

Conséquences cardiovasculaires de la mort cérébrale et prise en charge pour prélèvement d'organe(s)

Cardiovascular Effects of Brain Death and Hemodynamic Management of the Potential Brain Dead Donor

B. Champigneulle · J. Charpentier

Reçu le 8 janvier 2015 ; accepté le 3 mars 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé La mort encéphalique (ME) est susceptible d'entraîner une dysfonction cardiocirculatoire, par l'intermédiaire de différents mécanismes résultant de l'ischémie cérébrale : orage catécholaminergique, dysfonction neuro-hormonale et inflammation systémique. Cette dysfonction cardiovasculaire est potentiellement exacerbée par les antécédents du potentiel donneur décédé en mort encéphalique (DDME) et le contexte clinique dans lequel survient la ME. La détection et la prise en charge d'une défaillance hémodynamique survenant dans ce contexte sont cruciales dans le but de préserver la viabilité des greffons potentiels, mais aussi de tenter d'en améliorer la qualité et d'en augmenter le nombre. Cette prise en charge hémodynamique nécessite de connaître la physiopathologie de la ME et d'utiliser un monitoring. Elle repose sur l'administration d'agents inotropes en cas de dysfonction myocardique, la correction d'une hypovolémie et l'administration d'amines vasopressives. En l'état actuel, une opothérapie substitutive (hormones thyroïdiennes, glucocorticoïdes) ne peut être recommandée. Les principales mesures associées indispensables sont : la correction des désordres électrolytiques et métaboliques, la lutte contre l'hypothermie et le traitement d'un diabète insipide. Une réanimation « agressive » du potentiel DDME doit être poursuivie jusqu'au clampage aortique au bloc opératoire. Le sujet en ME, potentiel donneur d'organe(s), doit être considéré comme un « patient » de réanimation à part entière.

Mots clés Mort encéphalique · Prélèvement d'organe · Réanimation · Gestion hémodynamique

Abstract During brain death (BD) process, several mechanisms may induce cardio-circulatory failure. These mechanisms are secondary to brain ischemia and involve a catecholamine storm, a systemic inflammatory state and a hormonal dysfunction. Donor past history and associated medical context may worsen the hemodynamic failure. Objectives of early recognition and treatment of cardio-circulatory failure in potentials BD donors are: to preserve the viability of the potential grafts, to improve organ's function and to increase the number of recovered organs. Hemodynamic resuscitation is principally based on the use of inotropic agents in case of myocardial dysfunction, the correction of hypovolemia and the use of vasopressors (norepinephrine) adapted using a cardiovascular monitoring. Systematic hormone therapy is still debated. Associated supportive treatment includes correction of metabolic and electrolytic disorders, avoidance of hypothermia and management of diabetes insipidus. Aggressive management must be conducted until aortic clamping during organ recovery in operating room. Potential BD donor must be managed like any other intensive care unit patient.

Keywords Brain death · Hemodynamic management · Organ procurement · Intensive care

B. Champigneulle · J. Charpentier (✉)
Service de réanimation médicale, hôpital Cochin,
AP-HP, Paris, France
e-mail : julien.charpentier@cch.aphp.fr

B. Champigneulle
Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

J. Charpentier
Coordination des prélèvements d'organes et de tissus,
hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France

Introduction

La reconnaissance de la mort encéphalique (ME), l'amélioration des techniques chirurgicales et le développement des médicaments immunosuppresseurs ont permis un développement exponentiel de la transplantation d'organe au cours des 50 dernières années [1]. Actuellement, en France, les donneurs décédés en mort encéphalique (DDME)

représentent la principale source de greffons [2]. Malgré l'augmentation de leur nombre et avec des critères élargis de prélèvement, une inadéquation persiste, en France, entre le nombre de patients en attente d'une greffe et le nombre de patients greffés [2,3]. L'évolution d'un patient vers la ME s'accompagne fréquemment d'une défaillance hémodynamique, dont les mécanismes sont plurifactoriels. La poursuite d'une prise en charge « agressive » du donneur d'organe(s) potentiel, du passage en ME jusqu'à la fin du prélèvement multi-organes (PMO) au bloc opératoire, est importante. La qualité de la « réanimation d'organes » ainsi menée permet, en assurant une homéostasie correcte, d'éviter d'altérer la qualité des organes prélevables, mais aussi d'en augmenter le nombre. La prise en charge d'une instabilité hémodynamique chez le DDME constitue ainsi la pierre angulaire de cette « réanimation d'organes ».

