoring du patient

Le monitoring du patient en état de mort encéphalique doit se faire dès la confirmation du diagnostic.

Il comprend non seulement la surveillance de l'électrocardioscope et l'oxymètre de pouls mais également :

- une surveillance de la pression artérielle par voie sanglante, avec mise en place du cathéter artériel si possible en radial gauche en raison des clampages nécessaires au cours de la préparation des greffons cardio-pulmonaires. En cas d'impossibilité, l'abord artériel doit se faire de préférence au niveau du membre supérieur (radial, huméral, axillaire) plutôt qu'au niveau des membres inférieurs du fait du clampage aortique. Cette voie d'abord permet de monitorer la pression artérielle, mais également de réaliser les prélèvements sanguins nécessaires et le monitoring de la gazométrie sanguine
- une voie veineuse centrale, préférentiellement jugulaire interne droite, permettant la surveillance de la pression veineuse centrale
- une surveillance thermique est également nécessaire par sonde thermique oesophagienne ou urinaire
- une sonde urinaire pour la surveillance de la diurèse horaire
- le capnogramme n'est pas utilisé pour la surveillance en réanimation mais son monitoring permet de détecter précocement une chute brutale du débit cardiaque

Le cathétérisme cardiaque droit n'est pas indispensable et le risque, plus important, de troubles du rythme cardiaque chez le patient en état de mort encéphalique limite son utilisation dans les situations d'instabilité hémodynamique majeure ou lors d'un prélèvement pulmonaire afin d'ajuster au mieux le remplissage vasculaire. La surveillance cardiaque et l'évaluation de son fonctionnement sont réalisées par une échographie cardiaque. La réalisation d'une échographie transoesophagienne est préférable mais la difficulté d'obtenir ce type d'examen à tout moment de la journée limite grandement son utilisation. L'échographie

transthoracique est donc le plus souvent réalisée, au moins une fois pour chaque donneur de greffon cardiaque et plus fréquemment si nécessaire. L'échographie transthoracique permet une évaluation limitée de la fonction cardiaque en raison du peu d'incidences disponibles du liées à l'impossibilité de mobiliser le patient.

VI.2 Objectifs de la réanimation

Ils demeurent relativement simples et sont clairement définis. Il s'agit de maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg, une diurèse entre 100 et 200 mL.h⁻¹, une concentration d'hémoglobine supérieure à 100g.L⁻¹ et une PaO₂ supérieure à 100 mmHg[62].

Le maintien de la PAM nécessite en premier lieu la correction de toute hypovolémie. L'estimation de cette hypovolémie doit faire appel à l'analyse du contexte clinique (bilan entrées/sorties), la mesure de la PVC, éventuellement de la PAPO et de l'échographie cardiaque.

La compensation de la diurèse doit être systématique et se faire volume pour volume à l'aide de solutés cristalloïdes souvent hypotoniques comme le glucosé à 2,5 %, enrichi en électrolytes (KCl, CaCl₂, PO₄⁻²) en fonction des ionogrammes successifs (réalisés toutes les 4 à 6 heures). La diurèse ne doit pas dépasser 200 mL.h⁻¹ sinon, l'utilisation de la desmopressine (1-désamino-8-d arginine vasopressine, Minirin®) est nécessaire.

L'expansion volémique complémentaire à la compensation des pertes urinaires correspond donc à la correction des conséquences de la sympatholyse liée à la mort encéphalique, à la compensation de pertes liquidiennes hors diurèse (hémorragie) et à la compensation d'un troisième secteur ou de la fuite capillaire... .

Les solutés employés pour l'expansion volémique sont préférentiellement les colloïdes (augmentant la volémie avec de petites quantités et n'entraînant donc pas d'œdème interstitiel ou cellulaire important)[63]. parmi les colloïdes, les gélatines sont recommandées car les hydroxyéthylamidons induisent une néphrose osmotique[64]. L'utilisation de l'albumine n'est pas justifiée[65].

Le maintien d'une hémoglobine supérieure à 10g.L^{-1} peut nécessiter la transfusion sans délai de culots globulaires phénotypés, cytomégalovirus négatifs et déleucocytés.

Le recours à l'utilisation de catécholamines doit se faire après correction de l'hypovolémie. En premier lieu, la noradrénaline doit être utilisée à la posologie initiale de $0,25$ à $0,50\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. L'utilisation de la dopamine peut également être possible à la posologie initiale de $10\text{ }\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. La dobutamine ou l'adrénaline sont employées en cas de dysfonction myocardique objectivée par l'échographie ou le cathétérisme droit.

L'administration de triiodothyronine et/ou d'hormones surrénaliennes ne semble pas modifier l'état hémodynamique et la fonction cardiaque des sujets en état de mort cérébrale[21, 30] et de ce fait n'a pas été retenue par les membres de la conférence d'expert sur la réanimation du donneur d'organes.

L'oxygénation tissulaire est primordiale pour la conservation de la qualité des organes. L'hématose doit donc être optimisée et sa surveillance effectuée par la mesure des gaz du sang. Ceux-ci permettent une estimation régulière de la PaO_2 , PaCO_2 et du pH et le réglage de la ventilation artificielle. L'analyse des gaz du sang se fait en fonction de la température centrale afin d'éviter une surestimation de la PaO_2 et de la PaCO_2 . L'hypoxie est une situation fréquente chez ces patients. Elle survient chez 11 % d'entre eux[66]. Elle provient :

- *Soit d'une diminution du transport artériel en oxygène, secondaire à une diminution du débit cardiaque ou du contenu artériel en oxygène ;

- *Soit d'un défaut d'utilisation de l'oxygène par les tissus, responsable d'une hyperlactatémie[56, 57]. La mise en évidence d'une acidose métabolique avec trou anionique augmenté constitue un indicateur précieux de l'hypoxie tissulaire. La mesure de la concentration artérielle en lactates permet également le dépistage des hypoxies tissulaires. Le lactate, métabolisé par le foie, est produit par les différents tissus lorsque le métabolisme anaérobie est mis en jeu. Idéalement, son dosage doit être répété toutes les deux heures.

VII ETUDE RETROSPECTIVE SUR LA RELATION ENTRE L'ETAT HEMODYNAMIQUE ET LES VALEURS DE CALCÉMIE ET DE PHOSPHOREMIE CHEZ LES PATIENTS EN ETAT DE MORT ENCEPHALIQUE AU CHU NANCY

VII.1 Les patients

L'étude rétrospective porte sur les dossiers de 105 patients, en état de mort encéphalique, adressés dans l'unité de Réanimation Chirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy (Hôpital de Brabois adulte) entre le 11/03/1999 et le 21/03/2001 et dont les dossiers comportaient au moins un dosage de calcémie totale, ionisée et de phosphorémie. Les patients admis avaient un diagnostic établi de mort encéphalique avec la réalisation de deux EEG de 30 minutes à 4 heures d'intervalle ou d'un EEG et d'une artériographie. L'autorisation du prélèvement d'organes était obtenue auprès de la famille et après consultation du registre national de refus. Cette admission avait lieu soit directement si le malade était d'emblée en état de mort encéphalique, soit secondairement après hospitalisation dans un autre service du CHU ou des hôpitaux de la région ou des patients de notre service.

Parmi ces 105 patients, 6 patients (5,7 %) n'ont pas été prélevés pour les raisons suivantes :

- 2 sérologies hépatite B positives
- 1 sérologie d'hépatite C positive
- 1 sérologie HIV positive
- 1 porteur de tumeur non compatible avec le don d'organe
- 1 défaillance cardiaque sévère.

Vingt-six patients (24,8 %) n'ont pas bénéficiés d'une échographie cardiaque pour les raisons suivantes :

- 16 patients trop âgés (âge supérieur à 55 ans) ou ayant une coronarographie anormale ;
- 4 ayant présenté un ou plusieurs arrêts cardiocirculatoires prolongés ;

- 2 du au refus familial pour le prélèvement cardiaque ;
- 3 patients pour leurs antécédents (tabagisme sévère, éthyliste chronique, insuffisance respiratoire, troubles du rythme) ;
- Un traumatisme thoracique direct .

Soixante dix-neuf patients ont donc bénéficié d'une évaluation de leur fonction cardiaque par échographie.

VII.2 Méthodes de réanimation hémodynamique

La réanimation pratiquée chez ces patients avait les mêmes objectifs que ceux décrits précédemment, à savoir le maintien d'une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 100 mmHg, d'une diurèse comprise entre 100 et 200 mL.h⁻¹.

Pour atteindre ces objectifs, il pouvait être nécessaire d'avoir recours à une expansion volémique, à l'utilisation de médicaments vaso-actifs ou inotropes positifs ou l'utilisation d'hormones antidiurétiques ou de diurétiques.

Le but initial du remplissage vasculaire était de compenser les pertes urinaires et de corriger les désordres hydro-électrolytiques. Pour cela, il était utilisé des solutés cristalloïdes hypotoniques comme le glucosé à 2,5 %, compte-tenu de la fréquence de l'hypernatrémie chez ces patients. Le débit de perfusion était adapté heure par heure aux bilans entrées/sorties (constituées essentiellement de la diurèse). Les pertes visibles étaient ainsi compensées mais pas celle liées à la sympatholyse secondaire à la mort encéphalique ou à la défaillance d'autres organes (cœur). Un apport électrolytique était également effectué, par du chlorure de potassium, éventuellement par du chlorure de magnésium ou de calcium, ajusté secondairement aux résultats des ionogrammes réalisés toutes les deux heures.

L'expansion volémique était réalisée soit par des solutés cristalloïdes comme le Ringer lactate®, soit par des solutés colloïdes, préférentiellement des gélalines, mais également des hydroxyéthylamidons tel que l'Hestétil®, soit par des produits sanguins comme le plasma frais congelé en cas de transfusion massive ou de troubles importants de l'hémostase (taux de prothrombine inférieur à 40 %) ou de l'albumine à 20 %.

Le maintien d'un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 10 g.dL^{-1} était, si nécessaire, obtenu par la transfusion de culots globulaires phénotypés, CMV négatif.

L'utilisation de catécholamines ne s'effectuait qu'après vérification de la normovolémie et après échec de l'expansion volémique. La dopamine était prescrite à dose dopaminergique, de $3 \text{ à } 5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ puis progressivement croissante jusqu'à la posologie maximale de $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ puis remplacée par l'adrénaline ou la noradrénaline. Dans certains cas, si la diurèse le nécessitait, la dopamine était conservée pour son effet diurétique, après substitution par une autre amine, à dose dopaminergique. La noradrénaline était débutée à $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, avec augmentation croissante jusqu'à l'obtention de la pression artérielle moyenne désirée, soit dans notre série jusqu'à un maximum de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Le choix de la prescription, en première intention, entre ces deux catécholamines ne suivant pas de règles précises et était fonction de l'habitude du praticien.

L'adrénaline était utilisée dans les situations de défaillance hémodynamique modérée seule ou en complément de la noradrénaline.

La dobutamine n'était utilisée qu'en cas d'altération de la fonction myocardique, seule ou associée à la noradrénaline ou à l'adrénaline.

L'hormone antidiurétique était administrée en cas de diabète insipide avec une diurèse supérieure à 200 mL.h^{-1} sous forme de desmopressine (Minirin®) utilisée par voie intraveineuse en bolus ($0,5 \text{ à } 1 \mu\text{g}$ renouvelable toutes les 6 heures) ou continue par pousse seringue électrique..

Les paramètres ventilatoires, de même que la fraction inspirée en oxygène, étaient adaptés aux données de la gazométrie artérielle horaire.

L'hypothermie était prévenue ou traitée par l'utilisation d'une couverture chauffante et le réchauffement des solutés perfusés.

L'équilibre glycémique était obtenu par insulinothérapie, avec de l'insuline rapide perfusée en continu à l'aide d'un pousse seringue électrique, à un débit adapté à la glycémie artérielle horaire.

Une antibioprophylaxie par céfuroxime ($1,5 \text{ g}$ toutes les 6 heures) était systématiquement débutée dès l'arrivée du patient dans le service.

La surveillance hémodynamique était réalisée par électrocardioscopie, la mesure en continue de la pression artérielle sanglante et la réalisation si besoin d'au moins une échographie cardiaque transthoracique voire transoesophagienne. S'il existait une très importante instabilité hémodynamique ou dans le cas d'un prélèvement pulmonaire, un cathétérisme cardiaque droit était mis en place. Ce fut le cas pour 5 patients dans notre série.

VII.3 Paramètres étudiés

L'ensemble des 105 patients a été pris en compte, mais seuls les 79 patients ayant bénéficié d'une échographie cardiaque ont été considérés par l'analyse statistique.

Les différentes données étudiées ont été :

- l'âge, le sexe, le poids
- l'étiologie de la mort encéphalique
- le délai entre l'accident et le diagnostic de la mort encéphalique
- la nature des organes prélevés
- les paramètres hémodynamiques suivant : pression artérielle systolique diastolique et moyenne, pression veineuse centrale
- la fraction d'éjection du ventricule gauche
- la mesure du QT corrigé
- l'utilisation, la nature, et la posologie maximum des médicaments inotropes positifs et vasoconstricteurs
- la nature et le volume des solutés administrés durant la réanimation en dehors des solutés utilisés pour la compensation de la diurèse (cristalloïdes, colloïdes, produits sanguins)
- le dosage du calcium total, du calcium ionisé
- la protéinémie, l'albuminémie et le calcul du calcium corrigé
- la phosphorémie
- le pH sanguin

Les valeurs normales de la calcémie totales sont de 2,25 à 2,50 mmol.L⁻¹.

Les valeurs normales de la calcémie ionisée se situent entre 1,15 à 1,29 mmol.L⁻¹ à un pH de 7,40. Une concentration en calcium ionisé inférieure à 0,80 mmol.L⁻¹ étant considérée comme une hypocalcémie sévère.

Les valeurs normales de la phosphorémie sont comprises entre 0,9 et 1,44 mmol.L⁻¹. Une hypophosphorémie étant définie par des valeurs inférieures à 0,8 mmol.L⁻¹. Elle est modérée pour des valeurs comprises entre 0,51 et 0,79 mmol.L⁻¹, importante pour des valeurs comprises entre 0,21 et 0,50 mmol.L⁻¹ et sévère pour des valeurs inférieures à 0,20 mmol.L⁻¹.

VII.4 Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins un écart type

L'analyse stastitique a été effectuée avec le logiciel Statview IV software (Abacus Concepts/nc, Berkeley, CA, USA).

Un $p < 0,05$ a été considéré comme seuil de signification statistique .

VII.5 Résultats

Cent cinq donneurs d'organes potentiels ont été étudiés entre le 11/03/1999 et le 21/03/2001. Il s'agissait de 47 patients de sexe féminin (44,8 %) et 58 patients de sexe masculin (55,2 %). L'âge moyen de la population étudiée était de 40 ± 14 ans (extrêmes de 16 à 77 ans). Le poids moyen des patients était de 68 ± 11 kg avec un maximum de 110 kg.

Les étiologies de la mort encéphalique sont présentées dans le tableau 7.1.

Tableau 7.1 : étiologies de la mort cérébrale

Etiologies	Nombre de patients	pourcentage
Hémorragie cérébrale	31	29,5 %
Hématome intracérébral	10	9,5 %
Accident vasculaire cérébral	11	10,5 %
Traumatisme crânien	37	35,2 %
Hypoxie cérébrale	9	8,6 %
Plaie par balle	3	2,85 %
Tumeur intracérébrale	1	0,95 %
Abcès ou méningite	3	2,85 %
Total	105	100 %

Les accidents vasculaires cérébraux correspondent aux infarctus ischémiques cérébraux, toutes les hémorragies intracérébrales comme les ruptures d'anévrisme sont comprises dans les hémorragies cérébrales.

L'hypoxie cérébrale était secondaire à un arrêt cardiaque primitif, à une crise d'asthme aiguë grave ou à un décès par pendaison.

La mort encéphalique, dans le groupe « tumeur cérébrale » et abcès cérébraux, est survenue suite à un engagement lié à l'effet de masse de la tumeur.

Le délai entre l'accident et le diagnostic de mort cérébrale était en moyenne de 82 ± 82 heures variant de 5 heures à 360 heures dans le cas d'une hémorragie cérébrale.

Les prélèvements sanguins étaient réalisés dès l'arrivée du patient dans notre service.

Quatre-vingt huit patients (83,8 %) présentaient une calcémie inférieure à 2,25 mmol.L⁻¹, mais seulement 4 (3,8 %) d'entre eux présentaient une calcémie inférieure à 1,57 mmol.L⁻¹. La calcémie corrigée dont la valeur moyenne est à 2,01 ± 0,25 mmol.L⁻¹ restait très proche de la calcémie mesurée avec la présence d'une hypoprotidémie avec des valeurs mesurées à 51 ± 9,13 g.L⁻¹ et une albuminémie à 36 ± 6 g.L⁻¹.

La calcémie ionisée, mesurée par l'appareil de dosage des gaz du sang du service de réanimation, présentait une valeur moyenne, à l'arrivée en réanimation, de 1,12 ± 0,14 mmol.L⁻¹ avec 64 patients (70 %) présentant une calcémie ionisée inférieure à 1,15 mmol.L⁻¹ et un seul patient présentait une hypocalcémie sévère inférieure à 0.8 mmol.L⁻¹.

Les valeurs de calcémie totales restaient relativement constantes au cours de la réanimation avec une mesure moyenne de 2,09 ± 0,25 mmol.L⁻¹ en milieu de séjour et de 2 ± 0,24 mmol.L⁻¹ avant le passage au bloc opératoire. La calcémie ionisée était également constante au cours du temps de réanimation avec des valeurs moyenne de 1,14 ± 0,13 mmol.L⁻¹ en milieu de séjour et avant le passage au bloc opératoire.

Le pH mesuré dès l'arrivée du patient, dans notre série, était de 7,36 ± 0,1 avec des valeurs variant de 6,7 à 7,57.

La mesure de la phosphorémie n'était réalisée le plus souvent qu'une seule fois lors du bilan d'entrée du patient. La répétition des mesures n'était réalisée que dans les cas où les valeurs de la phosphorémie étaient basses et qu'une compensation avait été effectué.

La valeur moyenne de la phosphorémie était de 0,89 ± 0,58 mmol.L⁻¹. Cinquante deux patients (49,5 %) présentaient une phosphorémie inférieure à 0,8 mmol.L⁻¹ dont 25 patients (23,8 %) ont une hypophosphorémie légère entre 0,51 et 0,79 mmol.L⁻¹, 19 (18 %) ont une hypophosphorémie modérée entre 0,21 et 0,50 mmol.L⁻¹ et 8 patients (7,6 %) ont une phosphorémie sévère inférieure à 0,20 mmol.L⁻¹.

Les objectifs précédemment décrits, concernant l'état hémodynamique, étaient atteints avec, dès l'arrivée des patients, une valeur moyenne de la pression artérielle systolique se situant à 114 ± 28 mmHg. La pression artérielle moyenne variait de 30 à 169 mmHg avec une valeur moyenne de 83 ± 20 mmHg. Les valeurs de la pression restaient relativement constantes au cours de la réanimation avec des valeurs moyennes de pression artérielle systolique variant entre 122 ± 23 mmHg à 117 ± 23 mmHg juste avant le passage au bloc opératoire. La pression artérielle moyenne variait de 87 ± 16 mmHg à 83 ± 17 mmHg.

La valeur moyenne de la pression veineuse centrale était de 8 ± 5 cm d'eau à l'entrée des patients puis sa valeur moyenne restait stable avec une valeur de 9 ± 5 cm d'eau avant le passage au bloc opératoire.

L'échographie cardiaque était réalisée après l'installation du monitoring et éventuellement la stabilisation de l'état hémodynamique. Seuls 79 patients avaient bénéficié de l'évaluation de leur fonction cardiaque. La valeur moyenne de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) était de 61 ± 14 %, avec des valeurs variant de 25 % à 80 %. Dix-huit patients (17 %) présentaient une FeVG inférieure à 50 %, valeur seuil choisie arbitrairement pour désigner une fraction d'éjection normale.

La valeur du QT corrigé restait dans les limites physiologiques avec une valeur moyenne de 324 ± 58 secondes.

Quarante-cinq patients avaient bénéficié d'une expansion volémique supérieure à la simple compensation des pertes urinaires. La quantité moyenne de liquide totale administrée hors produits sanguins était de $1 \pm 0,7$ litres avec maximum de 4,5 litres pour un patient polytraumatisé. Le remplissage vasculaire se répartissait comme suit :

- $1,1 \pm 0,6$ litres de cristalloïdes en moyenne pour 10 patients
- $0,81 \pm 0,49$ litres de gélamines en moyenne pour 29 patients
- $0,66 \pm 0,24$ litres d'hydroxyéthylamidon en moyenne pour 25 patients

Trente-sept patients ont reçu des produits sanguins ou dérivés : concentrés de globules rouges (CGR), plasma frais congelé (PFC), concentrés de plaquettes d'aphérèses (CPA) et albumine à 20 % (flacons de 100 millilitres). Le tableau suivant détaille la nature et le nombre de dérivés sanguins transfusés (tableau 7.2).