La réanimation du DDME a fait l'objet par le passé de recommandations nationales et internationales, ainsi que de nombreuses revues [4-15]. Les recommandations françaises d'experts de 1998 ont été actualisées en 2004 [4,5].

L'objectif de cette mise au point est de présenter les moyens, ainsi que les avancées récentes dans l'optimisation hémodynamique du DDME, en tenant compte des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la dysfonction cardiocirculatoire.

Généralités

La mort encéphalique (ME) est définie comme « la destruction irréversible de l'ensemble des fonctions cérébrales chez un sujet à cœur battant, secondaire à un arrêt complet de la circulation cérébrale » [5]. Elle est la conséquence finale d'un processus d'anoxie cérébrale. Le mécanisme initial peut être un processus expansif intracrânien (responsable d'une augmentation de la pression intracrânienne au-dessus de la pression artérielle) ou une anoxie prolongée. En fonction du mécanisme, la ME survient après une phase d'ischémie cérébrale de durée variable. Le diagnostic clinique et la confirmation para-clinique reposent sur des critères stricts définis par la législation (décret n°96-1041 du 2 décembre 1996) [6,9].

La survenue d'une instabilité hémodynamique lors du passage en ME, puis chez le DDME, est fréquente et peut intéresser jusqu'à 80 % des donneurs potentiels [16]. Elle est la conséquence d'une défaillance circulatoire périphérique, éventuellement associée à une défaillance cardiaque (potentiellement réversible), dans plus de 40 % des cas [5]. Cette défaillance cardiocirculatoire est principalement la conséquence de la souffrance ischémique, puis de l'anoxie des structures cérébrales lors du passage en ME. D'autres mécanismes sont également impliqués dans leur genèse, parmi lesquels un état pro-inflammatoire associé à des phénomènes

d'ischémie-reperfusion et à une dysfonction neuroendocrinienne [5]. Par ailleurs, la défaillance cardiocirculatoire secondaire au passage en ME est possiblement aggravée par un état de choc préexistant et par les comorbidités cardiovasculaires du donneur potentiel. En effet, l'augmentation constante du déséquilibre entre l'offre et la demande en greffons ces dernières années a fait considérer la recherche de nouveaux donneurs (dits à « critères élargis »), parmi lesquels des patients plus âgés et ayant comorbidités cardiovasculaires [2].

En pratique, deux phases cliniquement pertinentes sur le plan hémodynamique se succèdent lors de la prise en charge de ces potentiels DDME : une phase d'« orage sympathique » contemporaine du passage en ME, puis une phase de « sympatholyse », lorsque celle-ci est installée [16,17].

Physiopathologie de la ME

Manifestations hémodynamiques

L'augmentation progressive de la pression intracrânienne (PIC) lors du processus de ME induit une ischémie progressive des structures cérébrales, évoluant dans un sens cranio-caudal. Les manifestations hémodynamiques successives secondaires à ce processus sont bien documentées [18,19]. La première découlant de l'élévation de la PIC est le réflexe de Cushing, dont l'objectif est de tenter de maintenir la pression de perfusion cérébrale (PPC) face à l'élévation de la PIC [20]. Celui-ci est caractérisé par une hypertension artérielle et une bradycardie, classiquement associées à des troubles ventilatoires. Alors que la PIC continue d'augmenter et que l'ischémie cérébrale s'installe, l'activation du système parasympathique entraîne une bradycardie et une hypotension artérielle. Cette phase est transitoire, car la progression caudale de l'ischémie cérébrale vers le bulbe entraîne l'inhibition des centres parasympathiques, ainsi que la destruction des centres respiratoires. Seule une activité sympathique persiste alors, avec une intensité et une durée variables. Cette phase d'activation sympathique peut cliniquement s'exprimer sous la forme d'un véritable « orage catécholaminergique » (ou « orage sympathique »), caractérisé par une libération massive de catécholamines circulantes aboutissant à une hypertension artérielle, une tachycardie et une élévation du débit cardiaque. L'épuisement de cette réaction sympathique est suivi d'une phase de collapsus, secondaire à la perte du tonus vasculaire, potentiellement aggravée par une hypovolémie et par une altération de la fonction myocardique, lorsque la ME est installée [10,13]. La survenue d'un « orage catécholaminergique » cliniquement perceptible lors du passage en ME n'est pas constante et semble (au moins en partie) associée à la vitesse d'évolution vers la ME, et donc à son étiologie [19]. Il n'existe pas de