Tableau 7.2 : transfusion sanguine

	Moyenne	médiane	Déviati Standard	Minimum	Maximum
CGR n=22	3,68	3	1,5	2	8
PFC n=5	4,6	3	3,05	3	10
CPA n=1	2	2		2	2
Albumine 20 % n=9	2,89	3	0,78	2	4

Parmi les vingt-deux patients (21 %) ayant reçu des CGR, treize (59 %) étaient des patients polytraumatisés et 4 avaient une hémorragie cérébrale spontanée.

Quatre des 5 patients ayant reçu des PFC étaient des polytraumatisés. Le cinquième était mort par anoxie cérébrale par pendaison. Ce même patient a été le seul à recevoir des CPA. L'albumine avait été prescrite dans un but d'un remplissage vasculaire.

Seulement 8 patients (7,6 %) n'ont pas bénéficié d'un support catécholaminergique pour atteindre l'objectif hémodynamique. Ces traitements comportaient des amines vasopressives ou inotropes positives. Les posologies relevées correspondaient à celles administrées au moment du dosage de la calcémie ionisée. Un relevé régulier a donc été effectué permettant un suivi des doses d'amines nécessaires. La durée de ce traitement n'a pas été évaluée.

Les différentes amines sont le plus souvent associées :

- noradrénaline seule : 48 patients (45,7 %)
- dopamine seule : 9 patients (8,6 %)
- adrénaline seule : 9 patients (8,6 %)
- noradrénaline + dopamine : 18 patients (17 %)
- noradrénaline + adrénaline + dobutamine : 1 patient
- noradrénaline + adrénaline : 1 patient

- noradrénaline + dobutamine : 8 patients (7,6 %)
- noradrénaline + adrénaline : 1 patient
- dopamine + dobutamine : 1 patient
- dopamine + adrénaline : 1 patient
- dopamine + noradrénaline + dobutamine : 1 patient
- adrénaline + dobutamine : 2 patients

Les tableaux suivants (7.3.1, 7.3.2, 7.3.3) détaillent la nature et la posologie des traitements inotropes/vasoconstricteurs administrés aux patients au cours de la réanimation, classés dans le sens croissant de la durée de la réanimation et divisés en trois temps jusqu'au départ au bloc opératoire : à l'arrivée dans notre service (1^{er} temps), juste avant le départ au bloc opératoire (3^{ème} temps) et à peu près à la mi-temps entre ces deux moments (2^{ème} temps). Ainsi, les intervalles de temps entre les différents recueils de données ne sont pas identiques pour tous les patients et dépendent donc du temps passé dans notre service de réanimation.

Tableau 7.3.1 : thérapeutiques (n = nombre de patients)

1^{er} temps	Posologie Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
Dopamine ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 29	5,9	4	2,8	4	12
Noradrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 71	0,7	0,57	0,6	0,02	4
Adrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 12	0,8	0,731	0,6	0,07	2,3
Dobutamine ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 6	5,8	5	2,3	4	10

Tableau 7.3.2 : thérapeutiques (n = nombre de patients)

2^{ème} temps	Posologie Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
Dopamine ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 28	5,4	4	3	2	12
Noradrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 74	0,8	0,61	0,8	0,05	4
Adrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 13	0,7	0,64	0,6	0,01	2,3
Dobutamine ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 9	11	10	11,5	2	40

Tableau 7.3.3 : thérapeutiques (n = nombre de patients)

3^{ème} temps	Posologie Moyenne	Médiane	Ecart type	Minimum	Maximum
Dopamine ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 24	5,6	4	3,2	1	12
Noradrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 74	0,8	0,55	0,9	0	5,1
Adrénaline ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 13	0,8	0,8	0,7	0	2,3
Dobutamine ($\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) n = 11	8,8	6	10,7	1	40

Pour une comparaison plus juste entre les différentes posologies, les unités ont été converties en $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, même si la posologie initiale était prescrite en milligramme/heure.

Le test de Student-Fisher a permis de comparer les variables continues. Le test du chi 2 a permis de comparer les variables catégorielles (FeVG, Temps acc-diag). Dans le tableau 7.4 sont résumées les corrélations statistiquement significatives, avec un $p < 0.05$ retenu comme seuil de signification statistique.

Les résultats sont résumés dans les tableaux 7.4 et les graphes 7.4.1, 7.4.2 et 7.4.3.

Tableau 7.4 : corrélations statistiquement significatives

Valeur mesurée	Valeur comparée	Valeur de R	Valeur de R ²	Valeur de P
Ca totale	pH	0,2	0,04	0,0404
Calcium ionisé	Protéïnémie	0,298	0,089	0,002
Phosphorémie	Fe VG	0,247	0,061	0,0306
Phosphorémie	Temps acc-diag	0,261	0,068	0,0081
Phosphorémie	Doses de Noradrénaline	0,302	0,091	0,0116
PVC	Fe VG	0,313	0,098	0,005
Phosphorémie	Ph	0,380	0,144	0,0001

Temps acc-diag signifie le délai écoulé entre l'accident et le diagnostic de mort encéphalique.

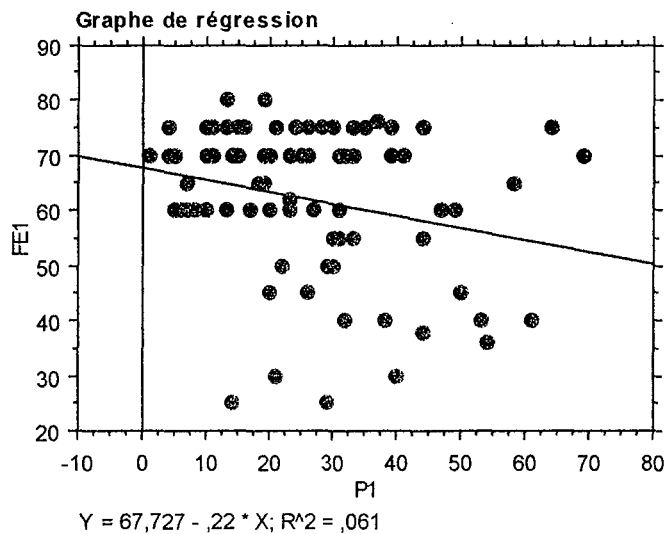


Figure 7.4.1. Graphe de régression concernant la relation entre la phosphorémie mesurée à l'admission est exprimée en mg.L^{-1} et la FeVG.

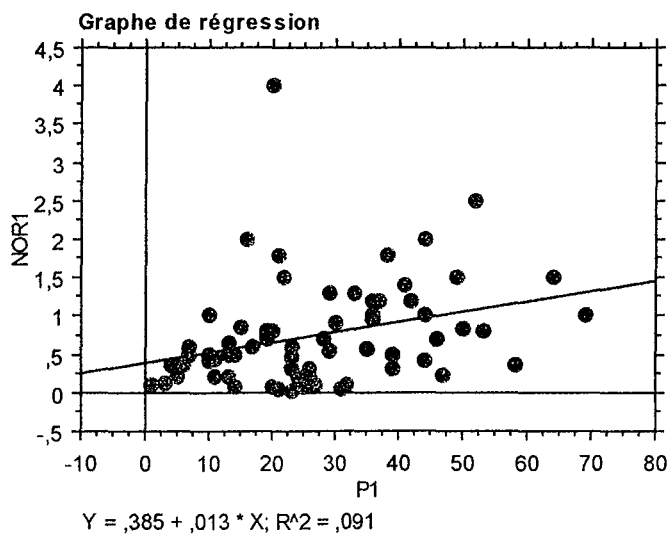


Figure 7.4.2. Graphe de régression concernant la relation entre la phosphorémie mesurée (exprimée en mg.L^{-1}) et la posologie de noradrénaline (exprimée en $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

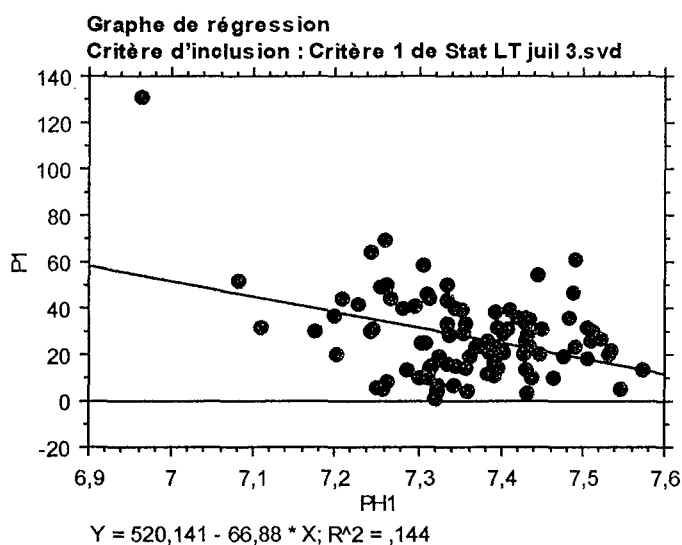


Figure 7.4.3. Graphe de régression logistique concernant la relation entre la phosphorémie et le pH sanguin.

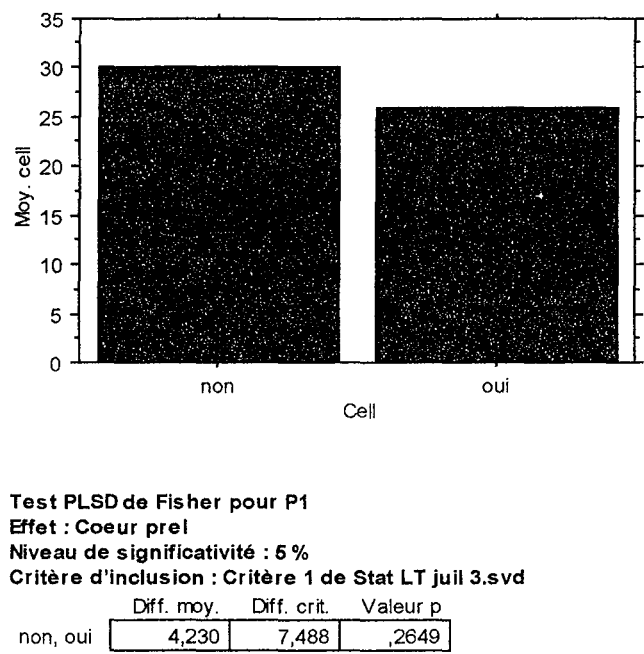
Une corrélation a été recherchée entre la calcémie ionisée et différents paramètres. L'étude statistique rapportée dans le tableau 7.5 a montré l'absence de corrélation entre les différentes données étudiées.

Tableau 7.5 : absence de corrélations statistiquement significatives

Valeur mesurée	Valeur comparée	Valeur de R	Valeur de R²	Valeur de P
Calcium total	Calcium ionisé	0,163	0,026	0,2855
Calcium ionisé	pH	0,141	0,02	0,1515
Calcium ionisé	Phosphorémie	0,149	0,022	0,1345
Calcium ionisé	PVC	0,136	0,016	0,1667
Calcium ionisé	Doses de Noradrénaline	0,081	0,006	0,5
Calcium ionisé	Fe VG	0,15	0,023	0,1859

Une relation entre la phosphorémie et le prélèvement cardiaque a été recherché mais aucune relation statistiquement significative n’a été mise en évidence. Figure 7.6

Figure 7.6 . Relation entre les valeurs de la phosphorémie et le prélèvement cardiaque, considéré comme variable indépendante.



Nous avons effectué un modèle de régression logistique en considérant le prélèvement du cœur comme variable dépendante et plusieurs variables indépendantes. Les résultats sont résumés dans les tableaux 7.7 et 7.8.

Tableau 7.7. Résumé de la régression logistique pour la variable dépendant prélevé .

Prélèvement cardiaque : OUI

Nombre	73
Manquants	25
Niveaux de réponse	2
Paramètres d'ajustement	12
Log vraisemblance.	-34,571
Log vraisemblance terme cst	-47,536
R carré	,273

TABLEAU 7.8. Coefficients du modèle logistique pour la variable dépendante « prélevé » et cinq variables indépendantes

	Coef	Erreur std.	Coef/Erreur std	Chi 2	Valeur de p	Exp(Coef)	95% inf.	95% sup.
oui: constante	-2,666	2,839	-,939	,881	,3478	,070	2,663E-4	18,174
P1	-,012	,023	-,534	,285	,5935	,988	,945	1,033
Cai1	-,638	1,980	-,322	,104	,7472	,528	,011	25,593
FE1	,068	,026	2,592	6,716	,0096	1,071	1,017	1,127
temps acc-diag	-,001	,004	-,302	,091	,7626	,999	,991	1,007
cause de lamort: 2,00	,753	,663	1,136	1,290	,2560	2,124	,579	7,793
cause de lamort: 3,00	-19,828	5157,118	-,004	1,478E-5	,9969	2,449E-9	0,000	•
cause de lamort: 4,00	-16,743	6318,541	-,003	7,021E-6	,9979	5,354E-8	0,000	•
cause de lamort: 5,00	-,121	,906	-,134	,018	,8937	,886	,150	5,228
cause de lamort: 6,00	17,201	8968,264	,002	3,679E-6	,9985	29533559,737	0,000	•
cause de lamort: 7,00	18,901	8968,264	,002	4,442E-6	,9983	161644366,633	0,000	•
cause de lamort: 8,00	17,918	6214,124	,003	8,314E-6	,9977	60509002,032	0,000	•

Les causes de mort encéphalique sont définies comme suit :

- hémorragie méningée : 1
- traumatisme crânien : 2
- hématome intracérébral : 3
- hypoxie cérébral : 4
- AVC : 5
- plaie par balle : 6
- tumeur cérébral : 7
- abcès cérébral : 8

VIII DISCUSSION

La greffe d'organe est le traitement de dernier recours pour les malades présentant une insuffisance fonctionnelle terminale d'organe tels que le rein, le foie, le cœur ou le poumon. Le prélèvement d'organes est réalisé sur des patients en état de mort encéphalique en l'absence de refus du patient de son vivant (consultation du registre national des refus) et de la famille proche (cf annexe 1). Malgré les campagnes d'information sur le don d'organes et les efforts portés au niveau de la réanimation des donneurs, la pénurie de greffons s'est accrue avec une demande en constante augmentation et la persistance d'un taux d'opposition au prélèvement se maintenant autour de 30 %. De plus, l'accord au prélèvement d'organes ne permet pas toujours de réaliser les prélèvements escomptés. En effet, outre les problèmes d'âge, de surinfections ou de contre-indications médicales aux prélèvements, il existe chez les patients en état de mort encéphalique des troubles hydroélectrolytiques, hormonaux et hémodynamiques responsables d'une détérioration parfois irréversible des organes à prélever. Les troubles hormonaux, notamment le déficit en tri-iodothyronine, ne sont pas expliqués par le seul fait de l'interruption de la vascularisation cérébrale[22] et leur compensation ne permet aucune amélioration hémodynamique ou de la qualité des organes à prélever[21, 30].

Le passage en état de mort encéphalique entraîne une libération importante de catécholamines responsable d'une augmentation brutale de la tension artérielle, suivie d'une instabilité hémodynamique parfois majeure. Les suites de cet orage « sympathique » sont marquées par l'apparition d'une dysfonction des organes à prélever, notamment cardiaque, avec une atteinte directe de la fonction contractile et/ou un spasme des artères coronaires. Les causes de cette détérioration de la fonction cardiaque et de l'instabilité hémodynamique, qui résultent du passage en mort encéphalique, restent mal expliquées.

Le rôle des troubles hydroélectrolytiques dans la genèse des troubles hémodynamiques n'est quant à lui pas démontré.

L'hypocalcémie est fréquemment observée chez les patients de réanimation, avec une incidence de 12 à 70 % en fonction de la méthode de mesure et la population étudiée[1].

L'origine de cette hypocalcémie est souvent multifactorielle.

Dans l'étude de Fulgenico concernant les troubles ioniques chez les patients en état de mort encéphalique l'incidence de l'hypocalcémie totale était de 91 %, mais seulement 35 % des

patients présentaient une diminution de leur calcémie ionisée et un seul présentait une hypocalcémie sévère[32].

Dans notre étude, le taux d'hypocalcémie totale était de 83,8 % avec un pourcentage de patients présentant une hypocalcémie ionisée de 70 %.

D'un point de vue physiologique, la calcémie ionisée représente environ 50 % de la calcémie totale, le reste du calcium étant, pour 40 % liés aux protéines (principalement à l'albumine) et pour les 10 % restants, liés à des anions (bicarbonates, phosphates, citrates, lactates).

Dans notre étude, nous retrouvons les mêmes proportions avec un taux de calcémie totale moyen de $2,01 \text{ mmol.L}^{-1}$ et une calcémie ionisée moyenne de $1,12 \text{ mmol.L}^{-1}$. La relation entre la calcémie ionisée et la protidémie est statistiquement significative avec une augmentation de la calcémie ionisée en fonction de l'augmentation de la protidémie. Cette corrélation s'explique moins par une relation entre ces deux données que par la présence d'une hémodilution faisant varier à la fois la protidémie et la calcémie ionisée. Le taux de calcémie ionisée varie également, de manière physiologique, avec le niveau du pH sanguin. Il est estimé que pour chaque diminution de 0,1 point de pH, le calcium ionisé augmente de $0,05 \text{ mmol.L}^{-1}$. Dans notre étude, la valeur moyenne du pH sanguin était de $7,36 \pm 0,1$ et il n'existe pas de relation statistiquement significative entre le pH et la calcémie ionisée. Par contre, la relation entre la calcémie totale et le pH est significative avec une augmentation de la calcémie totale proportionnelle à l'augmentation du pH sanguin. Ce résultat ne correspond pas aux variations physiologiques habituelles entre le pH et la calcémie.

Aucune relation statistiquement significative n'existe entre la calcémie totale et la calcémie ionisée.

Le rôle du calcium dans la fonction cardiaque a été clairement établi et les conséquences d'une hypocalcémie sur la fonction cardiaque sont également connues[60, 67].

Dans notre étude, aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les valeurs de la calcémie ionisée et la fraction d'éjection du ventricule gauche. Ce résultat peut être expliqué par plusieurs hypothèses. Tout d'abord, il est impossible d'étudier la sensibilité des protéines contractiles au calcium. En effet, les anomalies des protéines contractiles régulatrices sont reconnues actuellement comme une cause majeure du dysfonctionnement du cycle cardiaque. Ensuite, la présence de doses de catécholamines relativement importantes pour maintenir une fonction cardiaque proche de la normale entraîne un biais dans la relation statistique. L'absence d'effet de la calcémie ionisée sur le fonctionnement cardiaque peut être également expliquée par le mécanisme de contraction du

muscle cardiaque. En effet, nous avons expliqué précédemment le rôle du calcium dans la contraction des fibres musculaires myocardiques et notamment le stockage sarcoplasmique du calcium ionisé. Il est estimé que 90 % du calcium ionisé nécessaire à la contraction myocardique sont stockés au niveau du réticulum sarcoplasmique et seulement 10 % proviennent du secteur extracellulaire. Même si ces 10 % sont importants pour la bonne contraction myocardique, les valeurs de l'hypocalcémie ionisée restent modérées et donc insuffisante pour induire une dysfonction cardiaque et l'incidence des hypocalcémies sévères restent très faibles. Enfin, la fraction d'éjection est un paramètre de la fonction cardiaque dont dépend aussi de la post-charge du ventricule gauche, qui généralement pour les patients en état de mort encéphalique est peu élevée (environ 80 mmHg dans notre étude) et de la précharge, comme nous le confirme notre étude qui montre l'existence d'une relation statistiquement significative entre la fraction d'éjection du ventricule gauche et la valeur de la pression veineuse centrale : plus la fraction d'éjection est basse, plus la pression veineuse centrale est haute.

D'autres études permettent de disculper un dysfonctionnement des pompes à calcium dans la genèse des dysfonctions myocardique chez le patient en état de mort encéphalique. Une modification de l'expression du réticulum sarcoplasmique et de ses canaux calcium-ATPase (SERCA2), de l'échangeur sodium-calcium et du phospholamban a été rapportée dans les défaillances cardiaques chez l'homme[68]. Une relation statistiquement significative entre l'abondance de protéines SERCA2 et la fonction myocardique, en rapport avec la fréquence et la force contractile a été démontrée. Une étude des pompes calciques a été effectuée chez les patients en état de mort encéphalique présentant une défaillance cardiaque comparés avec des patients en insuffisance cardiaque terminale et des patients à cœur sain. L'expression des canaux calciques ATPase était significativement plus élevée chez les donneurs non prélevés comparée aux patients en insuffisances cardiaques terminales et aux patients à cœur sain, et l'expression de l'échangeur sodium-calcium était identique à celle chez les cœurs sains.

Le niveau du phospholamban était plus élevé chez les donneurs non prélevés par rapport aux insuffisances cardiaques terminales. Le résultat de cette étude suggère donc que les pompes calciques ne sont pas responsables, en première intention, de la dysfonction contractile des greffons cardiaques[68, 69].

En ce qui concerne la phosphorémie, notre étude montre que 52 patients (49,5 %) présentaient une phosphorémie inférieure à $0,8 \text{ mmol.L}^{-1}$ et sévère dans 24 % des cas. Une étude précédente [33] montrait un plus grand nombre d'hypophosphorémies sévères avec 42 % de patients présentant une phosphorémie inférieure à $0,4 \text{ mmol.L}^{-1}$.