définition consensuelle de l' « orage catécholaminergique ». Dans une étude récente, son incidence (définie comme une augmentation soudaine durant plus de 10 minutes de la pression artérielle systolique au-dessus de 200 mmHg, associée à une augmentation de la fréquence cardiaque au-dessus de $140 \cdot \text{min}^{-1}$, en l'absence d'une autre cause) était de 63 % et sa durée variait de 30 minutes à 6 heures [21].

Inflammation systémique et phénomènes d'ischémie-reperfusion

Le processus d'ischémie cérébrale aboutissant à la ME est responsable de l'activation d'une cascade inflammatoire systémique. Par la suite, celle-ci est susceptible d'être entretenue et exacerbée par les phénomènes d'ischémie-reperfusion tissulaires secondaires à l'instabilité hémodynamique [13,22]. Brièvement, ceux-ci mettent en jeu le relargage de cytokines pro-inflammatoires, l'expression tissulaire de protéines d'adhésion favorisant une infiltration tissulaire leucocytaire et des phénomènes d'apoptose cellulaire médiés notamment par la voie des caspases [23-27]. Cet état inflammatoire est susceptible d'entraîner des conséquences délétères pour les greffons et le receveur [28,29], conduisant certains à proposer un traitement anti-inflammatoire par corticoïdes, afin d'optimiser le prélèvement des greffons potentiels et leur qualité [30,31].

Dysfonction neuroendocrinienne

L'atteinte ischémique de l'axe hypothalamo-hypophysaire (HH) lors du passage en ME est susceptible d'induire des modifications endocriniennes [18]. Leurs conséquences cliniques (tant sur l'hémodynamique du donneur potentiel que sur la fonctionnalité des greffons potentiels) restent débattues [17,30]. L'atteinte ischémique de l'hypothalamus est responsable d'une diminution, puis d'un arrêt de la synthèse de vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH). Celle-ci exerce des effets hémodynamiques par l'intermédiaire des récepteurs vasculaires V1 (vasoconstriction), des récepteurs rénaux V2 (effets antidiurétiques) et antéhypophysaires V3 (stimulation de la sécrétion d'adrénocorticotrophine ou ACTH) [12]. La manifestation la plus perceptible de l'arrêt de sécrétion d'ADH est la survenue d'un diabète insipide, cependant non systématique, puisque retrouvé chez 60 % des sujets en ME [16]. Un déficit en hormones thyroïdiennes périphériques (principalement la triiodothyronine ou T3) est susceptible d'être observé chez les sujets en ME, sans déficit en *thyroid stimulating hormone* (TSH). Ce déficit hormonal thyroïdien est probablement davantage d'origine périphérique, lié à un défaut de conversion périphérique de thyroxine (T4) en T3, que d'insuffisance antéhypophysaire [32]. Les conséquences du passage en ME sur l'axe HH-surrénalien sont plus complexes. L'agression cérébrale à l'origine de

la ME et les médiateurs pro-inflammatoires libérés dans ce contexte stimulent initialement la sécrétion d'ACTH au niveau de l'axe HH et la sécrétion surrénalienne de cortisol. Par la suite, l'arrêt de la vascularisation de l'antéhypophyse entraîne un effondrement de la sécrétion d'ACTH [16,18]. Une insuffisance surrénalienne (absolue ou relative) peut alors être observée [33].

Par ailleurs, la mort encéphalique s'accompagne fréquemment d'une hypothermie, principalement secondaire à l'atteinte hypothalamique (diminution de la production de chaleur), mais aussi potentiellement favorisée par l'apport de solutés ou de produits sanguins non réchauffés et par la vasodilatation périphérique [10, 13]. Elle est susceptible d'aggraver, entre autres, la défaillance hémodynamique (dysfonction cardiaque, troubles du rythme, vasodilatation, hyperdiurèse...) [10]. De même, de manière anecdotique, la réalisation de l'épreuve d'hypercapnie, nécessaire au diagnostic clinique de ME, est susceptible dans de rares cas d'induire une instabilité hémodynamique [34].