Les conséquences myocardiques d'une hypophosphorémie sévère ont été clairement démontrées au cours d'études expérimentales[70] et cliniques[71]. L'hypophosphorémie induit une réduction de l'ATP, de la créatinine phosphate et du phosphore inorganique au sein de la cellule myocardique, responsable d'une diminution de la contractilité et d'une diminution de la réponse à l'adrénaline.

Par contre, dans notre recueil, il est mis en évidence une relation statistiquement significative entre le taux de la phosphorémie et la valeur de la fraction d'éjection du ventricule gauche, avec une valeur décroissante de la fraction d'éjection du ventricule gauche proportionnelle à l'augmentation de la phosphorémie. Ce résultat paraît surprenant car toutes les études réalisées sur le rôle du phosphore dans la fonction cardiaque[72], montrent une diminution du rendement cardiaque en rapport avec la baisse du niveau de la phosphorémie. Une hypothèse peut éventuellement expliquer ce résultat. En effet, nous avons mis en évidence une relation statistiquement significative entre le délai depuis l'accident initial et le passage en état de mort encéphalique et les valeurs de la phosphorémie à l'arrivée dans notre service. Cette relation montre que plus le séjour en réanimation est long, plus la valeur de la phosphorémie se rapproche de la valeur physiologique normale. Cela s'explique par la supplémentation systématique en phosphore des patients au cours de leur séjour en réanimation. Ceci a été confirmée auprès des médecins responsables de la réanimation des patients avant le passage en état de mort encéphalique. La quantité administrée n'est pas clairement établie et il se pourrait donc que les patients présentant un état hémodynamique précaire, notamment au décours de « l'orage sympathique », aient fait l'objet d'une attention plus soutenue de la part de l'équipe médicale et de ce fait, la supplémentation phosphorée était plus importante chez ces patients que chez ceux présentant un état hémodynamique stable. Les données permettant de vérifier cette théorie n'ont malheureusement pas pu être relevées. Ce résultat, apparemment discordant, nous permet de soulever le problème de l'intérêt d'une compensation phosphorée chez ces patients. En effet, l'absence d'amélioration de la FeVG, malgré des valeurs de phosphorémie proche de la normale, ne permet pas d'amélioration de la fonction contractile du myocarde. D'autant plus que la valeur de la phosphorémie n'a aucune influence sur le taux de prélèvement cardiaque.

Le rôle d'une ischémie myocardique dans la genèse de l'altération de la fonction myocardique a été largement mis en évidence[51, 73], notamment par le fait de l'absence d'augmentation du débit coronaire par rapport à l'augmentation de la demande en oxygène[51]. Le phénomène se rapprochant le mieux de cette situation a été décrit sous le nom de « myocarde hibernant ». L'hibernation myocardique est définie par une altération de la contractilité en réponse à une diminution prolongée du débit sanguin coronaire[74]. Le dysfonctionnement contractile dans ce contexte est conçu comme une réponse adaptative à un déficit énergétique. La diminution de la contractilité est destinée à éviter le déficit énergétique et à préserver l'intégrité et la viabilité des cardiomyocytes. Le mécanisme en est complexe. L'activation des canaux potassiques ATP-dépendants par la diminution du contenu myocardique en ATP, l'acidose intracellulaire, l'activation des récepteurs A1 de l'adénosine seraient responsables d'une augmentation de la sortie de potassium, de la diminution de la durée du potentiel d'action avec comme conséquence une diminution de l'entrée de calcium dans les cardiomyocytes. La diminution de concentration d'ions calcium dans les cardiomyocytes serait responsable de la diminution de la contractilité et de la consommation d'ATP. D'autres mécanismes comme l'augmentation des concentrations intracellulaires de phosphate inorganique pourraient contribuer au dysfonctionnement contractile. L'accumulation de phosphate inorganique pourrait avoir des effets par fixation directe sur les protéines contractiles, avec inhibition de l'activité ATPasique des myofibrilles et la désensibilisation des protéines contractiles au calcium. La relation mise en évidence dans notre étude entre la phosphorémie et la FeVG pourrait corroborer cette hypothèse avec, dans ce cas, un effet délétère de la supplémentation phosphorée. Mais ceci reste à explorer dans des études ultérieures.

Le calcium ionisé joue un rôle important dans la régulation de la force contractile des cellules musculaires lisses. De nombreuses études ont rapporté la relation entre la calcémie et la pression artérielle systémique[75, 76]. Dans notre étude, l'objectif de pression artérielle est majoritairement respecté puisque la valeur moyenne de la pression artérielle moyenne varie entre 83 et 87 mmHg au cours du séjour dans notre service, jusqu'au clampage aortique. Pour atteindre ces objectifs, nous avons eu recours, en premier lieu, au remplissage vasculaire avec comme objectif le maintien d'une normovolémie et à l'utilisation d'amines vasopressives telles que la dopamine, la noradrénaline ou l'adrénaline. Dans notre étude, aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les valeurs de la calcémie ionisée et les marqueurs cliniques ou thérapeutiques témoignant de la vasoplégie. En effet, il n'existe pas de relation entre les valeurs de la calcémie ionisée et la pression veineuse centrale ni entre

le calcium ionisé et les doses de noradrénaline. Les valeurs de la calcémie ionisée sont en revanche plus élevées que dans d'autres études [32] ce qui peut expliquer l'absence d'effet de l'hypocalcémie sur la tonicité vasculaire.

En ce qui concerne la phosphorémie, il existe une relation statistiquement significative entre les doses de noradrénaline et les valeurs de la phosphorémie avec une augmentation des doses de noradrénaline proportionnelle à celle de la phosphorémie. L'explication de ce phénomène rejoint celle concernant la relation entre la phosphorémie et la fraction d'éjection du ventricule gauche à savoir le recours à une compensation phosphorée dans les situations d'instabilité hémodynamique majeure.

Il n'a pas été mis en évidence de relation entre la phosphorémie et la calcémie ionisée permettant d'exclure l'hypothèse de leur action synergique dans la genèse des troubles hémodynamiques, mais sans montrer non plus de relation entre la diminution de l'activité de phosphorylation des cellules musculaires lisses ou des myocytes et l'augmentation de la calcémie ionisée.

Nous avons montré, dans notre étude, que 83,8 % des patients présentaient une hypocalcémie totale, confirmée par le calcul de la calcémie corrigée et que 70 % des patients présentaient une hypocalcémie ionisée. Ces chiffres sont comparables aux résultats de l'étude de Zaloga[1] mais restent inférieurs à ceux de l'étude de Fulgenico sur les patients en état de mort cérébrale[32]. Les causes d'hypocalcémie sont relativement nombreuses chez les patients hospitalisés dans un service de réanimation. Nous pouvons citer, entre autres, l'hypomagnésémie, les déficits en vitamine D, l'hyperphosphorémie, le sepsis, la pancréatite, la transfusion sanguine, l'insuffisance rénale, l'alcalose.... Parmi ces causes d'hypocalcémie, les déficits en vitamine D et l'hyperphosphorémie sont les plus improbables dans notre étude du fait de la courte période de réanimation (82 heures en moyenne) et nous avons pu voir précédemment que les patients présentaient plutôt une tendance à l'hypophosphorémie. Les problèmes de sepsis et de pancréatite sont rares chez les patients en état de mort encéphalique et aucun des patients de notre étude ne présentait une de ces pathologies. Les dysmagnésémies peuvent éventuellement être la cause de trouble de la calcémie, mais l'étude de Fulgenico ne met pas en évidence de différence de magnésémie entre les séries de patients présentant une hypocalcémie et ceux ayant une normocalcémie[32]. La fonction rénale est le plus souvent normale chez les patients en état de mort encéphalique ou légèrement altérée et ne pouvant pas expliquer les troubles calciques. Concernant la transfusion sanguine, vingt-deux patients ont bénéficié d'une transfusion sanguine durant leur séjour dans notre service et ont reçu en

moyenne 3,6 concentrés de globules rouges. Ces quantités sont insuffisantes pour entraîner une hypocalcémie significative. Ceci est d'autant plus vrai que dès leur arrivée dans notre service, les patients présentaient déjà une hypocalcémie sans qu'aucune transfusion sanguine n'ait été réalisée auparavant.

La calciurie n'a pas été mesurée dans notre étude. L'hypernatrémie liée à la diurèse osmotique peut être responsable d'une élimination de calcium au niveau du tube contourné distal. Une analyse ultérieure pourrait être menée pour explorer cette hypothèse. L'hémodilution présente chez ces patients, comme en témoigne la constante hypoprotidémie et la relation statistiquement significative entre la calcémie ionisée et la protidémie, peut à elle seule expliquer l'hypocalcémie. Pour pouvoir le confirmer, il faudrait doser la calcémie dès l'accident initial avec un contrôle régulier de la calcémie ionisée et une analyse attentive des volumes utilisés pour l'expansion volémique.

Un transfert intracellulaire de calcium ionisée peut également être envisagé, notamment devant l'absence de modifications du QT corrigé en fonction des variations de la calcémie ionisée. Mais ceci reste discutable car les variations du QT corrigé ont été montrées chez des patients hypocalcémiques chroniques et pour des valeurs de calcémie ionisée relativement basse (relation hyperbolique). L'existence de troubles potassiques relativement fréquents chez les patients en état de mort encéphalique influencent également la valeur du QT corrigé.

Les causes d'hypophosphorémie sont également diverses. Les principales étiologies d'hypophosphorémie en réanimation sont[61] :

- Une redistribution du phosphore depuis le compartiment extracellulaire vers les cellules,
- Une diminution de l'absorption intestinale de phosphore,
- Une augmentation de l'excrétion urinaire de phosphore.

La stimulation de la glycolyse par l'insuline augmente la formation de dérivés glucidiques phosphorylés au niveau du foie et des muscles squelettiques. La source de ce phosphore est le phosphate inorganique du compartiment extracellulaire si bien que la concentration plasmatique de phosphore ainsi que l'excrétion urinaire de phosphore chutent rapidement. Ceci peut survenir dans différentes conditions :

- Augmentation de la sécrétion d'insuline tout particulièrement pendant la phase de renutrition (Une hypophosphorémie sévère peut alors survenir chez des sujets présentant préalablement une hypophosphorémie modérée).

- Alcalose respiratoire aiguë : la baisse de la pression partielle en CO_2 au cours de l'alcalose respiratoire aiguë et l'augmentation du pH intracellulaire qui en résulte stimulent l'activité de la phosphofructokinase qui à son tour stimule la glycolyse. Une hyperventilation importante chez les sujets normaux peut abaisser la phosphorémie jusqu'à $0,32 \text{ mmol.L}^{-1}$ et représente probablement la cause la plus importante d'hypophosphorémie prononcée chez les patients hospitalisés.
- L'administration de catécholamines.
- Le syndrome des os affamés : la parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie ou la thyroïdectomie pour hyperthyroïdie chez des patients ayant une ostéopénie peut entraîner parfois des dépôts importants de phosphate et de calcium dans l'os lors de la période post-opératoire immédiate. Ce phénomène appelé syndrome des os affamés peut être associé à une hypocalcémie prononcée parfois symptomatique et une hypophosphorémie.

Les causes de diminution de l'absorption intestinale de phosphore sont un apport alimentaire inadéquat, l'absorption d'antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium, la stéatorrhée et la diarrhée chronique.

Les étiologies de l'augmentation de l'excrétion rénale, avec une phosphaturie inappropriée sont l'hyperparathyroïdie et le défaut intrinsèque de transport du phosphate.

Dans l'étude de Riou et coll.[33], il a été montré que la phosphaturie n'était pas augmentée chez les patients en état de mort encéphalique et que la perte urinaire de phosphates ne pouvait pas expliquer une baisse aussi importante et rapide du taux de phosphorémie. Dans notre étude, la phosphaturie n'a pas été recherchée, mais en prenant en compte les résultats de Riou et coll., nous pouvons considérer que l'augmentation de la phosphaturie n'est pas la cause de l'hypophosphorémie retrouvée chez les patients en état de mort cérébrale.

La compensation systématique en phosphore durant la période de réanimation précédant le passage en état de mort encéphalique ne permet pas de retrouver de lien entre les causes de mort encéphalique et les valeurs de la phosphorémie. En outre, les principales causes de transfert intracellulaire de phosphates sont retrouvées lors de la réanimation du sujet en état de mort encéphalique : traitement insulinique de l'hyperglycémie, administration de catécholamines et éventuellement l'alcalose respiratoire, fréquemment retrouvée chez les patients en état de mort cérébrale et confirmée par la relation significative entre la phosphorémie et le pH sanguin retrouvée dans notre étude.

Une étude de Pinelli et al.[77] montre une diminution de l'ATP au sein de la cellule myocardique dès la trentième minute après l'induction de la mort encéphalique sans diminution du taux de phosphate inorganique et de créatinine phosphate. Le pH intracellulaire n'avait également pas été modifié. Ceci suppose donc un transfert intracellulaire de phosphore ou une baisse de la consommation phosphorée des cellules myocardiques.

La relation entre la fraction d'éjection du ventricule gauche et la phosphorémie permet de renforcer l'idée d'un transfert intracellulaire de phosphore : la fraction d'éjection est d'autant plus importante que le niveau de phosphorémie est bas.

La relation entre le phosphore et l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine est décrit depuis de nombreuses années[78]. L'hypophosphorémie entraîne une augmentation de l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine dans les hématies et réduit le relargage d'oxygène au niveau tissulaire. La responsabilité de ce phénomène dans la genèse de l'hypoxie dont souffrent les organes des patients en état de mort encéphalique n'est pas certaine. La souffrance ischémique responsable de la détérioration de la fonction myocardique[37, 38, 39] ne peut donc pas être expliquée par ce seul phénomène. Des études ultérieures devront montrer le rôle exact de la phosphorémie dans la souffrance hypoxique des organes du patient en état de mort cérébrale et surtout déterminer les conséquences d'une supplémentation phosphorée sur l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et éventuellement l'amélioration de la distribution de l'oxygène au niveau tissulaire.

Les résultats de notre étude tendent à montrer le rôle mineur de l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie dans la genèse des troubles hémodynamiques des sujets en état de mort encéphalique. Devant ces résultats, nous devons nous poser la question de l'intérêt de poursuivre une compensation systématique en calcium et en phosphore. Les études réalisées précédemment tant sur des patients hospitalisés en réanimation, en général, que sur des patients en état de mort encéphalique[32,79] montrent que la correction d'une hypocalcémie entraîne une augmentation de la pression artérielle systémique associée à une diminution de support catécholaminergique (dopamine essentiellement). Cette augmentation de la pression artérielle systémique n'est pas en relation avec une augmentation du débit cardiaque puisque les études ne mettent pas en évidence d'augmentation significative du débit cardiaque.

Les anomalies cardiaques en relation avec les hypocalcémies sont décrites pour des valeurs de calcémie ionisée inférieures à $0,72 \text{ mmol.L}^{-1}$ [60]. En ce qui concerne l'effet sur la pression artérielle systémique, une augmentation de la pression artérielle moyenne a été montrée pour une correction de l'hypocalcémie dès un taux inférieur à $1,05 \text{ mmol.L}^{-1}$ [79]. En revanche,

aucune amélioration de l'état hémodynamique n'a été montrée chez les patients normocalcémiques recevant un supplément de calcium[79]. A partir des résultats de la littérature, une supplémentation calcique paraît donc justifiée chez les patients présentant un état hémodynamique instable ou nécessitant un support catécholaminergique associé à une hypocalcémie ionisée inférieure à $1,05 \text{ mmol.L}^{-1}$.

En ce qui concerne la phosphorémie, une étude a montré un intérêt myocardique à corriger une hypophosphorémie chez les patients de réanimation[72]. Les atteintes cardiaques ont été décrites pour des hypophosphorémies inférieures à $0,32 \text{ mmol.L}^{-1}$. Dans notre étude, la relation mise en évidence entre la FeVG et la phosphorémie permet non seulement de conclure à une absence de relation entre l'hypophosphorémie et la dysfonction myocardique mais également à une inefficacité de la compensation phosphorée sur l'amélioration de la fonction cardiaque. L'absence de relation statistiquement significative entre la phosphorémie et le taux de prélèvement cardiaque renforce cette idée.

Le niveau d'hypophosphorémie qui entraîne une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène n'est pas connu. Malgré l'incertitude quant à la responsabilité de l'hypophosphorémie dans les troubles hypoxiques dont souffrent les organes des donneurs potentiels, une compensation phosphorée doit être pratiquée de manière à obtenir un niveau de phosphorémie supérieur ou égal à $0,32 \text{ mmol.L}^{-1}$.

Dans notre étude, les conséquences de l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie sur la coagulation sanguine, et leur action médiatrice sur les hormones et sur les différents traitements administrés n'ont pas fait l'objet d'investigation. La méconnaissance de ces relations est un argument supplémentaire pour le maintien d'une calcémie et d'une phosphorémie proches de la normale.

Lors d'une supplémentation calcique ou phosphorée, un contrôle de la calcémie ionisée et/ou de la phosphorémie doit être réalisé. Le dosage de la calcémie ionisée est réalisé à chaque mesure des gaz du sang (soit toutes les heures jusqu'au clampage aortique). Le dosage de la phosphorémie doit, en outre, être spécifiquement demandé et doit être réalisé, au mieux, toutes les deux heures afin de vérifier l'efficacité de la compensation. Le manque d'études concernant les pertes urinaires de calcium et de phosphates ne permet pas de suggérer leur surveillance régulière lors de la période de la réanimation. En revanche un dosage de la calciurie et de la phosphaturie avant et après le diagnostic de mort encéphalique, notamment

lors de la phase de polyurie, et lors du passage dans notre service de réanimation permettrait d'avoir une évaluation de la perte rénale en calcium et phosphore.

Le résultat de la régression logistique, considérant le prélèvement cardiaque comme variable dépendante montre l'influence prédominante de la fraction d'éjection et de la cause de mort encéphalique sur la décision du prélèvement du greffon cardiaque, indépendamment du niveau de calcémie et de phosphorémie.

CONCLUSION

Notre étude avait pour but d'évaluer l'existence d'une relation entre l'hypocalcémie d'une part, et l'hypophosphorémie d'autre part, présentes chez les patients en état de mort encéphalique et l'instabilité hémodynamique secondaire à la mort encéphalique.

Les causes d'hypocalcémies dans notre étude semblent être, pour la majeure partie, un certain degré de dilution plus ou moins associé à un transfert intracellulaire du calcium ionisé. En ce qui concerne le phosphore, l'étiologie la plus probable de l'hypophosphorémie est également un transfert intracellulaire aggravé par les méthodes de réanimation (insulinothérapie, traitement catécholaminergique, alcalose respiratoire).

Aucune relation entre la calcémie et la détérioration de la fonction cardiaque n'a été montrée. De même, nous n'avons montré aucune relation entre la calcémie et la pression artérielle systémique moyenne ou les marqueurs de la vasoplégie (amines, remplissage). Pour le phosphore, une relation a été mise en évidence entre la phosphorémie et la fraction d'éjection du ventricule gauche, apparaissant plus comme un défaut de consommation du phosphore par la cellule myocardique déjà altérée que comme une insuffisance d'apport phosphoré. Les causes de la détérioration de la fonction myocardique ne sont donc pas liées aux troubles phosphocalciques.

L'hyperstimulation adrénergique accrue au moment du passage en état de mort encéphalique est à l'origine d'une ischémie myocardique et reste la principale cause de la dysfonction myocardique. Le rôle de l'hypophosphorémie dans le maintien de la diminution d'apport en oxygène aux organes reste à préciser.

Une étude récente[80] met en évidence une autre cause possible de la détérioration de la fonction cardiaque responsable d'un tableau biologique identique à celui d'une souffrance ischémique. En effet, des marqueurs de l'apoptose cellulaire ont été retrouvés de façon significativement plus importante chez les patients dont le prélèvement du greffon cardiaque avait été récusé pour dysfonction majeure, par rapport à ceux qui avaient été prélevés.

Cette étude pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques permettant de conserver la fonction du greffon potentiel après le passage en état de mort encéphalique.

Les résultats de notre étude ne concluent pas à un intérêt à la compensation phosphocalcique pour l'amélioration des fonctions des greffons potentiels. En outre, la compensation calcique paraît justifiée chez les patients présentant une hypocalcémie ionisée et instabilité hémodynamique majeure liée à la vasoplégie. L'absence de donnée sur les effets de

l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie sur les autres fonctions physiologiques comme la coagulation, le transport de l'oxygène..., doit conduire à une compensation systématique des insuffisances phosphocalciques sévères.



BIBLIOGRAPHIE



1. Zaloga G. Hypocalcemia in critically ill patients Crit Care Med 1992; 20 (2): 251-262
2. Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. Revue Neurologique 1959; 101 (1): 3-15
3. Black P. Brain death (first of two parts). N Engl J Med 1978; 299 (7): 338-344
4. Shann F. A personal comment : whole brain death versus cortical death. Anaesth Intensive care 1995; 23 (1): 14-15
5. Howlett T, Keogh A, Peny L, Touzel R, Rees L. Anterior and posterior pituitary function in brain-stem-dead donors. Transplantation 1989; 47 (5): 828-834
6. Price D. Legal and ethical aspect of organ transplantation. C u Press.cambridge.2000
7. Ames A, Nesbett F. Pathophysiology of Ischemic cell death: I. Time of onset of irreversible damage; importance of the different components of the ischemic insult. Stroke 1983; 14: 219-226
8. Pulsinelli W, Brierley J, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann Neurol 1982; 11: 491-498
9. Feldmann G. L'apoptose ou la mort cellulaire programmée. Ann Pathol 1995; 15: 92-109
10. Charriaut-Marlangue C, Aggoun Z, Regresa A, Ben-Ari Y. Apoptotic feature of selective neuronal death in ischemia, epilepsy, and gpl20 toxicity. Trends Neurosci 1996; 19: 109-114
11. Wijdicks E. Determining brain death in adults. Neurology 1995; 45: 1003-1011
12. Bureau de la société de neurophysiologie de langue française. Recommandations quant aux conditions de réalisation d'un enregistrement électroencéphalographique exigibles pour le constat d'une mort cérébrale. Neurophysiol Clin 1989; 19: 339-341
13. Guérit J. Evoked potentials: a safe brain-death confirmatory tool? Eur J Med 1992; 1: 233-243
14. Hudspith M. Glutamate : a role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. Br J Anaesth 1997; 78 (6): 731-747
15. Siemens P, Hilger H, Frowein R. Heart rate variability and the reaction of heart rate to atropine in brain dead patients. Neurosurg Rev 1989; 12 (Suppl 1): 282-284
16. Colpart J, Moskovtchenko J, Finaz De Villaine J, Mercatello A. La mort cérébrale : diagnostic, physiopathologie, conduite à tenir. Cah Anesthésiol 1987; 35 (4): 291-304
17. Buggy D, Crossley A. Thermoregulation, mild perioperative hypothermia and post-anaesthetic shivering. Br J Anaesth 2000; 84 (5): 615-618
18. Robertson K, Hriamak I, Gelb A. Endocrine changes and hemodynamic stability after brain death. Transplant Proc 1989; 21: 1197-1198

19. Powner D, Hendrich A, Lagler R, Madden R. Hormonal changes in brain dead patients. *Crit Care Med* 1990; 18 (7): 702-708
20. Finkelstein I, Toledo-Pereyra L, Castallenos J. Physiologic and hormonal changes in experimentally induced brain dead dogs. *Transplant Proc* 1987; 19 (5): 4156-4158
21. Mariot J, Jacob F, Voltz C, Perrier J, Strub P. Intérêt de l'hormonothérapie associant triiodothyronine et cortisone chez le patient en état de mort cérébrale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 321-328
22. Macoviak J, Mc Dougall I, Bayer M, Brown M, Tazelaar H, Stinson E. Significance of thyroid dysfunction in human cardiac allograft procurement. *Transplantation* 1987; 43: 824-826
23. Debelak L, Pollak R, Reckard C. Arginine vasopressin versus desmopressin for the treatment of diabetes insipidus in the brain dead organ donor. *Transplant Proc* 1990; 22 (2): 351-352
24. Pennefather S, Bullock R, Dark J. The effect of fluid therapy on alveolar arterial oxygen gradient in brain-dead organ donors. *Transplantation* 1993; 56: 1418-1422
25. Novitzky D, Wicomb W, Cooper D, Rose A, Fraser R. Electrocardiographic, haemodynamic and endocrine changes occurring during experimental brain death in the chacma baboon. *J Heart Transplant* 1984; 4 (63-67):
26. Wicomb W, Cooper D, Novitzky D. Impairment of renal slice function following brain death with reversibility of injury by hormonal therapy. *Transplantation* 1986; 41 (1): 29-33
27. Novitzky D, Cooper D, Morell D, Isaacs S. Change from aerobic to anaerobic metabolism after brain death, and reversal following triiodothyronine therapy. *Transplantation* 1988; 45 (1): 32-36
28. Wartofsky L, Burman K. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness : the "euthyroid sick syndrome". *Endocr Rev* 1982; 3 (2): 164-217
29. Novitzky D, Cooper D, Reichart B. Hemodynamic and metabolic response to hormonal therapy in brain-dead potential organ donors. *Transplantation* 1987; 43: 852-854
30. Goarin J, Cohen S, Riou B, Jacquens Y, Guesde R, Le Bret F. Effects of triiodothyronine administration on hemodynamic status and cardiac function in brain dead patients. *Anesth Analg* 1996; 83: 41-47
31. Garcia-Farges L, Antolin M, Cabrer C, Talbot R, Alcaraz A, Lozano F. Effects of substitution triiodothyronine therapy on intracellular nucleotide levels in donor organs. *Transplant Proc* 1991; 23: 2495-2496
32. Fulgenico J, Riou B, Devilliers C, Guesde R, Saada M, Viars P. Plasma ionized calcium in brain-dead patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 832-837
33. Riou B, Kalfon P, Arock M, Goarin J, Saada M, Viars P. Cardiovascular consequences of severe hypophosphataemia in brain-dead patients. *Br J Anaesth* 1995; 74 (4): 424-429

34. Mertes P, El-Abassi K, Jaboin Y, Burtin P, Pinelli G, Carteaux J, Burlet C, Boulange M, Villemot J. Changes in hemodynamic and metabolic parameters following induced brain death in the pig. *Transplantation* 1994; 58 (4): 414-418
35. Novitzky D, Cooper D, Wicomb W, Reichart B. Hemodynamic changes, myocardial injury and pulmonary oedema induced by sympathetic activity during the development of brain death in the baboon. *Transplant Proc* 1986; 18: 609-612
36. Novitzky D, Rose A, Reichart B. Injury of myocardial conduction tissue and coronary artery smooth muscle following brain death in the baboon. *Transplantation* 1988; 45 (5): 964-966
37. Rose A, Novitzky D, Cooper D. Myocardial and pulmonary histopathologic changes. *Transplant Proc* 1988; 20 (Suppl 7): 29-32
38. Novitzky D, Horak A, Cooper D, Rose A. Electrocardiographic and histologic changes developing during experimental brain death in the baboon. *Transplant Proc* 1989; 21 (1): 2567-2569
39. Burtin P, Mertes P, Pinelli G, Jaboin Y, Haberer J, Villemot J. Myocardial ischemia during experimental brain death. *Transplant Proc* 1993; 25 (6): 3107-3108
40. Shivalkar B, Van Loon J, Wielard W, Tjangra-Maga T, Borgers M, Plets C, Flameng W. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 1993; 87 (1): 230-239
41. Szabo M, Crosby G, Hurford W, Strauss H. Myocardial perfusion following acute subarachnoid haemorrhage in patients with an abnormal electrocardiogram. *Anesth Analg* 1993; 76 (2): 253-258
42. Davies K, Gelb A, Manninen P, Boughner D, Bisnaire D. Cardiac function in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a study of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities. *Br J Anaesth* 1991; 67 (1): 58-63
43. Deibert E, Aiygari V, Diringer M. Reversible left ventricular dysfunction associated with raised troponin I after subarachnoid haemorrhage does not preclude successful heart transplantation. *Heart* 2000; 84 (2): 205-207
44. Yamour B, Sridharan M, Rice J, Flowers N. Electrocardiographic changes in cerebrovascular haemorrhage. *Am Heart J* 1980; 99 (3): 294-300
45. Manning G, Hall G, Banting F. Vagal stimulation and the production of myocardial damage. *Can Med Assoc J* 1937; 37: 314-318
46. Novitzky D, Wicomb W, Cooper D, Rose A, Reichart B. Prevention of myocardial injury during brain death by total cardiac sympathectomy in the chacma baboon. *Ann Thorac Surg* 1986; 41 (5): 520-524
47. Mertes P, El-Abassi K, Siaghy E, Delophont P, Michel C, Longrois-Ungureanu D, Carteaux J, Villemot J. Effet protecteur du labétalol sur les conséquences cardiovasculaires de la mort cérébrale chez le porc. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; 16 (2): 126-130

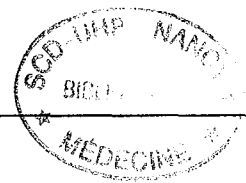
48. Novitzky D, Cooper D, Rose A, Reichart B. Prevention of myocardial injury by pretreatment with verapamil hydrochloride prior to experimental brain death: efficacy in a baboon model. *Am J Emerg Med* 1987; 5 (1): 11-18
49. Mertes P, Carteaux J, Jaboin Y, Pinelli G, El-Abassi K, Dopff C. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation* 1994; 57 (3): 371-377
50. Mertes P. Physiology of brain death. *Transplantation biology, cellular and molecular aspects*. L P J L Edited by NL Tilney-TB Ström. Philadelphia. 1996
51. Halejcio-Delophont P, Siaghy E, Devaux Y, Richoux J, Bischoff N, Carteaux J, Longrois-Ungureanu D, Burlet C, Villemot J, Mertes P. Conséquences of brain death on coronary blood flow and myocardial metabolism. *Transplant Proc* 1998; 30 (6): 2840-2841
52. Delayance S, Sirieix D, Baron J. Approche thérapeutique de la défaillance ventriculaire aiguë. Les inotropes positifs. *JEPu* 1995;: 63-78
53. Sakagoshi N, Shirakura R, Tanigushi K, Myamoto Y, Matsuda H. Serial changes in myocardial β -adrenergic receptors after experimental brain death in dogs. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11 (6): 1054-1058
54. D'amico T, Meyers G, Koutlas T, Petersheim D, Sabiston D J, Van Trigt P, Schwinn D. Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors and deterioration of left ventricular function after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 746-751
55. Bittner H, Chen E, Milano C, Kendall S, Jennings R, Sabiston D J, Van Trigt P. Myocardial β -adrenergic receptor function and high-energy phosphates in brain death-related cardiac dysfunction. *Circulation* 1995; 92 (9): II-472 - II-478
56. Depret J, Teboul J, Benoit G, Mercat A, Richard C. Global energetic failure in brain-dead patients. *Transplantation* 1995; 60 (9): 966-971
57. Langeron O, Couture P, Mateo J, Riou B, Pansard J, Coriat P. Oxygen consumption and delivery relationship in brain dead organ donors. *Br J Anaesth* 1996; 76 (6): 783-789
58. Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell V. *Harper's Biochemistry*. McGraw-Hill. 1996
59. Eisner D, Choi H, Diaz M, O'neil S, Trafford A. Integrative analysis of calcium cycling in cardiac muscle. *Circ Res* 2000; 87: 1087-1094
60. Drop L. Ionized calcium, the heart, and Hemodynamic Function. *Anesth Analg* 1985; 64: 432-451
61. Weisinger J, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998;: 352-391
62. Gelb A, Robertson K. Anaesthetic management of the brain dead for organ donation. *Can J Anaesth* 1990; 27: 806-812
63. Wagner B, D'amelio L. Pharmacologic and clinical considerations in selecting crystalloid, colloidal and oxygen-carrying resuscitation fluids. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 1262-1267

64. Coronel B, Laurent V, Mercatello A, Bret M, Colon S, Colpart J. L'hydroxyéthylamidon peut-il être utilisé lors de la réanimation des sujets en état de mort cérébrale pour le don d'organe ? *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13: 10-16
65. Société de réanimation de langue française. Choix des produits de remplissage vasculaire pour le traitement des hypovolémies chez l'adulte. *R S i M Urg* 1989;:
66. Nygaard C, Townsend R, Diamond D. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a level 1 trauma center. *Trauma* 1990; 30 (6): 728-732
67. Fisher N, Armitage A, McGonigle R, Gilbert T. Hypocalcaemic Cardiomyopathy; the relationship between myocardial damage, left ventricular function, calcium and ECG changes in a patient with idiopathic hypocalcaemia. *The Eur J of Heart Failure* 2001; 3: 373-376
68. Birks E, Burton P, Owen V, Latif N, Nyawo B, Yacoub M. Molecular and cellular mechanisms of donor heart dysfunction. *Transplant Proc* 2001; 33: 2749-2751
69. Owen V, Burton P, Michel M, Zolk O, Böhm M, Pepper J, Barton P, Yacoub M, Harding S. Myocardial dysfunction in donor hearts. A possible etiology. *Circulation* 1999; 99: 2565-2570
70. Brautbar N, Baczynski R, Carpenter C, Moser S, Geiger P, Finander P, Massry S. Impaired energy metabolism in rat myocardium during phosphate depletion. *Am J of Physio* 1982; 242: F699-F704
71. O'connor L, Wheeler W, Bethune J. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977; 297 (17): 901-903
72. Zazzo J, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients : efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med* 1995; 21: 826-831
73. Seguin C, Devaux Y, Grosjean S, Siaghy E, Mairose P, Zannad F, Talance N, Ungureanu-Longrois D, Mertes P. Evidence of functional Myocardial Ischemia Associated With Myocardial Dysfunction in Brain-Dead Pigs. *Circulation* 2001; 104 (suppl I): I-197-I-201
74. Heusch G. Hibernating myocardium. *physiol Rev* 1998; 78: 1055-1085
75. Desai T, Carlson R, Thill-Baharozian M, Geheb M. A direct relationship between ionized calcium and arterial pressure among patients in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16 (6): 578-582
76. Alegre M, Vincent J. Dopamine dependence in hypocalcemic patients. *Intensive Care Med* 1990; 16: 463-465
77. Pinelli G, Mertes P, Carteaux J, Jaboin Y, Villemot J. Consequences of brain death on myocardial metabolism : experimental study using ³¹P-Nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Transplant Proc* 1995; 27 (2): 1650-1651
78. Clerbaux T, Detry B, Reynaert M, Kreuzer F, Frans A. Reestimation of the effects of inorganic phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. *Intensive Care Med* 1992; 18: 222-225

79. Vincent J, Bredas P, Jankowski S, Kahn R. Correction of hypocalcaemia in the critically ill : what is the haemodynamic benefit ? Intensive Care Med 1995; 21: 838-841
80. Birks E, Yacoub M, Burton P, Owen V, Pomerance A, O'halloran A, Banner N, Khaghani A, Latif N. Activation of apoptotic and inflammatory pathways in dysfunctional donor hearts. Transplantation 2000; 70 (10): 1498-1506



ANNEXES



ANNEXE 1

Décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996, relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le code de la santé publique.

Arrêté du 2 décembre 1996, pris en application du décret n° 96-1041 du 21 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques.

Arrêté du 24 décembre 1996, relatif aux deux modèles du certificat de décès.

Circulaire D.G.S N° 96-733 du 4 décembre 1996, relative au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques défini par le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996.

Décret N° 97-704 du 30 mai 1997, relatif au registre national automatisé des refus de prélèvement sur une personne décédée d'organes, de tissus et de cellules et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

Décret n° 97-928 du 9 octobre 1997 relatif aux règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain et à leur utilisation à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et de ses composants et de leurs dérivés, ainsi que des réactifs, pris en application des articles L. 665-10 et L. 665-15 du code de la santé publique et modifiant ce code.

Arrêté du 9 octobre 1997 pris en application des articles R. 665-80-3 et R. 665-80-8 du code de la santé publique.

Arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.

Arrêté du 5 octobre 1998 modifiant l'arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.

ANNEXE 2

Ordre de disparition des réflexes du tronc cérébral

Décret N° 96-1041 du 02/12/1996, relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : décret en Conseil d'Etat)

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre du travail et des affaires sociales,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 671-7, L. 671-10 et L. 672-6 ;

Vu le décret n° 78-501 du 31 mars 1978 pris en application de la loi n°76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1er. - Dans le chapitre 1^{er} du titre III du livre VI du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), est insérée une section 3 ainsi rédigée :

"Section 3

"Du prélèvement d'organes sur une personne décédée

"Sous-section 1

"Constat de la mort préalable au prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques ou scientifiques

"Art. R. 671-7-1. - Si la personne présente un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, le constat de la mort ne peut être établi que si les trois critères cliniques suivants sont simultanément présents ;

"1. Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;

"2. Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;

"3. Absence totale de ventilation spontanée.

"Art. R. 671-7-2. - Si la personne, dont le décès est constaté cliniquement est assistée par ventilation mécanique et conserve une fonction hémodynamique, l'absence de

ventilation spontanée est vérifiée par une épreuve d'hypercapnie.

"De plus en complément des trois critères cliniques mentionnés à l'article R. 671-7-1, il doit être recouru pour attester du caractère irréversible de la destruction encéphalique ;

"1° Soit à deux électroencéphalogrammes nuls et aréactifs effectués à un intervalle minimal de quatre heures, réalisés avec amplification maximale sur une durée d'enregistrement de trente minutes et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le médecin qui en fait l'interprétation ;

"2° Soit à une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique et dont le résultat doit être immédiatement consigné par le radiologue qui en fait l'interprétation.

"Art. R. 671-7-3. - I. - Le procès verbal du constat de la mort, mentionné à l'article L. 671-7, est établi sur un document dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé.

"II. - Lorsque le constat de la mort est établi pour une personne présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant, le procès-verbal indique les résultats des constatations cliniques ainsi que la date et l'heure de ce constat. Ce procès-verbal est établi et signé par un médecin répondant à la condition mentionnée à l'article L. 671-10.

"III. - Lorsque le constat de la mort est établi pour une personne assistée par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique, le procès-verbal de constat de la mort indique les résultats des constatations cliniques concordantes de deux médecins répondant à la condition mentionnée à l'article L. 671-10. Il mentionne, en outre, le résultat des examens définis au 1° ou au 2° de l'article R. 671-7-2, ainsi que la date et l'heure de ce constat. Ce procès-verbal est signé par les deux médecins susmentionnés.

"IV. - Le procès-verbal du constat de la mort doit être signé concomitamment au certificat de décès prévu par arrêté du ministre chargé de la santé.

"Art. R. 671-7-4. - Le ou les médecins signataires du procès-verbal du constat de la mort en conservent un exemplaire. Un exemplaire est remis au directeur de

l'établissement de santé dans lequel le constat de la mort a été établi. L'original et conservé dans le dossier médical de la personne décédée."

Art. 2. - I. - Au livre VI du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), titre III, est inséré un chapitre II intitulé : "Des tissus cellules et produits" qui comporte une section 2 intitulée : "Du prélèvement de tissus, cellules et de la collecte des produits du corps humain".

II. - Est insérée dans cette section 2 une sous-section 1 ainsi rédigée :

"Sous-section 1

"Constat de la mort préalable au prélèvement à des fins thérapeutiques ou scientifiques

"Art. R. 672-6-1. - Les prélèvements de tissus, de cellules et la collecte des produits du corps humain sur une personne décédée ne peuvent être effectués que dans les conditions prévues à la sous-section 1 de la section 3 du chapitre 1^{er} du présent titre."

Art. 3. - Les articles 20 et 21 du décret susvisé du 31 mars 1978 sont abrogés.

Art. 4. - Le IV de l'article R. 671-7-3 du code de la santé publique entrera en vigueur le 1^{er} juillet 1998.

Art. 5. - Le ministre du travail et des affaires sociales et le secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 2 décembre 1996.

Arrêté du 02/12/1996, pris en application du décret N° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques.

Le ministre du travail et des affaires sociales et le secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 671-7 et R. 671-7-3 ;

Vu le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques,

Arrêtent :

Art. 1er. - Le procès-verbal du constat de la mort prévu à l'article R. 671-7-3 du code de la santé publique doit être conforme au document joint en annexe.

Art. 2. - Le directeur général de la santé et le directeur des hôpitaux sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

ANNEXE

RELATIVE AU MODELE DE DOCUMENT A UTILISER LORS DE LA REDACTION DU PROCES-VERBAL DE CONSTAT DE LA MORT AVANT PRELEVEMENT A DES FINS THERAPEUTIQUES OU SCIENTIFIQUES (Art. R. 671-7-3 du code de la santé publique)

Coordonnées précises de l'établissement de santé

Je (nous) soussigné(s),
- docteur (nom, prénom, qualité, service) :
- docteur (nom, prénom, qualité, service) :
certifie (certifions) avoir constaté la réalité de la mort de :

(M. (nom, prénom, date et lieu de naissance) :

Le diagnostic a été porté en tenant compte des circonstances de survenue de l'état de la personne.

(Cocher la rond 1 ou 2 correspondant à la situation de la personne.)

☐ 1. Décédé(e) présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant :

Les trois critères cliniques suivants étant simultanément présents (à cocher) :

- ☐ a) Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
- ☐ b) Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
- ☐ c) Absence totale de ventilation spontanée.

☐ 2. Décédé(e) mais assisté(e) par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique :

Les trois critères cliniques suivants étant simultanément présents (à cocher) :

- ☐ a) Absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
- ☐ b) Abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
- ☐ c) Absence totale de ventilation spontanée vérifiée par une épreuve d'hypercapnie.