Conséquences cardiovasculaires de la ME

Le passage en mort encéphalique, par l'association de différents mécanismes, est donc susceptible d'induire une dysfonction cardio-circulatoire incluant une dysfonction myocardique, une vasoplégie et une hypovolémie. Comme discuté précédemment, des mécanismes surajoutés et non spécifiques à la ME, sont susceptibles de participer à la dysfonction cardiocirculatoire et de l'aggraver (Tableau 1) [10,13].

Dysfonction myocardique

Une dysfonction cardiaque est fréquente. Celle-ci peut intéresser la fonction systolique des deux ventricules, mais aussi la fonction diastolique. Une altération de la fonction systolique du ventricule gauche est ainsi retrouvée à l'échocardiographie chez plus de 40 % des DDME potentiels [35-37]. Cette altération peut être globale ou segmentaire et est le plus souvent transitoire. Par ailleurs, des anomalies électrocardiographiques de la repolarisation, non spécifiques, sont fréquemment observées [38].

Les différentes hypothèses étiologiques proposées pour expliquer cette dysfonction myocardique sont l'orage catécholaminergique, la dysfonction hormonale, l'atteinte inflammatoire myocardique et, de manière plus mesurée, les anomalies phosphocalciques [17]. L'orage végétatif observé lors du passage en ME est susceptible d'induire une cardiopathie de stress (ou cardiopathie adrénergique), notamment secondaire à une surstimulation des récepteurs β -adrénergiques [39-41]. Le caractère potentiellement réversible de cette dysfonction est en faveur d'une sidération

Défaillance hémodynamique chez le potentiel DDME			
	Hypovolémie	Dysfonction myocardique	Vasodilatation
Mécanismes spécifiques à la mort encéphalique	Hypovolémie absolue Fuite capillaire Diabète insipide Diurèse induite par l'hypothermie	Cardiopathie adrénergique (orage catécholaminergique) Dysfonction thyroïdienne Inflammation et ischémie-reperfusion Variations de pré- et post-charge	Perte du tonus sympathique Diminution des catécholamines endogènes Insuffisance surrénalienne relative ou absolue Inflammation et ischémique-reperfusion
Facteurs surajoutés non spécifiques	Hypovolémie relative Vasoplégie Réchauffement d'une hypothermie Traitements préalables (diurétiques, etc.) Diurèse osmotique Mannitol Hyperglycémie Hémorragie associée (polytraumatisme)	Arythmies : dyskaliémie Hypothermie, acidose Cardiopathie préexistante Contexte clinique associé Polytraumatisme : (tamponnade, contusion myocardique) Syndrome coronarien aigu	Hypocalcémie Choc distributif associé (choc hémorragique réanimé, brûlures, sepsis) Insuffisance surrénalienne liée à un polytraumatisme ou sepsis

myocardique s'intégrant dans une cardiopathie de stress. Pour certains, la dysfonction hormonale induite par la ME, et notamment le « syndrome de basse T3 », participe à cette dysfonction myocardique [42]. Les mécanismes inflammatoires déclenchés par la ME sont susceptibles de participer à l'altération de la fonction cardiaque, comme en témoigne la surexpression de protéines apoptotiques (caspases) et de cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF α) dans le tissu myocardique de sujets en ME récusés pour un prélèvement cardiaque en raison d'une dysfonction myocardique, par rapport à des greffons cardiaques prélevés et transplantés [24].

Les implications possibles d'une déplétion en T3 et d'une composante inflammatoire dans la dysfonction cardiaque post ME sont à l'origine des stratégies thérapeutiques substitutives et anti-inflammatoires proposées ces dernières années lors de la prise en charge des DDME potentiels, dans le double but d'améliorer l'hémodynamique et la fonction du greffon cardiaque potentiel [43].