Conformément à l'article R. 671-7-2 du code de la santé publique, l'attestation du caractère irréversible de la destruction encéphalique a été apportée par l'examen paraclinique suivant (cocher la case 1 ou 2 :

☐ 1. Deux électroencéphalogrammes (EEG) :
- le premier EEG a été interprété par le Dr :

le résultat est le suivant :

- le deuxième EEG a été interprété par le Dr :

- le résultat est le suivant :

☐ 2. Angiographie :

- l'angiographie a été interprétée par le Dr :

- le résultat est le suivant :

date, heure du constat de la mort :

Signature du médecin (nom, prénom, qualité, service) :

Signature du médecin (nom, prénom, qualité, service) :

Arrêté du 24/12/1996, relatif aux deux modèles du certificat de décès.

Le ministre du travail et des affaires sociales,

Vu le code général des collectivités territoriales, notamment son article L. 2223-42,

Arrête :

Art. 1er. - Il est institué à compter du 1er janvier 1997 deux certificats de décès. Le premier concerne les décès néonataux jusqu'à vingt-sept jours de vie (mort-nés exclus). Le second concerne les décès à partir du vingt-huitième jour.

Art. 2. - Les deux modèles de certificat de décès utilisés par le médecin pour attester la réalité et la constance de la mort doivent être conformes aux modèles figurant en annexes I et II du présent arrêté (1). Ils comprennent un volet administratif (partie haute et publique) commun aux deux modèles et un volet médical (partie basse confidentielle) propre à chacun des deux certificats.

(1) Ces deux modèles sont disponibles auprès des D.D.A.S.S.

Art. 3. - Le volet administratif comprend trois feuillets, dont deux autocopiants. Comme indiqué sur les documents, le premier feuillet est destiné à la mairie du lieu d'implantation de la chambre funéraire, le second au gestionnaire de la chambre funéraire, si le nécessaire, et le dernier est conservé par la mairie du lieu de décès.

Ce volet administratif est rempli conformément aux instructions figurant au verso du certificat de décès.

Art. 4. - Le volet médical du certificat de décès néonatal est rempli conformément au guide d'utilisation joint à chaque certificat.

Art. 5. - Les caractéristiques techniques auxquelles doivent se conformer les deux certificats de décès figurent aux annexes III et IV (2).

(2) Les annexes I, II, III et IV sont disponibles auprès des directions départementales des affaires sanitaires et sociales.

Art. 6. - L'arrêté du 16 juillet 1987 relatif au modèle de certificat de décès et abrogé. Toutefois, à titre transitoire, ce modèle pourra être utilisé pour certifier :

- les décès néonataux, jusqu'au 31 mars 1997 ;
- les décès à partir de vingt-huit jours de vie, jusqu'au 31 décembre 1997.

Art. 7. - Le directeur général de la santé est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 24 décembre 1996.

Circulaire D.G.S N° 96-733 du 04/12/1996, relative au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques défini par le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996

Cette circulaire a pour objet de préciser les conditions dans lesquelles le constat de la mort d'une personne doit être réalisé, dès lors qu'un prélèvement d'organes, de tissus ou de cellules du corps humain ou la collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques ou scientifiques est envisagé.

Le décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 modifie le code de la santé publique en y introduisant, dans la section 3 du chapitre 1^{er} du titre III du livre VI (2^e partie : décrets en conseil d'Etat), relative aux prélèvements d'organes sur une personne décédée, une sous-section dont l'objet est de fixer, conformément à l'article L. 671-7 du code de santé publique, les conditions dans lesquelles est effectué le constat de la mort lorsqu'il est envisagé un prélèvement d'organes. Les mêmes dispositions valent pour le constat de la mort préalable au prélèvement de tissus et de cellules et à la collecte des produits du corps humain (art. R. 672-6-1 introduit par l'article 2 du décret).

Ce texte comporte :

- des dispositions concernant le constat de la mort dans le cas des personnes présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant (I) ;
- des dispositions concernant le constat de la mort dans le cas des personnes assistées par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique (II) ;
- des dispositions, communes aux deux situations précédentes, concernant le procès-verbal du constat de la mort (III).

L'ensemble de ces dispositions s'appliquent quelle que soit la finalité du prélèvement (thérapeutique ou scientifique). Le constat de la mort repose sur le caractère irréversible de la destruction de l'encéphale : c'est la mort du cerveau et du tronc cérébral.

I. - DISPOSITIONS CONCERNANT LE CONSTAT DE LA MORT DANS LE CAS DES PERSONNES PRESENTANT UN ARRET

CARDIAQUE ET RESPIRATOIRE PERSISTANT

Ces dispositions comportent des critères cliniques qui doivent être interprétés en tenant compte du contexte de survenue de l'état du patient.

Trois critères cliniques doivent être simultanément présents. Il s'agit de :

- l'absence totale de conscience et d'activité motrice spontanée ;
- l'abolition de tous les réflexes du tronc cérébral ;
- et l'abolition de la respiration spontanée.

II. - DISPOSITIONS CONCERNANT LE CONSTAT DE LA MORT DANS LE CAS DES PERSONNES ASSISTÉES PAR VENTILATION MÉCANIQUE ET CONSERVANT UNE FONCTION HÉMODYNAMIQUE

Dans ce cas en complément des dispositions évoquées ci-dessus le caractère irréversible de la destruction encéphalique doit être attesté par un examen paraclinique. Le décret prévoit alors les modalités de consignation du résultat de cet examen et la mention de ces résultats sur le procès-verbal.

A. - CRITERES CLINIQUES

Les trois critères cliniques évoqués précédemment restent la base du constat de la mort. Cependant s'agissant d'une personne assistée par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique, le décret précise que le troisième critère à savoir, l'abolition de la respiration spontanée *doit être vérifiée par une épreuve d'hypercapnie*.

L'Académie nationale de médecine rappelle dans son vœu du 24 janvier 1995 que "ces critères cliniques doivent tous être réunis et constatés pendant un temps suffisant dont la durée dépend de l'état pathologique responsable de la mort cérébrale et de l'âge du patient."

Il convient de préciser, - et l'Académie nationale de médecine le rappelle dans son vœu du 24 janvier 1995 - que l'examen clinique du patient doit s'appuyer sur une analyse méthodique des circonstances de survenue de l'état du patient ainsi que de

l'ensemble des facteurs qui pourraient interférer dans l'interprétation de l'examen clinique. Une prudence particulière doit être de mise lorsqu'il s'agit d'enfants jeunes, de patients ayant pris ou reçu des médicaments dépressifs du système nerveux central ou de sujets en hypothermie. La recherche de maladies métaboliques ou endocriniennes doit être réalisée systématiquement, ainsi que toute pathologie et tout facteur susceptibles d'inhiber temporairement les fonctions cérébrales et de modifier l'interprétation des critères cliniques précisés ci-dessus.

B. - EXAMEN PARACLINIQUE ATTESTANT LE CARACTERE IRREVERSIBLE DE LA DESTRUCTION ENCEPHALIQUE

Le constat de la mort est avant tout un constat réalisé sur des critères cliniques interprétés en tenant compte de l'état du patient. Cependant dans le cas de patient décédé présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant le décès est manifeste pour tous compte tenu de l'apparence du sujet décédé. En revanche, lorsque le sujet décédé cliniquement est maintenu en assistance respiratoire de façon artificielle et conserve une circulation cardio-vasculaire, la réalisation d'un examen paraclinique a le mérite de pouvoir objectiver cette destruction encéphalique : le résultat de cet examen se concrétise par un document qui atteste la destruction irréversible de l'encéphale.

Le décret prévoit donc l'obligation dans cette situation de réaliser :

- soit deux électroencéphalogrammes (EEG) : le tracé nul et aréactif de ces EEG effectués chacun sur une durée d'enregistrement de 30 minutes, réalisé avec amplification maximale et à un intervalle minimal de 4 heures attestant la destruction encéphalique,

- soit une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation encéphalique.

Cependant il convient de préciser que le choix de l'un ou l'autre de ces deux examens paracliniques doit se faire en tenant compte des circonstances de survenue du décès de la personne et de son état clinique. L'Académie nationale de médecine rappelle qu'il convient avant d'utiliser les deux EEG comme examen paraclinique, de s'assurer notamment que les dosages sanguins et urinaires ne décèlent

aucun médicament du système nerveux central présent à des doses susceptibles d'interférer avec l'interprétation des tracés électro-encéphalographiques et que le sujet n'est pas en hypothermie ou que celle-ci a été corrigée. De plus, pour les enfants de moins de 5 ans, ces deux enregistrements doivent être effectués avec un intervalle de temps qui tienne compte de l'âge et qui est d'autant plus long que l'enfant est jeune.

L'angiographie peut être réalisée par voie artérielle ou veineuse et son but est de montrer l'absence d'injection des branches encéphaliques des artères carotides internes et vertébrales, objectivée par une série d'images dont la dernière doit être prise au moins 60 secondes après l'injection. Cet examen doit être réalisé par un radiologue ayant une pratique régulière de la radiologie vasculaire cervico-encéphalique.

C. - MODALITES DE CONSIGNATIONS DU RESULTAT DE L'EXAMEN PARACLINIQUE ET MENTION DE CES RESULTATS SUR LE PROCES-VERBAL

Le résultat de l'examen paraclinique doit être immédiatement consigné par écrit par le médecin qui en fait l'interprétation.

Le procès-verbal précise, en sus des informations mentionnées ci-dessous (point III.B), l'examen paraclinique utilisé et le résultat de celui-ci. Dans ce cas, ce procès-verbal retraçant l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques réalisés et leurs résultats est signé non plus par un seul mais par deux médecins répondant à la condition visée à l'article L. 671-10 du code de la santé publique et rappelée au point III.A.

III. - DISPOSITIONS COMMUNES AUX DEUX SITUATIONS PRECEDENTES

Elles concernent le(s) médecin réalisant le constat de la mort et le procès-verbal du constat de la mort.

A. - MEDECIN(S) REALISANT LE CONSTAT DE LA MORT

Je vous rappelle que l'article L. 671-10 du CSP prévoit que « *les médecins qui établissent le constat de la mort, d'une part, et ceux qui effectuent le prélèvement ou la transplantation, d'autre part, doivent faire*

partie d'unités fonctionnelles ou de services distincts »

B. - PROCES-VERBAL DU CONSTAT DE LA MORT

Aucun prélèvement quelle qu'en soit la finalité ne peut être effectué avant que le procès-verbal du constat de la mort n'ait été établi. Ce procès-verbal doit être conforme à un document type dont le modèle est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé (arrêté du 2 décembre 1996 publié au J.O. du 4 décembre 1996). Ce procès-verbal comprend notamment les résultats des constatations cliniques, la date et l'heure du constat ainsi que les informations nominatives relatives au (aux) médecin(s) ayant établi le constat de décès.

Le décret prévoit que le procès-verbal du constat de la mort et le certificat de décès dont le modèle est prévu par l'arrêté du 16 juillet 1987 devront être signés conjointement à compter du 1er juillet 1998. Ce délai doit être mis à profit pour développer les activités de prélèvement sur le lieu même du constat de la mort : l'objectif étant que tous les établissements en mesure d'effectuer le constat de la mort réalisent également le prélèvement.

C. - DEVENIR DU PROCES-VERBAL DU CONSTAT DE LA MORT

L'original du procès-verbal du constat de la mort est conservé dans le dossier médical du patient décédé. Le ou les médecin(s) signataire(s) du procès-verbal du constat de la mort en conserve(nt) chacun un exemplaire. Un exemplaire de ce document est remis au directeur de l'établissement de santé dans lequel le décès a été constaté.

J'attire particulièrement votre attention sur l'action qu'il vous appartient de conduire - en attendant que les agences régionales d'hospitalisation prennent le relais - pour la mise en oeuvre du point III-B, en liaison avec les coordonnateurs inter-régionaux de l'Etablissement français des Greffes.

Je vous remercie de diffuser cette présente circulaire à l'ensemble des établissements de santé de votre département et souhaite être informé des éventuelles difficultés d'application dont vous pourriez avoir connaissance.

(Date d'application : immédiate.)

Références :

Articles L. 671-7, L. 671-10 et L. 672-6 du code de la santé publique ;

Décret n° 96-1041 du 2 décembre 1996 relatif au constat de la mort préalable au prélèvement d'organes, de tissus et de cellules à des fins thérapeutiques ou scientifiques et modifiant le code de la santé publique (J.O. du 4 décembre 1996).

Textes abrogés :

Articles 20 et 21 du décret n° 78-501 du 31 mars 1978 modifié pris en application de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes ;

Chapitre II relatif à la réglementation en vigueur sur les critères du constat de la mort cérébrale de la circulaire n° 3 du 21 janvier 1991 ;

Chapitre V de la circulaire du 3 avril 1978 concernant le décret n° 78-501 du 31 mars 1978 pris en application de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes ;

Circulaire n° 7 du 24 avril 1968 relative à l'application du décret n° 47-2057 du 9 octobre 1947 relatif aux autopsies et prélèvements ;

Circulaire n° 58-39 du 19 septembre 1958 relative au signe complémentaire pour le diagnostic de la mort dit "signe de l'éther" ;

Dispositions relatives aux conditions et méthodes du constat de la mort de la circulaire n° 32 du 3 février 1948 : instructions concernant l'application du décret n° 47-2057 du 20 octobre 1947 et de l'arrêté du 26 janvier 1948.

Le ministre du travail et des affaires sociales.
Direction générale de la santé. Sous-direction du système de santé et de la qualité des soins.
Bureau de la transfusion sanguine et des produits biologiques.

à

Mesdames et Messieurs les préfets de région, directions régionales des affaires sanitaires et sociales (pour information) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département, directions départementales des affaires sanitaires et sociales (pour diffusion aux établissements de santé).

Décret N° 97-704 du 30/05/1997, relatif au registre national automatisé des refus de prélèvement sur une personne décédée d'organes, de tissus et de cellules et modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

Le Premier ministre,

Sur le rapport du garde des sceaux, ministre de la justice, et du ministre du travail et des affaires sociales,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 671-7 à L. 671-9, L. 672-6 L. 673-8 et R. 673-8-11 ;

Vu le code civil, et notamment les titres 1^{er}, IX et XI du livre 1^{er},

Vu la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1er. - Il est inséré, dans la section 3 du chapitre 1er du titre III du livre VI du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), une sous-section 2 ainsi rédigée :

Sous-section 2

Du registre national automatisé des refus de prélèvement d'organes sur une personne décédée.

Art. R. 671-7-5. - Le fonctionnement et la gestion du registre national automatisé institué par l'article L. 671-7 sont assurés par l'Etablissement français des Greffes dans les conditions fixées par la présente sous-section.

Art. R. 671-7-6. - Toute personne majeure ou mineure âgée de treize ans au moins peut s'inscrire sur le registre afin de faire connaître qu'elle refuse qu'un prélèvement d'organes soit opéré sur son corps après son décès soit à des fins thérapeutiques, soit pour rechercher les causes du décès, soit à d'autres fins scientifiques, soit dans plusieurs de ces trois cas.

Le refus prévu à l'alinéa précédent ne peut faire obstacle aux expertises, constatations et examens techniques ou scientifiques éventuellement diligentés dans le cadre d'une enquête judiciaire ou d'une mesure d'instruction.

Art. R. 671-7-7. - La demande d'inscription sur le registre est adressée par voie postale à l'Etablissement français des Greffes ; elle doit être datée, signée et accompagnée de la photocopie de tout document susceptible de justifier de l'identité de son auteur, notamment de la carte nationale d'identité en cours de validité, du passeport même périmé, du permis de conduire ou d'un titre de séjour.

Art. R. 671-7-8. - Une attestation d'inscription sur le registre est envoyée à l'auteur de la demande dès l'enregistrement de son inscription, sauf s'il a expressément mentionné qu'il ne souhaitait pas recevoir d'attestation.

Art. R. 671-7-9. - Le refus de prélèvement peut à tout moment être révoqué par l'intéressé, selon les mêmes modalités que celles qui sont fixées pour la demande d'inscription par l'article R.671-7-7. Une attestation de radiation du registre est adressée à l'intéressé, sauf s'il a expressément mentionné qu'il ne souhaitait pas recevoir d'attestation.

Art. R. 671-7-10. - Sans préjudice des dispositions de l'article L. 671-8 concernant les mineurs et les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale, aucun prélèvement d'organes à des fins thérapeutiques, ou aux fins de recherche des causes du décès, ou à d'autres fins scientifiques, ne peut être opéré sur une personne décédée âgée de plus de treize ans sans interrogation obligatoire et préalable du registre sur l'existence éventuelle d'un refus de prélèvement formulé par la personne décédée.

Art. R. 671-7-11. - La demande d'interrogation du registre fait l'objet d'un document écrit, daté et signé par le directeur de l'établissement de santé dans lequel le prélèvement est envisagé ou, à défaut, par un autre responsable de l'établissement expressément habilité à cet effet par le directeur.

Ce document comporte la copie du procès-verbal du constat de la mort prévu par l'article R. 671-7-3.

Art. R. 671-7-12. - La réponse à la demande d'interrogation du registre est faite par un document écrit, daté et signé par un responsable de l'Etablissement français des Greffes expressément habilité à cet effet par le directeur général de cet établissement.

Art. R. 671-7-13. - Le directeur général de l'Etablissement français des Greffes prend

toutes les mesures nécessaires pour garantir la sécurité et la confidentialité de l'ensemble des informations nominatives contenues dans le registre, conformément aux dispositions de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés.

En outre, il diffuse une information sur l'existence du registre et les modalités d'inscription sur celui-ci ; il met à la disposition du public un imprimé destiné à faciliter cette inscription.

Art. R. 671-7-14. - Le directeur général de l'Etablissement français des Greffes, après avis du conseil d'administration transmet au ministre chargé de la santé un rapport annuel sur l'activité et le fonctionnement du registre national automatisé des refus de prélèvement.

Art. 2. - Il est inséré, dans la section 2 du chapitre II du titre III du livre VI du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat), une sous-section 2 ainsi rédigée :

Sous-section 2

Du registre national automatisé des refus de prélèvement de tissus et cellules et des refus de collecte des produits du corps humain sur une personne décédée.

Art. R. 672-6-2. - Le refus de prélèvement d'organes après décès exprimé par l'inscription sur le registre dans les conditions figurant à la sous-section 2 du chapitre 1er du présent titre vaut également refus de prélèvement de tissus et cellules et de collecte de produits du corps humain, après décès.

Art. 3. - A l'article R. 673-8-1 du code de la santé publique, après le 6° du premier alinéa, est ajouté un 7° ainsi rédigé :

7° D'assurer la mise en oeuvre et le fonctionnement du registre national automatisé des refus de prélèvement institué par l'article L. 671-7.

Art. 4. - Le chapitre II du décret n° 78-501 du 31 mars 1978 pris pour l'application de la loi n° 76-1181 du 22 décembre 1976 relative aux prélèvements d'organes est abrogé.

Art. 5. - Les dispositions du présent décret entreront en vigueur à la date fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé. Cet arrêté devra intervenir dès que sera devenue exécutoire la délibération du conseil d'administration de l'Etablissement français des Greffes relative à l'acte réglementaire prévu par l'article 15 de la loi susvisée du 6 janvier 1978.

Art. 6. - Le garde des sceaux, ministre de la justice, le ministre du travail et des affaires sociales et le secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal Officiel de la République française.

Fait à Paris, le 30 mai 1997.

REGISTRE NATIONAL DES REFUS :

Circulaire DGS/DH/EFG n° 98-489 du 31/07/1998 relative à la mise en service du registre national automatisé des refus de prélèvement d'organes, de tissus et/ou de cellules sur une personne décédée et à la consultation de ce registre par les établissements de santé avant tout prélèvement.

I. - RAPPEL DU DISPOSITIF LEGAL

L'article L. 671-7 du code de la santé publique, introduit par la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 dite "loi bioéthique", prévoit que "le prélèvement d'organes sur une personne décédée ne peut être effectué qu'à des fins thérapeutiques ou scientifiques [...]. Il peut être effectué dès lors que la personne concernée n'a pas fait connaître, de son vivant, son refus d'un tel prélèvement. Ce refus peut être exprimé par l'indication de sa volonté sur un registre national automatisé prévu à cet effet. [...] Les conditions de fonctionnement et de gestion du registre sont déterminées par décret en Conseil d'Etat".

Pris en application de cet article, le décret n° 97-704 du 30 mai 1997 (J.O. du 3 juin 1997) fixe les conditions générales de fonctionnement du registre et les conditions d'inscription et d'interrogation. L'article 5 de ce décret prévoit que ses dispositions entreront en vigueur à la date fixée par un arrêté du ministre chargé de la santé.

Cet arrêté, daté du 5 juillet 1998, (J.O. du 6 juillet 1998) a fixé au 15 septembre 1998 l'entrée en vigueur du décret susvisé. A compter de cette date, tout établissement de santé autorisé à prélever des organes, des tissus et/ou des cellules sera tenu de consulter le registre national automatisé des refus avant tout prélèvement (cf. fiche d'interrogation du registre ci-jointe).

Il est essentiel de rappeler que le régime actuel du consentement de prélèvement d'organes, de tissus et/ou de cellules à des fins thérapeutiques déterminé par la loi bioéthique est celui du consentement présumé et non du consentement exprès et que la création du registre national automatisé des refus ne modifie en rien ce régime. Il s'est agi simplement pour le législateur de prévoir un moyen supplémentaire d'expression de la

volonté des personnes à l'égard du prélèvement. Si l'inscription sur le registre d'une personne décédée interdit donc le prélèvement, l'absence d'inscription sur ce registre ne dispense pas les médecins de l'obligation légale de rechercher la volonté du défunt et de recueillir le témoignage de sa famille s'ils n'ont pas connaissance de sa position sur le prélèvement.

II. - LES OPTIONS RETENUES

La gestion :

- le gestionnaire du Registre national des refus (RNR) est l'Etablissement français des greffes (EFG) ;

- les modalités de fonctionnement du registre ne prévoient pas d'interrogation directe du registre par les équipes de prélèvement ou par le personnel administratif de l'hôpital ; cette interrogation est demandée par le directeur de l'établissement ou par une personne qu'il aura habilitée à cet effet auprès de l'EFG qui seul a un accès direct au registre ;

- le détail des informations saisies et de leur traitement est fixé par un acte réglementaire conformément à la loi informatique et liberté : il s'agit en l'occurrence d'une délibération du conseil d'administration de l'EFG qui a reçu un avis favorable de la CNIL.

L'inscription :

- toute personne âgée de treize ans au moins le souhaitant peut s'inscrire directement sur le RNR, sans passer par l'intermédiaire d'un tiers (directeur d'hôpital ou médecin) ; des formulaires d'inscription seront mis à disposition du public à cet effet mais l'inscription peut également se faire sur papier libre ;

- ce refus peut concerner les prélèvements soit à des fins thérapeutiques, soit à des fins d'autopsie, soit à d'autres fins scientifiques, soit dans plusieurs de ces trois cas, mais il ne peut concerner les expertises médico-légales. Le refus ne peut préciser la ou les parties du corps humain sur lequel il s'applique (une demande d'inscription pour un refus de prélèvement de cornée équivaut à un refus de tout prélèvement) ;

- ce refus est révocable dans les mêmes formes que l'inscription au RNR. Il en résulte qu'un témoignage de la famille faisant part d'un accord du décédé au prélèvement intervenu

ultérieurement à son inscription sur le registre des refus ne saurait être pris en considération.

La consultation du registre par les établissements de santé autorisés à prélever :

- la consultation du registre ne peut avoir lieu qu'après établissement du constat de la mort dans les conditions prévues par l'article R. 671-7-3 du CSP ;

- la demande de consultation est écrite et signée et datée par le directeur de l'établissement de santé préleveur ou par une personne habilitée par lui à cet effet. Elle est adressée par télécopie au RNR au numéro suivant : 01-43-47-04-05. Il importe d'être vigilant sur la précision des informations transmises qui conditionne la fiabilité de la réponse du RNR. Celle-ci est également écrite et renvoyée par télécopie.

III. - L'INFORMATION DES ACTEURS DU PRELEVEMENT

La mise en œuvre du registre national des refus doit, aux termes du décret susvisé, s'accompagner d'une information de l'EFG sur l'existence du registre et les modalités d'inscription. Cependant, l'Etablissement français des greffes a également pour mission légale d'assurer la promotion du don. Aussi, la mise en service du registre national des refus de prélèvement doit être l'occasion d'une information du public destinée à sensibiliser les citoyens à l'utilité du don et à les inviter à faire connaître leur position sur le prélèvement. C'est dans ce cadre que l'EFG a prévu de mettre à disposition du public dans les pharmacies d'officine, à compter du 7 juillet 1998 les documents suivants :

- les formulaires d'inscription au registre national des refus ;

- un document d'information sur le prélèvement et la greffe ;

- une carte de donneur. Sur ce point, il convient de rappeler que cette carte n'est pas un document obligatoire pour manifester son accord au prélèvement d'organes et de tissus, le régime créé par la loi de 1994 étant celui du consentement présumé.

Le registre sera consultable à compter du 15 septembre 1998. Entre le 7 juillet et le 15 septembre, les personnes qui auront demandé leur inscription sur le registre seront invitées à garder sur elles l'imprimé d'accusé de réception : il serait souhaitable que, durant

cette période transitoire, les professionnels de santé impliqués dans les prélèvements et conduits à approcher les familles des personnes décédées susceptibles d'être prélevées interrogent ces familles sur l'existence éventuelle d'un tel document.

Outre cette action à l'attention du public, l'Etablissement français des greffes a diffusé, par l'intermédiaire de ses coordonnateurs interrégionaux, une information aux équipes de prélèvement sur le registre national automatisé des refus de prélèvement et sur les conséquences de sa mise en œuvre. Parallèlement à cette information des équipes médico-techniques, il me paraît indispensable d'informer pareillement les responsables des établissements de santé autorisés à effectuer des prélèvements d'organes, de tissus et de cellules, et tout particulièrement les directeurs d'établissement. En effet, le directeur de l'établissement de santé préleveur (ou une des personnes de l'établissement qu'il aura habilitées à cet effet) sera seul fondé à demander que soit recherchée une éventuelle inscription au registre national des refus.

Aussi, je vous prie de bien vouloir veiller à ce que la présente circulaire soit communiquée notamment aux directeurs des établissements de santé autorisés à prélever afin qu'ils en assurent largement la diffusion auprès de leurs personnels.

Date d'application : immédiate.

Références :

Loi n° 94-654 du 29 juillet 1994 (article L. 671-7 du code de la santé publique) ;

Décret n° 97-704 du 30 mai 1997 relatif au registre national automatisé des refus de prélèvement sur une personne décédée d'organes, de tissus et de cellules (articles R. 671-7-5 à R. 671-7-14 du code de la santé publique) ;

Arrêté du 5 juillet 1998 (J.O. du 6 juillet 1998).

ANNEXE

INTERROGATION DU REGISTRE NATIONAL DES REFUS

En vue de prélèvements à :

but thérapeutique (Organes Tissus)

but scientifique (recherche)

fin de rechercher les causes de la mort (autopsie médicale)

A envoyer au 01-43-47-04-05.

ETABLISSEMENT DE SANTE

Nom :... Ville :... Département :... N° FINESS :...

Administrateur de la demande (dûment habilité par le directeur de l'établissement de santé)

Nom :... Prénom :...

Fonction :... Téléphone :...

Numéro de télécopie pour adresser la réponse :

Réponse dans un délai de 30 minutes pour un but thérapeutique, d'une heure, les jours ouvrables, pour les autres types de prélèvements.

PERSONNE SUR LAQUELLE LE PRELEVEMENT EST ENVISAGE

Nom patronymique :...

Sexe Masculin Féminin

Nom d'usage :...

Premier prénom :...

Autres prénoms (dans l'ordre de l'état civil) :...

Date de naissance :... Ville de naissance :...

ou

Pays de naissance :...

Renseignements établis à partir d'une pièce officielle d'identité : Oui ☐ Non ☐

(obligatoire pour "but scientifique" et "autopsie")

Date et heure du décès (selon le procès-verbal du constat de mort prévu par l'article R. 671-7-3 du code de la santé publique) :

Demande établie le :..., à...

Signature :...

Ce formulaire de demande et la réponse correspondante doivent être archivés dans le dossier médical de la personne décédée et au bureau de l'état civil de l'établissement de santé.

La ministre de l'emploi et de la solidarité, Direction générale de la santé, Sous-direction du système de santé et de la qualité des soins, Bureau de la transfusion sanguine et des produits biologiques, Direction des hôpitaux, Etablissement français des greffes.

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales d'hospitalisation ; Mesdames et Messieurs les préfets de région (direction régionale des affaires sanitaires et sociales) ; Mesdames et Messieurs les préfets de département (direction départementale des affaires sanitaires et sociales).

Texte non paru au Journal officiel.

Décret n°97-928 du 09/10/1997 relatif aux règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain et à leur utilisation à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes, du sang et de ses composants et de leurs dérivés, ainsi que des réactifs, pris en application des articles L. 665-10 et L. 665-15 du code de la santé publique et modifiant ce code (deuxième partie: Décrets en Conseil d'État)

Le Premier ministre,
Sur le rapport du ministre de l'emploi et de la solidarité,
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 209-1, L. 665-10, L. 665-15, L. 666-8, L. 672-6, L. 674-7, L. 761-14-1;
Vu le décret n° 92-174 du 25 février 1992 modifié relatif à la prévention de la transmission de certaines maladies infectieuses;
Le Conseil d'État (section sociale) entendu,

Décète:

Art. 1^{er}. - I. - Au sein du livre VI du code de la santé publique (deuxième partie: Décrets en Conseil d'État), il est inséré un titre I^{er} intitulé:

*** TITRE I^{er}**

*** PRINCIPES GÉNÉRAUX APPLICABLES AU DON ET A L'UTILISATION DES ÉLÉMENTS ET PRODUITS DU CORPS HUMAIN**

II. - Ce titre I^{er} comprend un chapitre II ainsi rédigé:

" CHAPITRE II

" Des règles de sécurité sanitaire applicables à tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain et à leur utilisation à des fins thérapeutiques, à l'exception des gamètes humains provenant de dons, du sang et de ses composants et de leurs dérivés, ainsi que des réactifs

* **Art. R. 665-80-1.** - Sont soumis aux dispositions du présent chapitre tout prélèvement d'organe, de moelle osseuse, de tissu, de cellule et toute collecte de produits effectués en vue de leur utilisation ou de celle

de leurs dérivés à des fins thérapeutiques pour autrui, y compris dans le cadre de recherches biomédicales au sens de l'article L. 209-1.- Les dispositions du présent chapitre sont également applicables en cas d'incorporation de ces éléments ou produits, notamment dans des dispositifs médicaux utilisés à des fins thérapeutiques chez l'homme ou en cas de leur utilisation en vue de préparer des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement.

* En sont exclus:

- * 1° Les gamètes ;
- * 2° Le sang, ses composants et leurs dérivés au sens de l'article L. 666-8 ;
- * 3° Les réactifs mentionnés au premier alinéa de l'article L. 761-14-1.

"Art. R. 665-80-2. - Avant tout prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques sur une personne vivante ou décédée, le médecin appelé à le réaliser est tenu de rechercher les antécédents médicaux et chirurgicaux personnels et familiaux du donneur potentiel et de s'informer de l'état clinique de celui-ci, notamment en consultant le dossier médical, un document en retraçant le contenu ou tout document comportant les informations pertinentes. En outre, lorsque le prélèvement est effectué sur une personne vivante, il doit au préalable avoir un entretien médical avec celle-ci ou, le cas échéant, avec son représentant légal.

* Le médecin qui réalise le prélèvement vérifie que les informations ainsi recueillies ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation thérapeutique des éléments ou produits à prélever, notamment eu égard aux risques de transmission des maladies dues aux agents transmissibles non conventionnels.

* Aucun prélèvement ne peut être réalisé sur une personne si des critères cliniques ou des antécédents révèlent un risque potentiel de transmission par celle-ci de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou d'autres encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles. Un arrêté du ministre chargé de la santé peut préciser ces critères ou antécédents.

"Art. R. 665-80-3. - I. - Si aucune contre-indication n'est décelée, la sélection clinique réalisée en application de l'article R. 665-80-2 est complétée avant tout

prélèvement d'éléments ou toute collecte de produits du corps humain à des fins thérapeutiques par l'exécution des analyses de biologie médicale destinées à faire le diagnostic des maladies infectieuses transmissibles suivantes:

- * 1° L'infection par les virus de l'immuno-déficience humaine VIH 1 et VIH 2 ;
- * 2° L'infection à virus HTLV I ;
- * 3° L'infection par le virus de l'hépatite B ;
- * 4° L'infection par le virus de l'hépatite C ;
- * 5° La syphilis.

* II. - Lorsque les éléments du corps humain utilisés sur le territoire français sont importés d'un Etat dans lequel une ou des analyses de biologie médicale mentionnées au I ci-dessus ne sont pas exécutées, ils doivent être accompagnés d'un échantillon biologique permettant l'exécution de ces analyses en France avant toute utilisation thérapeutique. Un arrêté du ministre chargé de la santé précise la ou les analyses concernées.

* *Art. R. 665-80-4.* - En complément des analyses de biologie médicale mentionnées à l'article R. 665-80-3, et lorsqu'il s'agit d'un prélèvement d'organe, de moelle osseuse ou de cellules, les analyses de biologie médicale destinées à faire le diagnostic des maladies infectieuses transmissibles suivantes doivent être réalisées:

- * 1° L'infection par le cytomégalo virus ;
- * 2° L'infection par le virus d'Epstein-Barr ;
- * 3° L'infection par l'agent responsable de la toxoplasmose.

* *Art. R. 665-80-5.* - La nature et les modalités d'exécution des analyses de biologie médicale pour la recherche des marqueurs d'infection et, lorsque cela est techniquement possible, d'infectivité sont fixées, en tant que de besoin, par arrêté du ministre chargé de la santé.

* *Art. R. 665-80-6.* - Un ou des échantillons du produit biologique ayant servi à effectuer les analyses de biologie médicale prévues aux articles R. 665-80-3 et R. 665-80-4 sont conservés dans des conditions fixées par arrêté du ministre chargé de la santé.

* *Art. R. 665-80-7.* - Pour être utilisé à des fins thérapeutiques, tout élément ou produit du corps humain prélevé ou collecté doit être accompagné d'un document comportant un compte rendu d'analyses signé par le responsable des analyses de biologie médicale pratiquées mentionnant les

résultats individuels de ces analyses conformément aux articles R. 665-80-3 et R. 665-80-4. Ce compte rendu mentionne également le laboratoire ayant pratiqué ces analyses. Il respecte le principe d'anonymat prévu à l'article L. 665-14 et est produit sous la forme d'original, de télécopie ou sous toute autre forme présentant des garanties d'authenticité. Il prend, le cas échéant, la forme d'un certificat établi par le responsable de l'organisme de conservation de tissus ou de cellules.

Doivent figurer en outre sur ce document:

* 1° Les informations dont le recueil est prescrit par l'article R. 665-80-2;

* 2° Les informations contenues sur l'étiquette apposée sur le conditionnement extérieur et le conditionnement primaire, au sens de l'article R. 5000, de l'élément ou produit du corps humain;

* 3° Les informations permettant d'assurer la traçabilité des éléments et produits du corps humain, soit le lien entre le donneur et le receveur en partant du prélèvement jusqu'à la dispensation; la traçabilité est établie à partir d'une codification préservant l'anonymat des personnes.

* Le contenu de ces informations complémentaires est fixé par arrêté du ministre chargé de la santé.

* Le médecin utilisateur est tenu de prendre connaissance de ce document.

* *Art. R. 665-80-8. - I.* - Lorsque le résultat d'une des analyses de biologie médicale mentionnées à l'article R. 665-80-3 a fait ressortir un risque de transmission d'infection, la transplantation d'organe, la greffe de moelle osseuse, de tissu ou de cellule ou l'utilisation à des fins thérapeutiques de produits issus du donneur concerné est interdite.

* Toutefois, en cas d'urgence vitale appréciée en tenant compte de l'absence d'alternatives thérapeutiques et si le risque prévisible encouru par le receveur en l'état des connaissances scientifiques n'est pas hors de proportion avec le bénéfice escompté pour celui-ci, le médecin peut, dans l'intérêt du receveur, déroger à la règle d'interdiction fixée par le premier alinéa du présent article ou à l'application des dispositions du II de l'article R. 665-80-3, dans les situations et les conditions précisées par un arrêté du ministre chargé de la santé. Cette décision ne peut être prise qu'après en avoir informé le receveur potentiel, préalablement au recueil de son consentement, ou, si celui-ci n'est pas en état de recevoir cette information, sa

famille. L'information est communiquée, pour les mineurs et pour les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale, aux titulaires de l'autorité parentale ou au représentant légal.

* II. - Lorsque les résultats d'une ou plusieurs des analyses de biologie médicale prévues à l'article R. 665-80-4 sont positifs, le médecin, avant de prendre la décision ou non de transplanter l'organe ou de greffer la moelle osseuse ou les cellules, évalue dans chaque cas si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque prévisible encouru en fonction de la situation particulière du receveur potentiel.

"Art. R. 665-80-9. - Des arrêtés du ministre chargé de la santé précisent les situations dans lesquelles une mise en quarantaine de certains éléments et produits du corps humain prélevés ou collectés est obligatoire, la durée de cette quarantaine, les analyses de biologie médicale permettant le diagnostic des maladies infectieuses transmissibles à réaliser au terme d'une certaine période, ainsi que les conditions dans lesquelles la quarantaine est levée au vu des résultats de ces analyses.

"Art. R. 665-80-10. - Quand la nature de l'élément ou de produit du corps humain prélevé ou collecté et les utilisations qui en sont envisagées le permettent sans nuire à l'efficacité de ces utilisations, des traitements, notamment physiques ou chimiques, d'élimination ou d'inactivation des agents infectieux propres à réduire les risques de transmission doivent être effectués.

* Des arrêtés du ministre chargé de la santé peuvent fixer, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, les procédés à utiliser pour réaliser ces traitements et les éléments et produits auxquels ils s'appliquent.

"Art. R. 665-80-11. - Lorsque les éléments et produits de corps humain sont prélevés ou collectés en vue de préparer des spécialités pharmaceutiques ou d'autres médicaments fabriqués industriellement, des dérogations aux dispositions de la présente section peuvent être accordées par arrêté du ministre chargé de la santé sur proposition du directeur général de l'Agence du médicament, compte tenu des procédés utilisés dans le cadre de la fabrication pour garantir la sécurité du receveur."

Art. 2. - L'article 1^{er} du décret du 25 février 1992 susvisé est abrogé, à l'exception du troisième alinéa de son I, qui est maintenu en vigueur jusqu'à la publication du décret prévu par l'article L. 672-6 du code de la santé publique.

Art. 3. - Le ministre de l'emploi et de la solidarité et le secrétaire d'État à la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 9 octobre 1997.

Par le Premier ministre:

LIONEL JOSPIN

Le ministre du travail et de la Solidarité

Martine AUBRY

Le secrétaire d'État à la santé

BERNARD KOUCHNER

**Arrêté du 09/10/1997 pris en application
des articles R. 665-80-3 et R. 665-80-8 du
code de la santé publique.**

Le ministre de l'emploi et de la solidarité et
le secrétaire d'Etat à la santé,

Vu le code de la santé publique,
notamment les articles L. 665-15, L. 674-7,
R. 665-80-3 et R. 665-80-8 ;

Vu l'avis de l'Etablissement français des
greffes et notamment de son conseil médical
et scientifique en date du 19 septembre 1995,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - En application du II de l'article
R. 665-80-3 du code de la santé publique, en
cas d'importation d'un coeur, d'un foie ou
d'un poumon, en provenance d'un Etat dans
lequel les analyses de biologie médicale qui
permettent le diagnostic de l'infection à virus
HTLV I ne sont pas exécutées, ces organes
doivent être accompagnés d'un échantillon
permettant l'exécution de ces analyses avant
toute utilisation.

Art. 2. - Par dérogation à l'article 1^{er}, en
application du deuxième alinéa du I de
l'article R. 665-80-8 du code de la santé
publique, pour la transplantation de coeur, de
foie ou de poumon, lorsque les éléments du
corps humains utilisés sur le territoire français
sont importés d'un Etat dans lequel les
analyses de biologie médicale permettant le
diagnostic de l'infection par le virus HTLV I ne
sont pas exécutées, le médecin qui réalise la
greffe peut, dans les conditions prévues audit
alinéa, transplanter un coeur, un foie ou un
poumon provenant d'un donneur pour lequel
les analyses de biologie médicale permettant
le diagnostic de l'infection par le virus HTLV I
n'ont pu être exécutées.

Art. 3. - Pour l'application du deuxième
alinéa du I de l'article R. 665-80-8 du code de
la santé publique, le médecin qui réalise la
greffe de moelle osseuse peut, dans les
conditions prévues audit alinéa, greffer une
moelle osseuse provenant d'un donneur pour
lequel le résultat des analyses de biologie
médicale destinées à faire le diagnostic de
l'infection par le virus de l'hépatite C a fait
ressortir un risque de transmission de cette
infection.

Art. 4. - Pour l'application du deuxième
alinéa du I de l'article R 665-80-8 du code de
la santé publique, le médecin qui réalise la
transplantation de coeur, de foie, de poumon
ou la greffe de moelle osseuse peut, dans les
conditions prévues audit alinéa, transplanter
un coeur, un foie ou un poumon ou greffer
une moelle osseuse provenant d'un donneur
pour lequel le résultat des analyses de
biologie médicale destinées à faire le
diagnostic de l'infection par le virus de
l'hépatite B ou la syphilis a fait ressortir un
risque de transmission de ces infections.

Art. 5. - Dans l'attente de la publication du
décret prévu par le troisième alinéa de
l'article L. 665-15 du code de la santé
publique, les patients ayant bénéficié d'une
transplantation d'organe ou d'une greffe de
moelle osseuse dans les conditions prévues
par le présent arrêté font l'objet d'un suivi
médical particulier comportant notamment le
signalement à l'Etablissement français des
greffes de tout incident ou accident.

Art. 6. - Le directeur général de la santé
est chargé de l'exécution du présent arrêté,
qui sera publié au *Journal Officiel* de la
République française.