Enfin, de manière plus anecdotique, il a été suggéré que la déplétion phosphocalcique observée chez les sujets en ME (principalement secondaire aux pertes urinaires induites par le diabète insipide) puisse participer à l'altération de la contractilité myocardique. Néanmoins, dans ce contexte, une hypophosphatémie profonde et une hypocalcémie ionisée ne semblent pas être associées à une altération de la fonction systolique du ventricule gauche [44,45].

Par ailleurs, les modifications de pré-charge et de post-charge ventriculaires induites par la vasoplégie et l'hypovolémie peuvent participer à la diminution observée de la

contractilité myocardique (mécanisme de Franck-Starling et effet Anrep) [46].

Hypovolémie

L'hypovolémie, très fréquente chez les sujets en ME, est une composante majeure de la dysfonction cardiocirculatoire potentielle. Celle-ci possède une composante relative (vasoplégie) et absolue (syndrome de fuite capillaire, diabète insipide, diurèse osmotique liée à une hyperglycémie ou à l'utilisation de mannitol lors de la réanimation initiale du patient...) [10]. Dans une étude observationnelle récente, la constatation d'une « pré-charge dépendance » définie par une variation de la pression pulsée (ΔPP) >13 %, était retrouvée chez près de 50 % des patients et était associée à des concentrations plasmatiques d'IL-6 plus élevées et à un nombre d'organes prélevés plus faible, en comparaison aux sujets en ME sans « pré-charge dépendance » [47].

Vasoplégie

La vasoplégie est essentiellement la conséquence de la perte du tonus sympathique, associée à une diminution des catécholamines endogènes circulantes [43]. L'inflammation systémique et les phénomènes d'ischémie-reperfusion observés participent probablement, à l'égal des mécanismes en cause dans les états de chocs distributifs, à la vasoplégie, ainsi qu'à une augmentation de la perméabilité capillaire et à une altération de l'apport tissulaire en oxygène [48]. Ainsi, de

manière similaire aux états de choc septique, une perturbation de l'oxygénation tissulaire et une dépendance pathologique entre le transport artériel et la consommation d'oxygène peuvent être observées [49]. Par ailleurs, la pérennisation d'une défaillance cardiocirculatoire est susceptible d'exacerber ces mécanismes inflammatoires et d'aggraver l'hypoxie en entraînant par la suite un cercle vicieux. Une hypocalcémie ionisée est susceptible d'aggraver la vasoplégie [45].

Enfin, dans ce contexte, une insuffisance surrénalienne est susceptible d'aggraver la défaillance circulatoire. Celle-ci est observée chez plus de 80 % des sujets en ME [33,50].

Prise en charge hémodynamique du potentiel DDME

La prise en charge hémodynamique du potentiel DDME doit être optimale, comme chez tout patient de réanimation. La réactivité et l'investissement du réanimateur, mais aussi de l'équipe paramédicale, sont alors essentiels afin de pallier le plus rapidement possible une défaillance hémodynamique pouvant compromettre par la suite la viabilité des organes, et donc le prélèvement. Les objectifs hémodynamiques visés sont résumés dans le Tableau 2 et doivent être fréquemment réévalués [5-7,9-11]. Par ailleurs, un algorithme de prise en charge hémodynamique du potentiel DDME est proposé dans la Figure 1. L'utilisation d'un monitoring est indispensable.

Monitoring hémodynamique

La prise en charge hémodynamique des potentiels DDME nécessite tout d'abord un monitoring hémodynamique

adapté, permettant le diagnostic précoce de la défaillance hémodynamique et sa prise en charge, puis l'évaluation de son efficacité.

La conférence d'experts de 2005 recommandait un conditionnement minimal du potentiel donneur : électrocardiogramme, oxymétrie de pouls, surveillance de la température centrale, sondage vésical, voie veineuse centrale et cathétérisme artériel (préférentiellement au membre supérieur gauche) [5]. Cependant, ce conditionnement minimal est probablement insuffisant pour la détection précoce d'une défaillance hémodynamique (hypovolémie, dysfonction cardiaque). En l'absence d'étude spécifique ayant évalué les moyens de monitoring hémodynamique non invasifs ou semi-invasifs validés en réanimation dans la situation spécifique de la ME, il semble licite de privilégier celui le mieux maîtrisé par l'équipe prenant en charge le potentiel DDME (échographie cardiaque transthoracique ou transoesophagienne, systèmes PiCCO® ou Vigiléo®, doppler oesophagien, voir cathétérisme de Swan-Ganz...). Le monitoring de la lactatémie et de la ScVO₂ pourrait également être intéressant dans le contexte. La mesure du ΔPP peut être utile pour prédire une augmentation du débit cardiaque en réponse à un remplissage vasculaire [51]. L'utilisation combinée des biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP et troponine cardiaque T) est susceptible d'aider au dépistage d'une dysfonction myocardique [52].

Récemment, l'étude MONITOR a tenté d'évaluer si un protocole de gestion du remplissage guidé par un monitoring semi-invasif (LiDCOplus®) avait un impact sur le nombre d'organes prélevés [53]. Ce travail randomisé et ouvert, réalisé aux États-Unis, ne retrouvait pas de différence de nombre d'organes prélevés avec ou sans prise en charge

Tableau 2 Objectifs hémodynamiques et métaboliques visés lors de la prise en charge d'un potentiel donneur décédé en mort encéphalique (DDME). D'après [5-7,9-11].

Objectifs hémodynamiques lors de la réanimation d'un potentiel DDME

Standard

FC entre 60 et 120.min⁻¹

PAM ≥ 65-70 mmHg

Hémoglobine ≥ 7-10 g.dL⁻¹ ^b

SpO₂ ≥ 95 % et PaO₂ > 80 mmHg

Diurèse entre 0,5 et 3 mL.kg⁻¹.h⁻¹

Lactatémie normale

Objectifs métaboliques

Natrémie entre 130 et 150 mmol.L⁻¹

Glycémie entre 4 et 8 mmol.L⁻¹

7,35 < pH < 7,45

Invasifs ou semi-invasifs ^a

ScVO₂ ≥ 70 %

IC ≥ 2,5-3 L.min⁻¹.m²

PVC entre 8 et 10 mmHg

PAP0 entre 6 et 10 mmHg

RVS entre 800 et 1200 dyn.s.cm⁻⁵

Kaliémie, phosphatémie, calcémie, magnésémie normales

Température > 35-35,5°C

^a en fonction du type de monitoring utilisé

^b en fonction du contexte

FC : fréquence cardiaque ; PAM : pression artérielle moyenne ; IC : index cardiaque