Fait à Paris, le 9 octobre 1997

Le ministre de l'emploi et de la solidarité,
MARTINE AUBRY

Le secrétaire d'Etat à la santé
BERNARD KOUCHNER

Arrêté du 27/02/1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée.

Le ministre de l'emploi et de la solidarité,

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L.673-8,

Vu la délibération n° 97-03 du conseil d'administration de l'établissement français des greffes en date du 25 février 1997,

Arrêté :

Art. 1^{er} : Sont homologuées les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée, figurant en annexe du présent arrêté.

Art. 2 : Le présent arrêté est applicable dans un délai de six mois à compter de sa publication.

Art. 3 : Le directeur général de la santé et le directeur des hôpitaux sont chargés, chacun pour ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté et de son annexe, qui seront publiés au Journal Officiel de la République Française.

FAIT A PARIS le, 27 février 1998

Le ministre de l'emploi et de la solidarité
Martine AUBRY

Le secrétaire d'Etat à la santé
Bernard KOUCHNER

ANNEXE

**RÈGLES DE BONNES PRATIQUES
RELATIVES AU PRÉLÈVEMENT
D'ORGANES A FINALITÉ
THÉRAPEUTIQUE SUR PERSONNE
DÉCÉDÉE**

Glossaire

Assurance de la Qualité:

L'assurance de la qualité est un concept qui couvre tout ce qui peut, individuellement ou collectivement influencer la qualité d'un

organe. Elle représente l'ensemble des mesures prises pour s'assurer que les organes mis à disposition sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés.

Audit interne:

Auto-évaluation périodique destinée à identifier et corriger les déviations des exigences de qualité. Cette auto-évaluation et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes-rendus. Il fait partie du système d'assurance de la qualité.

Coordination hospitalière:

Désigne la fonction d'une personne ou d'un groupe de personnes identifié dans l'établissement de santé et notamment chargé d'assurer l'accueil des familles et de participer au bon déroulement des activités de prélèvement.

Coordination inter-régionale:

Les coordonnateurs inter-régionaux (CIR) sont des médecins faisant partie de l'Etablissement français des Greffes et dont la zone de compétence est l'une des 7 inter-régions de découpage de l'organisation territoriale de la coordination du prélèvement et des greffes en France. Ils sont nommés par le Directeur Général de l'Etablissement français des Greffes pour une période de 5 ans renouvelable.

Le Coordonnateur inter-régional adjoint (CIRA) est un médecin qui assiste le CIR dans toutes ses missions. Il est nommé par le Directeur Général de l'Etablissement français des Greffes.

Conteneur:

Matériel utilisé pour la conservation et le transport des greffons.

Documentation:

On entend par « documentation » l'ensemble des documents descriptifs de l'organisation de l'activité.

Médecin anesthésiste-réanimateur:

Il peut s'agir soit d'un médecin spécialiste en anesthésie-réanimation chirurgicale, soit d'un médecin qualifié spécialiste en anesthésie-réanimation, soit d'un médecin compétent qualifié en anesthésie-réanimation, soit d'un médecin titulaire du diplôme d'études spécialisées complémentaires de réanimation médicale.

Médecin coordonnateur hospitalier: désigne le responsable de l'organisation de l'activité de prélèvement: c'est une personne (ou un groupe de personnes) identifiée dans l'établissement de santé comme participant à la motivation et au déroulement des activités de prélèvement.

Médecins du donneur:

Les médecins qui prennent en charge le donneur depuis le diagnostic de la mort encéphalique jusqu'au prélèvement sont des médecins spécialistes en anesthésiologie-réanimation chirurgicale, des médecins qualifiés en anesthésie-réanimation, des médecins compétents qualifiés en anesthésie-réanimation ou en réanimation ou des médecins titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de réanimation médicale.

Personne qualifiée: Une personne est dite qualifiée lorsqu'elle possède la formation et les qualités lui apportant les connaissances indispensables et la maîtrise des techniques qu'elle doit mettre en oeuvre.

Registre national automatisé des refus:

Système informatique centralisé d'enregistrement de l'expression du refus de prélèvement par toute personne qui le souhaite. Avant d'envisager tout prélèvement, le registre national des refus doit être consulté.

Réseau de prélèvements :

Dispositif permettant d'établir des relations entre les établissements de santé participant à l'activité de prélèvement. Des conventions peuvent être passées entre les différents acteurs du réseau.

Traçabilité:

Ensemble des informations et des mesures permettant de suivre et retrouver rapidement chacune des étapes allant de l'examen clinique du donneur à l'utilisation thérapeutique d'un élément ou produit de son corps, en passant par son prélèvement, sa transformation, sa conservation, son transport, sa distribution et sa dispensation à un patient. Elle est établie à partir d'une codification préservant l'anonymat des personnes.

PREAMBULE

Le prélèvement des organes à finalité thérapeutique est un acte chirurgical. Sa

réalisation doit bénéficier de la priorité propre aux actes chirurgicaux d'urgence liés à un enjeu vital. Ayant pour objet la greffe, il constitue une mission de santé publique et ne peut-être effectué que dans des établissements de santé autorisés à cet effet. Les établissements de santé doivent respecter ces règles de bonnes pratiques lorsqu'ils ont obtenu l'autorisation de prélèvement accordée par l'autorité administrative. La finalité de ces bonnes pratiques est de décrire une organisation adaptée au prélèvement de plusieurs organes sur le corps d'une personne décédée en vue de greffe et dans le respect des règles éthiques et de sécurité sanitaire.

Ces règles ne s'appliquent pas au prélèvement des organes et tissus d'origine foetale à finalité thérapeutique.

1. PERSONNEL

1.1. Généralités

Ce chapitre décrit les fonctions, les responsabilités et les qualifications du personnel impliqué dans le prélèvement d'organes sur personne décédée assistée par ventilation mécanique et conservant une fonction hémodynamique. La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, il est nécessaire de disposer de personnels identifiés, qualifiés, formés et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui leur incombent. Les effectifs du personnel sont fonction du nombre de prélèvements. Une définition claire des fonctions du personnel doit être établie par le médecin coordonnateur hospitalier chargé de l'activité de prélèvement. Chaque fonction, chaque responsabilité peut être déléguée à des remplaçants identifiés et possédant la formation nécessaire.

1.2. Organisation de l'activité de prélèvement

L'activité de prélèvement des organes est une activité qu'il est souhaitable de faire apparaître dans les objectifs stratégiques de l'établissement inscrits dans son projet d'établissement (L.714-11). L'organisation de l'activité de prélèvement des organes est confiée, sous l'autorité du directeur de l'établissement, à un médecin coordonnateur désigné à cet effet par le directeur de l'établissement après avis de l'instance médicale consultative de l'établissement concerné. Les objectifs en matière de prélèvement d'organes sont définis par le

directeur général ou le directeur de l'établissement concerné, en concertation avec les différents professionnels intervenant dans le prélèvement et le président de l'instance médicale consultative. Ces objectifs doivent être rédigés, clairement définis et portés à la connaissance de toutes les personnes intervenant à un moment donné dans l'activité de prélèvement. En outre, il est souhaitable que cette activité se développe dans le cadre de réseau de prélèvements.

1.2.1. Attributions du directeur de l'établissement

Son rôle dans l'organisation de cette activité est de:

- faire la demande aux autorités administratives de l'autorisation de prélèvement d'organes pour son établissement et établir les conventions nécessaires au développement des réseaux de prélèvements,
- mettre à disposition, en tant que de besoin, une ou plusieurs salles d'opération dans son établissement,
- désigner une ou plusieurs personnes pour assurer la fonction de coordination hospitalière en concertation avec les instances compétentes,
- s'assurer que les moyens en personnels, locaux, matériels, et tous autres produits nécessaires à cette activité sont disponibles, notamment les moyens nécessaires au diagnostic de mort encéphalique et conformes aux conditions d'autorisation et aux règles de bonnes pratiques de prélèvement,
- définir avec les instances compétentes de l'établissement, les systèmes de gardes ou d'astreintes opérationnelles nécessaires à cette activité,
- mettre en place l'organisation générale du transport des greffons,
- faire respecter la réglementation en matière de prélèvement,
- informer l'Etablissement français des Greffes des incidents ou accidents survenant dans son établissement dans le cadre de cette activité de prélèvement.

Il est chargé (ou il délègue un autre responsable de l'établissement habilité), d'effectuer par écrit la demande d'interrogation du registre national automatisé des refus auprès de l'établissement français des greffes.

1.2.2 Missions du médecin coordonnateur de l'activité de prélèvement

Le médecin coordonnateur est chargé de l'organisation générale de l'activité de prélèvement dans son établissement. Il est désigné par le directeur de l'établissement de santé après avis de l'instance médicale consultative. Son rôle est de:

- identifier le ou les médecin(s) susceptibles d'assurer la prise en charge des donneurs,
- définir l'organisation générale de l'activité en service normal et hors service normal, dans le respect des règles de sécurité, d'hygiène, de traçabilité et de conditions de travail,
- s'assurer que le personnel et l'équipement nécessaires à l'établissement du constat de la mort encéphalique sont accessibles en service normal et hors service normal,
- rédiger un rapport d'activité annuel (cf. infra point VI.2),
- compléter la fiche d'évaluation du site (cf. infra point VI.2), conformément aux dispositions réglementaires relatives aux conditions d'autorisation des établissements de santé effectuant des prélèvements,
- informer et former les personnels de l'établissement aux règles de bonnes pratiques de prélèvement,
- établir des relations avec les autres partenaires du processus thérapeutique au sein et en dehors de l'établissement notamment dans le cadre de réseau de prélèvements: coordination hospitalière du prélèvement, coordination inter-régionale de l'Etablissement français des Greffes, médecins du donneur, préleveurs et transplantateurs, équipes de greffes, administration, laboratoires, services médico-techniques et personnes responsables des locaux de prélèvement,
- signaler tout dysfonctionnement lié à cette activité aux coordonnateurs inter-régionaux de l'EFG.

1.3. Déroulement du processus aboutissant au prélèvement

Ce processus commence après le diagnostic de la mort encéphalique et finit lorsque le corps est rendu à la famille. Il nécessite le concours d'équipes complémentaires dont l'action coordonnée vise l'organisation de prélèvements multiorganes. Il comprend deux phases successives conduites en liaison avec la coordination hospitalière:

- la première phase est sous la responsabilité des médecins du donneur. Elle comporte principalement la prise en charge médicale du donneur et le recueil de la non opposition du donneur au prélèvement.

- la deuxième phase est sous la responsabilité des chirurgiens préleveurs. C'est l'acte chirurgical de prélèvement, première étape de la réalisation de la greffe. Le prélèvement d'organes est effectué par des chirurgiens de l'établissement ou exerçant dans un autre établissement de santé; dans ce cas ils sont placés sous la responsabilité du chef de service concerné. Le chirurgien préleveur peut être ou ne pas être le chirurgien transplantateur.

1.3.1. Equipe de prise en charge du donneur

Les personnes qui prennent en charge médicalement la personne décédée forment une équipe comprenant notamment:

- un médecin du donneur (cf. supra glossaire),
- une ou plusieurs infirmières de réanimation, ou infirmières anesthésistes,
- un ou plusieurs coordonnateur(s) hospitalier(s),
- un(e) aide soignant(e).

1.3.2. Equipe de prélèvement

La greffe débute par l'acte chirurgical de prélèvement du greffon. Ce prélèvement est réalisé par des chirurgiens au sein d'une équipe comportant en outre:

- un médecin anesthésiste-réanimateur (cf. supra glossaire),
- une infirmière anesthésiste,
- un(e) ou plusieurs infirmier(e)s exerçant les fonctions de coordonnateurs hospitaliers,
- un(e) ou plusieurs infirmier(e)s affectées au bloc opératoire.
- un(e) aide soignant(e),

1.3.3. Missions des médecins du donneur et des chirurgiens préleveurs

Dans le cadre du prélèvement d'organes, les missions des médecins du donneur et des chirurgiens doivent être clairement définies et ont pour objectifs notamment d'assurer la continuité de la prise en charge médicale de la personne décédée, la qualité et la sécurité sanitaire de la greffe et de garantir l'éthique du prélèvement.

1.3.3.1. Les médecins du donneur chargés de préparer celui-ci au prélèvement: - sont accessibles en service normal et hors service normal,

- s'assurent que le procès verbal du constat de mort a été établi,
- recueillent toutes données utiles au dossier médical du donneur et vérifient que la transmission du document précisant le groupe

sanguin ABO du donneur à l'Etablissement français des Greffes a été faite (cf. infra point VI.2),

- recueillent la non opposition au prélèvement,

- vérifient qu'il n'existe pas de contre-indication réglementaire au prélèvement, notamment d'obstacle médico-légal (cf. infra point IV.1),

- sont responsables de la transmission des informations aussi précises que possible concernant le donneur, en particulier celles susceptibles de donner des indications quant à la qualité des greffons qui sont transmises à la coordination inter-régionale de l'Etablissement français des Greffes et aux équipes de greffes,

- sont responsables des soins et du transport du donneur depuis la prise en charge initiale jusqu'au bloc opératoire et s'assurent ensuite du transport du corps dans les conditions prévues avec la famille,

- fournissent à l'Etablissement français des Greffes, les informations permettant l'évaluation de l'activité de prélèvement (cf. infra point VI.2 I).

1.3.3.2. Les chirurgiens préleveurs

- sont tenus d'avoir pris connaissance du dossier du donneur ou d'un document sur lequel sont reportées les informations pertinentes de ce dossier,

- sont tenus de mettre en oeuvre la procédure de vérification de la compatibilité des groupes sanguins ABO du donneur et du receveur, en adjoignant un tube de sang sous anticoagulant à chaque greffon,

- recueillent des informations permettant d'apprécier la qualité du ou des greffon(s),

- sont responsables de la restauration tégumentaire,

- sont chargés, en liaison avec les coordonnateurs hospitaliers, du conditionnement du greffon accompagné des informations nécessaires à la traçabilité en vue de son transport vers le centre de greffe,

- rédigent un compte-rendu de l'acte chirurgical décrivant notamment les organes prélevés et les conditions du prélèvement (cf. infra point VI.2),

- sont tenus, en cas de contexte médico-légal, d'élaborer ce compte-rendu dans les conditions décrites au point IV.1.

1.3.4 Missions de la coordination hospitalière

La coordination hospitalière est assurée par un(e) ou, le cas échéant plusieurs infirmiers(ères) spécialisée(s) ou non ou cadre(s) infirmier(s). Elle assure sa fonction

sous l'autorité du directeur général ou du directeur de l'établissement de santé concerné. Lors des prélèvements, elle travaille en liaison avec le coordonnateur inter-régional de l'Etablissement français des greffes, le(s) médecin(s) en charge du donneur et le(s) chirurgien(s) en charge du prélèvement. Elle peut intervenir dans son établissement d'affectation ou dans d'autres établissements.

Dans le cadre d'un prélèvement,

- elle effectue les démarches administratives et prépare les démarches éventuelles auprès du parquet,
- elle contacte la famille du défunt, l'accueille dans un lieu approprié et concourt, en liaison avec le médecin en charge du donneur, au recueil du témoignage de la famille quant à l'opposition éventuelle du défunt au prélèvement,
- elle s'assure que les examens obligatoires ont été réalisés et transmis aux équipes de prélèvement,
- elle transmet la photocopie du résultat du groupe sanguin ABO du donneur aux équipes de prélèvement d'organes par l'intermédiaire de la coordination inter-régionale,
- elle est présente lors du prélèvement, et contribue en particulier à son bon déroulement, notamment à la réfrigération des greffons, à la préparation du transport, à la communication des informations. Elle s'assure notamment que seuls les prélèvements d'organes prévus sont réalisés,
- elle remplit une fiche de prélèvement (cf. infra point VI.2) où sont indiqués: le numéro du donneur, le type de prélèvement, la date, l'heure, le nom du chirurgien préleveur, les renseignements médicaux, l'organisme de transport et le code de l'organisme de conservation s'il y a lieu,
- elle s'assure que la restauration tégumentaire a été effectuée par le dernier chirurgien préleveur.

Ses missions dépassent l'acte de prélèvement proprement dit puisque: - elle participe au recensement des donneurs,

- elle participe à l'activité d'évaluation du site, conformément aux dispositions réglementaires,
- elle participe à la formation et à l'information du personnel,
- elle accompagne les familles et se tient à leur disposition après le prélèvement,
- elle vérifie que tous les documents existants sont bien dans le dossier du donneur avant l'archivage de son dossier médical.

1.4, Rôle de la coordination inter-régionale de l'Etablissement français des Greffes:

Qu'il s'agisse de l'organisation des prélèvements ou du bon déroulement de chacun d'entre eux, une étroite liaison entre les personnels de l'Etablissement de santé et de la coordination inter-régionale de l'Etablissement français des Greffes est nécessaire.

La coordination inter-régionale est tenue informée en temps réel de l'éventualité d'un prélèvement par la coordination hospitalière ou par le(s) médecin(s) du donneur de l'établissement de santé concerné. La survenue d'incidents durant le déroulement du processus qui conduit du prélèvement jusqu'à la greffe doit lui être communiquée pour donner lieu à une procédure d'alerte et à une enquête immédiate destinée à en comprendre la cause et à éviter sa répétition.

Les missions de la coordination inter-régionale sont de:

- s'assurer du respect de la réglementation en particulier quant aux modalités du constat de mort, au consentement au prélèvement et à la sécurité sanitaire,
- intervenir si besoin, lors de difficultés administratives, juridiques, logistiques ou médico-techniques,
- appliquer les règles de répartition et d'attribution des greffons,
- synchroniser, en accord avec la coordination hospitalière, les différentes étapes du prélèvement et les moyens de transport,
- centraliser les informations concernant le donneur et les conditions du prélèvement.

1.5. Rôle du responsable de la salle d'opération où est effectué le prélèvement

Il s'assure que les locaux sont adaptés à la mise en oeuvre des règles de bonnes pratiques de prélèvement et tenus en état permanent de fonctionnement. Il met à disposition ces locaux en service normal et hors service normal dans des délais adaptés à l'organisation du prélèvement. Il est informé des prélèvements effectués. Tout incident survenant durant le déroulement du prélèvement au bloc opératoire lui est signalé.

1.6. Qualifications et formation des personnels

1.6.1 Qualification du personnel médical

Les personnes habilitées à prendre en charge des personnes décédées en vue d'un prélèvement d'organes sont les médecins du donneur.

Les personnes habilitées à réaliser le prélèvement ou les chirurgiens préleveurs sont des chirurgiens qualifiés et expérimentés ou des chirurgiens en cours de formation de spécialité sous la responsabilité d'un praticien qualifié.

1.6.2 Coordonnateurs hospitaliers

Les personnes habilitées à remplir la fonction de coordination hospitalière sont des infirmier(ères)s spécialisé(e)s ou non ou des cadres désignés par le directeur général ou le directeur de l'établissement de santé, sur proposition du responsable de l'activité. Cette désignation est portée à la connaissance de l'Etablissement français des Greffes et notamment des coordonnateurs inter-régionaux concernés ainsi que des instances consultatives et délibératives de l'établissement de santé concerné par ces activités. Leur formation à cette activité est obligatoire.

1.6.3 Formation des personnels soignants

Les coordonnateurs hospitaliers reçoivent une formation spécifique prise en charge par l'établissement de santé, dans le cadre d'une adaptation à l'emploi. Cette formation porte notamment sur la réglementation applicable, le déroulement du prélèvement dans le respect des règles éthiques et de sécurité sanitaire et l'assurance de la qualité de l'activité de prélèvement. Toute information nouvelle concernant l'évolution de la réglementation lui est communiquée par le coordonnateur inter-régional de l'Etablissement français des Greffes.

Les actions de formation et d'information dispensées par le ou les coordonnateurs hospitaliers aux personnels de l'établissement de santé portent notamment sur la promotion du don, le déroulement du prélèvement dans le respect des règles éthiques et de sécurité sanitaire et l'assurance de la qualité de l'activité de prélèvement.

Tout le personnel participant à l'activité de prélèvement (médecins, infirmières, cadres infirmiers, personnel de bloc...) est tenu informé initialement, des règles de bonnes pratiques

de prélèvement, puis de façon régulière de ses évolutions, par le(s) responsable(s) de l'activité de prélèvement au sein de cet établissement. Le personnel nouvellement recruté reçoit une formation appropriée aux tâches qui lui sont attribuées dans le cadre d'une adaptation à l'emploi.

II. Locaux et matériels

II.1. Généralités

Les locaux sont adaptés aux opérations à effectuer, et notamment aux types de prélèvement à réaliser, et répondent à des exigences élémentaires pour la santé et la sécurité du personnel et pour l'asepsie du prélèvement.

Tout local de prélèvement doit être en conformité avec les normes en vigueur en matière de surface, d'entretien et d'accessibilité.

II.2. Locaux

Ce sont :

- le local d'accueil de la personne décédée, assistée par ventilation mécanique, et conservant une fonction hémodynamique,
- celui où se déroule le prélèvement des organes,
- celui destiné à l'accueil de la famille du défunt, et celui de la coordination hospitalière.

II.2.1 Local d'accueil de la personne décédée et qui est sous ventilation mécanique et support hémodynamique.

La prise en charge du donneur s'effectue dans un département, un service, une unité fonctionnelle ou une structure de réanimation médicale chirurgicale, de réanimation polyvalente ou une unité permettant la surveillance post-interventionnelle. Ce local doit comprendre notamment les dispositifs nécessaires à la ventilation mécanique et à l'assistance circulatoire. Le (ou les) lit(s) d'accueil doit (doivent) être situé(s) de manière à ce que la famille du défunt puisse décemment se recueillir auprès de celui-ci.

II.2.2. Local de prélèvement des organes

Il s'agit d'un bloc opératoire correspondant aux normes réglementaires de fonctionnement et dont la surface est suffisante pour permettre à au moins trois équipes chirurgicales de travailler simultanément. Ce bloc opératoire, si possible situé à proximité du local d'accueil du donneur, doit être muni d'une ligne de téléphone à accès direct.

II.2.3. Local d'accueil des familles

L'établissement de santé doit disposer d'un local d'accueil destiné aux familles situé à proximité du local de prise en charge du donneur, ce local doit être accueillant, correctement disposé et équipé d'un mobilier suffisant et d'une ligne téléphonique pour permettre aux familles de communiquer avec l'extérieur.

II.2.4. Local de la coordination hospitalière infirmière

La coordination hospitalière doit disposer d'un local qui lui est exclusivement réservé, situé à proximité du lieu de la prise en charge du donneur.

Il doit, le cas échéant, permettre de recevoir les familles de façon décente.

II.3. Matériels

Les principes généraux de qualification, d'utilisation et de maintenance du matériel utilisé pour l'activité de prélèvement des organes sont décrites dans ce chapitre. Le matériel chirurgical nécessaire au prélèvement doit être sur place ou mis à disposition par l'équipe qui va le pratiquer.

II.3.1 Matériels de Prise en charge d'une personne décédée sous ventilation mécanique et support hémodynamique éventuel:

La salle de surveillance, où se situe la prise en charge, doit être dotée des dispositifs médicaux permettant la ventilation assistée et la surveillance métabolique et circulatoire. Ce matériel comprend notamment:

- l'arrivée des fluides médicaux et l'aspiration par le vide,
- le contrôle continu du rythme cardiaque et l'affichage du tracé électro-cardioscopique par des appareils munis d'alarmes,
- le contrôle de la saturation du sang en oxygène,
- la surveillance périodique et continue de la pression artérielle,
- la surveillance périodique et continue de la pression veineuse centrale,
- les moyens nécessaires au maintien de la normothermie,
- un matériel d'assistance ventilatoire, muni d'alarmes de surpression et de débordement,
- les matériels nécessaires à la pose d'une pression sanglante invasive à gauche si possible et d'une pression veineuse centrale à droite si possible, les matériels nécessaires à la mesure du débit cardiaque,

- un matériel permettant la défibrillation cardiaque.

II.3.2 Matériels nécessaires au prélèvement des organes

- matériel d'anesthésie selon la réglementation en vigueur,
- matériel chirurgical nécessaire pour mener à bien cette intervention qui comprend notamment des canules de perfusion pour l'aorte et la veine cave inférieure, des canules de cardioplégie et de pneumoplégie, des conteneurs isothermes, une machine à glaçons, un congélateur pour la glace stérile, un réfrigérateur de grand volume,
- une solution de préservation d'organes doit être apportée par chaque équipe de prélèvement. Dans le cas où le prélèvement est fait dans un centre de greffes, le responsable du local de prélèvement doit s'assurer de la présence au bloc opératoire de solutions de conservation nécessaires au prélèvement des organes.

II.3.3 Matériels nécessaires à la coordination hospitalière infirmière

Les missions de la coordination hospitalière infirmière sont des missions à caractère transversal et nécessitent un matériel de communication adéquat comprenant:

- des moyens téléphoniques
- un télécopieur
- un système d'appel individuel de type alphanpage ou bip
- un matériel informatique adapté

III. Inclusion des donneurs potentiels dans le processus de prélèvement

III.1. Règles d'inclusion des donneurs potentiels

La sélection des donneurs potentiels repose sur:

- le diagnostic de mort encéphalique selon les normes en vigueur;
- l'assurance de la non-opposition selon les termes prévus par la loi;
- l'application des règles de sécurité sanitaire en vigueur;
- l'élimination en fonction de critères médicaux d'exclusion.

Ces données sont transmises au coordonnateur inter-régional et doivent être consignées dans le dossier médical. Dans tous les cas la sélection du donneur repose sur une concertation entre les médecins ayant en charge le donneur, les équipes de prélèvement

et de greffe, les infirmier(es) coordonnateurs hospitaliers et le coordonnateur inter-régional de l'Etablissement français des Greffes.

III.2. Les tests de dépistage des maladies transmissibles

Les prélèvements sanguins permettant d'effectuer les tests de dépistage des maladies transmissibles, en application de la réglementation en vigueur, sont réalisés avant tout prélèvement conformément aux instructions données dans le guide de bonnes pratiques des analyses de biologie médicale.

Autant que possible le prélèvement sanguin est effectué avant transfusion ou hémodilution. Le dépistage des maladies transmissibles peut comprendre selon le contexte clinique le dépistage des infections bactériennes, fongiques et parasitaires par les moyens disponibles.

III.3. Accueil des familles et recueil du témoignage de la non-opposition du défunt

Les démarches permettant de s'assurer de la non opposition du défunt doivent être entreprises et notamment la consultation du registre national automatisé des refus. La recherche de tout écrit susceptible de démontrer la volonté du défunt quant au don d'organes fait partie des démarches préalables au recueil du témoignage de la famille. Lorsqu'une famille ne peut être jointe, le médecin du donneur et le coordonnateur hospitalier doivent définir une procédure écrite permettant de recueillir les éléments suivants: le nom, le lien de parenté, le numéro de téléphone de la ou des personnes contactées ainsi que les heures et le nombre d'appels. Cette démarche peut prévoir le contreseing d'un témoin qui peut être un membre du personnel de l'Etablissement de santé concerné. Lorsque toutes les mesures nécessaires ont été prises, même si aucun membre de la famille n'a pu être joint, le prélèvement peut légalement avoir lieu.

Si le donneur est un mineur ou un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection légale, le consentement exprès est recueilli par écrit auprès de chacun des titulaires de l'autorité parentale ou du représentant légal. Si l'un des deux titulaires de l'autorité parentale ne peut être joint (parent éloigné ou disparu de l'environnement de l'enfant), ou lorsque les deux parents sont dans l'incapacité d'agir, le Procureur de la République doit être saisi.

IV. Déroulement de la préparation au prélèvement et du prélèvement

IV. 1. Contact avec le Procureur de la République

Le Procureur de la République (ou le Juge d'Instruction lorsqu'une information judiciaire a été ouverte) doit être contacté sans délai pour tout décès dont la cause est inconnue ou suspecte, qu'il s'agisse ou non d'une mort violente (article 74 du Code de Procédure Pénale).

Le Procureur de la République compétent est celui du lieu des faits (et non celui dans le ressort duquel se trouve le donneur). Toutes indications doivent lui être données pour lui permettre d'identifier le service de police ou de gendarmerie chargé de l'enquête.

Le Procureur de la République (ou le Juge d'Instruction), avant de prendre sa décision, devra se concerter avec le médecin légiste. Celui-ci pourra entrer en contact avec la coordination hospitalière, voire assister, s'il le juge nécessaire, aux opérations de prélèvement.

Lorsque le Procureur de la République (ou le Juge d'Instruction) aura fait connaître son accord, il pourra être procédé aux opérations de prélèvement sous réserve du strict respect des prescriptions suivantes:

- des photographies (si possible à développement immédiat) du corps du donneur, au niveau des zones de prélèvement, devront être prises avant toute intervention si le Procureur de la République (ou le Juge d'Instruction) en fait expressément la demande;

- les comptes-rendus opératoires (auxquels seront jointes les photographies), au besoin manuscrits, devront obligatoirement accompagner le corps lors de son transport pour autopsie. Les documents relatifs aux actes réalisés avant la constatation du décès, y compris au cours du transport et du prélèvement, par les services de réanimation, seront annexés:

- des échantillons de sang et d'urine, antérieurs au prélèvement, devront de la même façon, et obligatoirement, accompagner le corps.

Les prélèvements seront effectués dans les strictes limites indiquées dans l'accord donné par le Procureur de la République (ou le Juge d'Instruction). Les greffons non utilisés devront être adressés au médecin légiste ayant pratiqué l'autopsie. En cas d'impossibilité, qui devra être justifiée, un compte-rendu descriptif les concernant sera transmis à celui-ci.

Afin de permettre au médecin légiste d'examiner les éventuelles ecchymoses, aucun prélèvement de peau ne pourra être effectué sur l'ensemble du corps.

Il ne pourra être procédé à aucun prélèvement, de quelque nature que ce soit, sur une personne non identifiée.

Il est souligné que seuls des prélèvements à finalité thérapeutique pourront être pratiqués, à l'exception de tous autres.

IV 2. Prise en charge du donneur

La prise en charge d'un donneur d'organes comprend plusieurs étapes.

IV.2.1 Mesures médicales mises en oeuvre chez le donneur

Les mesures médicales mises en oeuvre chez le donneur ont pour buts principaux de maintenir l'oxygénation et la perfusion des organes prélevables, de corriger ou de prévenir l'hypothermie et les troubles métaboliques.

Les prélèvements ganglionnaires ou la mise en place d'une sonde de perfusion aortique en cas d'arrêt cardiaque peuvent être nécessaires.

Les mesures d'assistance doivent être poursuivies en salle d'opération jusqu'à la cardioplégie. Le matériel anesthésique doit être conforme à la réglementation en vigueur.

IV.2.2 Prélèvement des organes

Il s'agit d'une intervention chirurgicale effectuée au bloc opératoire selon les règles d'hygiène et d'asepsie propres à toute intervention chirurgicale. Le prélèvement des organes doit faire l'objet d'une concertation préalable des équipes chirurgicales, en cas de prélèvements multiples, avant le début du prélèvement et en accord avec le responsable du bloc opératoire où celui-ci est réalisé. Cette concertation permet de définir les protocoles utilisés en particulier de conservation et de désigner l'équipe, habituellement celle qui fera le prélèvement des derniers organes, qui aura en charge la restauration tégumentaire.

IV.2.3 Restauration tégumentaire

La restauration tégumentaire est placée sous la responsabilité du chirurgien qui assure la fermeture du corps. La suture musculaire est indispensable. La fermeture cutanée doit être complète, hermétique et esthétique. En cas de prélèvement isolé d'un organe thoracique, le chirurgien cardio-thoracique a la responsabilité de la restauration tégumentaire. La

restauration tégumentaire après un prélèvement de tissus est décrite dans les règles de bonnes pratiques de prélèvement des tissus.

IV.2.4 Devenir des organes prélevés non greffés

L'utilisation d'un greffon est sous la responsabilité du médecin en charge du receveur. Si le greffon est prélevé et n'est pas greffé, le médecin greffeur doit motiver son refus. Le greffon est conservé en vue d'un examen anatomo-pathologique. Le compte-rendu de cet examen doit être conservé dans le dossier médical du donneur. Une copie doit en être adressée à la coordination inter-régionale de l'Etablissement français des Greffes. Lorsqu'un greffon cardiaque n'a pas pu être utilisé, l'équipe chirurgicale ayant effectué le prélèvement organise le prélèvement des valves et des tubes valvés à des fins thérapeutiques.

IV.2.5 Transport du corps

Le corps d'un donneur prélevé peut être transporté par une ambulance spécialement agréée avant mise en bière conformément à la réglementation en vigueur.

Avant la mise en bière, le délai de retour du corps est de 24 heures. Si le décès intervient dans un établissement de santé où les soins du corps sont effectués, ce délai est de 48 heures.

IV.2.6 Frais de prélèvement

L'établissement greffeur prend en charge les frais de restitution du corps du donneur à sa famille dans les conditions prévues par la réglementation et les instructions ministérielles en vigueur. En cas de prélèvement multiorganes, tous les établissements greffeurs participent proportionnellement à ces frais.

V. Conditionnement et transport du greffon

V.1. Conditionnement du greffon

Il a pour objet de préserver la qualité et la stérilité du greffon.

L'étiquetage apposé sur le conditionnement extérieur doit comporter toutes les informations nécessaires au suivi et à la traçabilité du greffon et notamment les informations suivantes:

- la mention « élément ou produit du corps humain » à usage thérapeutique
- sa nature, sa description et ses caractéristiques précises

- un numéro d'identification du donneur
- le lieu et la date (jour, mois, année) du prélèvement
- le numéro Finess de l'établissement de santé où a été prélevé le greffon
- le nom et les coordonnées de l'établissement destinataire
- le nom et les coordonnées du transporteur.

V.2. Transport du greffon

V.2.1 Généralités

Le transport des organes en vue de greffe est soumis à des contraintes de temps qui lui confèrent un haut degré de priorité. Il s'effectue dans des conditions et selon un circuit préalablement défini pour chaque organe.

V.2.2. Conditions de transport:

Le choix du mode de transport est fait en tenant compte des exigences de délai propres à la conservation de chaque type d'organe. La transmission des informations destinées à l'équipe de transplantation concernant le greffon doit être assurée. Le transport est planifié en s'assurant de l'information des différents intervenants quant à la nature de l'organe transporté, aux exigences de délai et à la destination du greffon

Le récipient de transport est adapté aux conditions de conservation, en particulier de température, et assure l'étanchéité et la protection de l'organe contre les chocs.

V.2.3 Organisation du circuit:

L'ensemble du circuit défini au préalable inclut le choix du transporteur, l'information des personnes intervenantes, l'étiquetage de l'emballage ou du conteneur du greffon. Les personnes intervenant dans le transport remettent en main propre le greffon dans son récipient de transport à la personne désignée sur la fiche de prélèvement (cf. infra point VI.2) qui est chargée d'assurer la fin de l'acheminement dans de bonnes conditions ou de réceptionner l'organe pour l'étape ultérieure.

V.2.4 La fiche de Prélèvement:

La fiche est jointe systématiquement au récipient de transport (cf. infra point VI.2).

VI. Système d'information

VI.1. Généralités

Le système d'information décrit tous les documents relatifs à la prise en charge du donneur, au prélèvement et à la circulation de ces documents. Les objectifs du système d'information sont la sécurité sanitaire, la traçabilité, l'évaluation et l'information.

VI.2. Documents

Ils comportent des pièces descriptives de l'organisation du prélèvement, des documents de liaison et des documents d'évaluation. Les documents obligatoires relatifs au prélèvement sont:

- le dossier médical du donneur,
- Le document présentant les objectifs de l'établissement de santé quant à l'organisation des prélèvements, à la prise en charge des donneurs potentiels et des prélèvements dans l'établissement,
- le compte rendu opératoire du prélèvement et de la préparation du greffon qui est rédigé par le chirurgien et archivé dans le dossier médical du donneur,
- la fiche de prélèvement, document de circulation assurant la traçabilité et mentionnant les données ayant trait à la sélection du donneur. Cette fiche accompagne le greffon du site de prélèvement jusqu'à l'établissement greffeur où elle est archivée en veillant à ne pas lever l'anonymat donneur-receveur. Elle a pour but de transmettre à l'établissement greffeur tous les éléments qui ont été nécessaires à la sélection du donneur et du greffon. Ces éléments concernent le donneur, les conditions de son assistance et les constatations faites lors du prélèvement,
- le groupe sanguin envoyé par télécopie,
- l'étiquette qui est apposée sur le conditionnement extérieur du greffon,
- le rapport annuel d'activité présentant l'activité de prélèvement de l'établissement de santé. Il est rédigé par le médecin coordonnateur en liaison avec le(s) coordonnateur(s) hospitalier(s) infirmier(s),
- la fiche d'évaluation du site, établie conformément aux dispositions réglementaires relatives aux conditions d'autorisation des établissements effectuant des prélèvements.

VI.3. Système informatique

Les données concernant les prélèvements d'organes sont enregistrées par un système de

traitement informatisé. Des procédures détaillées de fonctionnement du système doivent être disponibles et l'exactitude des données enregistrées doit être vérifiée. Les documents doivent être conservés durant la période fixée pour chaque type de document.

L'accès à ce système doit être protégé par des mots de passe ou tout autre moyen propre à assurer la confidentialité des données recueillies. Le système doit être conforme aux spécifications précisées par l'EfG. .

Arrêté du 5/10/1998 modifiant l'arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée

La ministre de l'emploi et de la solidarité et le secrétaire d'Etat à la santé,

Vu le code de la santé publique, et notamment son article L. 673-8 ;

Vu l'arrêté du 27 février 1998 portant homologation des règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organes à finalité thérapeutique sur personne décédée ;

Vu la délibération no 98-22 du conseil d'administration de l'Etablissement français des greffes en date du 26 mai 1998,

Arrêtent :

Art. 1er. - Sont homologuées les règles de bonnes pratiques relatives au prélèvement d'organe à finalité thérapeutique sur personne décédée figurant en annexe du présent arrêté qui modifie l'annexe de l'arrêté du 27 février 1998 susvisé.

Art. 2. - Le directeur général de la santé et le directeur des hôpitaux sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent

arrêté, qui sera publié ainsi que son annexe, au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 5 octobre 1998.

La ministre de l'emploi et de la solidarité,
Pour la ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur général de la santé :

Le chef de service,
E. Mengual

Le secrétaire d'Etat à la santé,
Pour le secrétaire d'Etat et par délégation :

Par empêchement du directeur général de la santé :

Le chef de service,
E. Mengual

A N N E X E

Au sein du glossaire, la définition « Médecin anesthésiste-réanimateur » est remplacée par la définition suivante :

« Il peut s'agir soit d'un médecin qualifié spécialiste ou compétent en anesthésie-réanimation, soit d'un médecin qualifié spécialiste en anesthésiologie-réanimation chirurgicale. »

ANNEXE 2

ORDRE DE DISPARITION DES REFLEXES DU TRONC CEREBRAL

1. Réflexe photomoteur (mydriase inconstante)
atteinte mésencéphalique



2. Réflexe cornéen
atteinte mésencéphalique

3. Réflexe cilio-spinal
atteinte mésencéphalique

4. Réflexes oculo-vestibulaires
Réflexes oculo-céphalogyres
Atteinte mésencéphalo-protubérantielle

5. Réflexe tussique
atteinte pontico-bulbaire

6. Réflexe oculo-cardiaque
atteinte bulbaire

VU

NANCY, le 12 septembre 2002
Le Président de Thèse

NANCY, le 17 septembre 2002
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Cl. MEISTELMAN

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 23 septembre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

La mort encéphalique entraîne d'importantes perturbations physiopathologiques responsables à plus ou moins brève échéance d'une détérioration de la fonction des greffons potentiels. La dysfonction myocardique et l'instabilité hémodynamique sont documentées mais les mécanismes responsables restent peu documentés. L'hypocalcémie et l'hypophosphorémie ont été incriminées mais les études sur ce sujet sont peu nombreuses. Le but de cette étude est d'analyser la relation entre dysfonction myocardique/instabilité hémodynamique et hypocalcémie/hypophosphorémie.

Cent cinq patients en état de mort encéphalique ont été analysés sur une période allant de mars 1999 à mars 2001. Les paramètres mesurés ont été la calcémie totale, la calcémie ionisée, la phosphorémie, la fraction d'éjection du ventricule gauche, la pression veineuse centrale, les doses de catécholamines et le volume de remplissage vasculaire.

Quatre-vingt huit (83,8 %) des patients en état de mort encéphalique présentent une diminution de leur calcémie totale et 64 (70 %) présentent une diminution de leur calcémie ionisée. Cinquante deux (49,5 %) patients présentent une hypophosphorémie mais seulement 8 (7,6 %) ont une hypophosphorémie sévère.

Aucune relation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les valeurs mesurées de la calcémie totale et/ou ionisée et la fraction d'éjection du ventricule gauche, ou avec les doses de catécholamine ou avec les volumes de remplissage utilisés.

La phosphorémie est, par contre, inversement proportionnelle à la fraction d'éjection du ventricule gauche et à la quantité de noradrénaline administrée.

L'hypocalcémie est fréquente chez les patients en état de mort encéphalique mais elle est rarement sévère et ne peut expliquer les dysfonctions myocardiques. Elle résulte le plus probablement d'une dilution. L'hypophosphorémie est également très fréquente, avec des valeurs souvent très basses, mais les résultats de notre étude ne permettent pas de conclure à une relation entre l'hypophosphorémie et la fonction myocardique. L'absence de relation entre l'instabilité hémodynamique des patients en état de mort encéphalique et l'hypophosphorémie retrouvée suggère l'existence d'un transfert intracellulaire de phosphore. L'absence d'études concernant les conséquences de l'hypocalcémie et de l'hypophosphorémie sur les autres fonctions physiologiques (coagulation, oxygénation tissulaire...) justifie la correction systématique des hypocalcémies et des hypophosphorémies.

TITRE EN ANGLAIS : Relation between the haemodynamic status and plasma ionised calcium and phosphatemia in brain-dead patients.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE- ANNEE 2002

MOTS CLEFS: mort encéphalique, dysfonction myocardique, hypocalcémie, hypophosphorémie

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