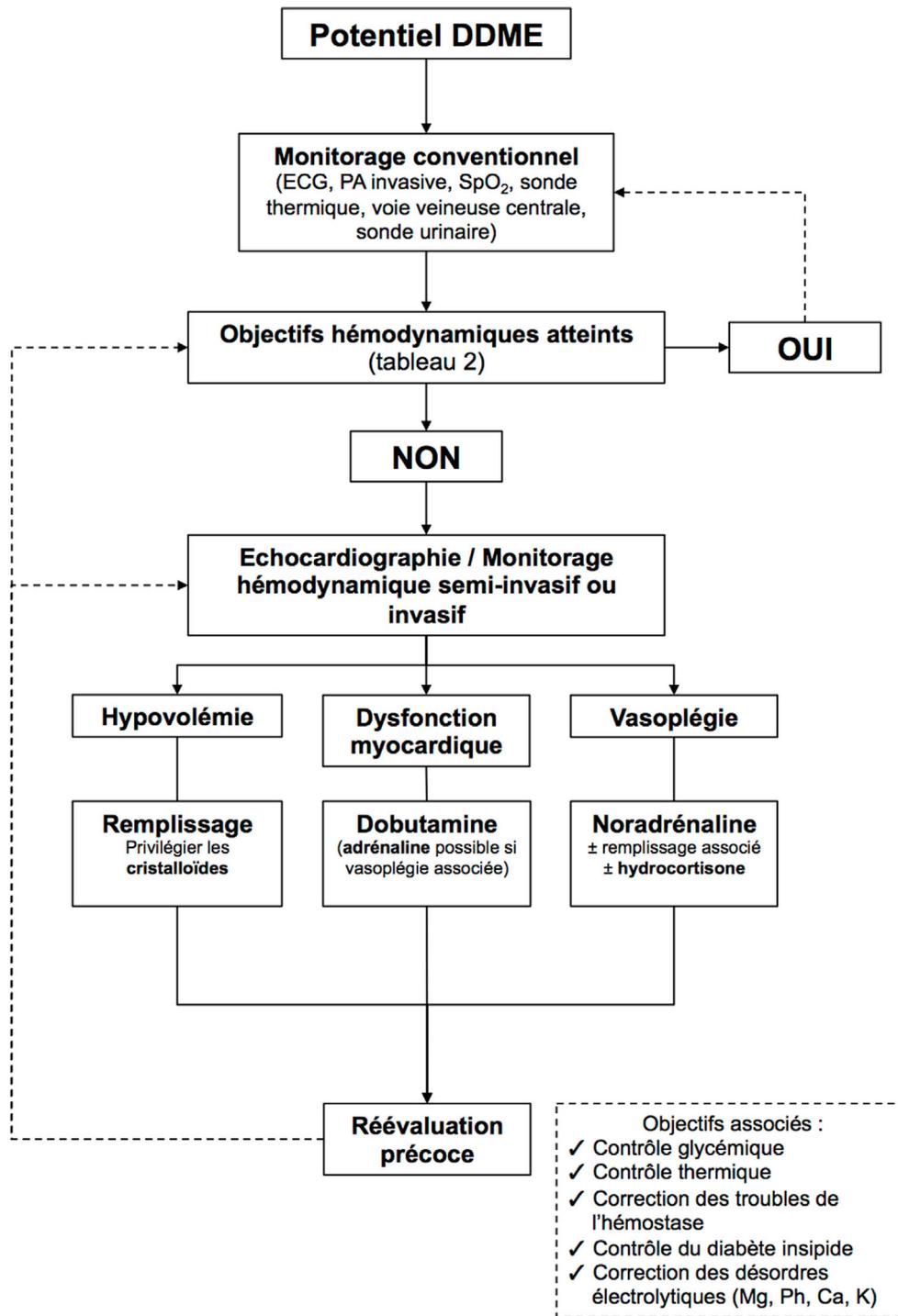


Fig. 1 Algorithme de la prise en charge hémodynamique du potentiel donneur décédé en mort encéphalique (DDME). D’après [6, 9, 10]

standardisée (3,39 vs 3,29 respectivement). Il présentait de nombreux biais : étude interrompue avant la fin faute de financement (556 sujets randomisés pour 960 prévus), mise à disposition d’un nouveau dispositif, pas assez de donneurs ayant des comorbidités (52 sujets de plus de 65 ans), seulement 1/3 des patients du bras intervention ayant une indication au remplissage. De plus, un questionnaire distribué aux

utilisateurs mettait en évidence de nombreuses difficultés : 60 déviations de protocole (problèmes de matériel), 40 % des utilisateurs estimant que l’emploi du dispositif était difficile, 65 % considérant que l’utilisation de ce protocole n’aurait pas modifié le nombre d’organes transplantés (alors qu’il s’agissait d’une étude ouverte). Les résultats très critiques de cette étude ne permettent pas de discuter de

l'intérêt du monitoring chez un donneur instable. D'autres études sont donc nécessaires (quel outil, quel objectif, quel algorithme?..) et pourraient permettre, par exemple, de préciser si le monitoring de l'eau pulmonaire extravasculaire (système PiCCO®) est utile pour le greffon pulmonaire [54].

Quelle que soit la stratégie de monitoring choisie, une réévaluation régulière de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie est indispensable pour rediscuter de la possibilité d'un prélèvement cardiaque, notamment à distance de la survenue de la ME, étant donnée la réversibilité potentielle de la sidération myocardique induite par « l'orage catécholaminergique » [35].

Traitement de la dysfonction cardiaque

Traitement de l'orage catécholaminergique

Le traitement symptomatique et actif de « l'orage catécholaminergique », lorsque celui-ci est cliniquement soutenu (supérieur à 10 minutes), semble être associé, dans un travail préliminaire, à un gain en terme de fonction myocardique [21]. Dans des études animales expérimentales, un traitement préventif basé sur l'administration de β -bloquants avant la survenue de « l'orage catécholaminergique » pourrait permettre de limiter la désensibilisation des récepteurs β ta-adrénergiques et d'éviter de fait la survenue d'une dysfonction contractile [39-41]. Cette stratégie reste à évaluer par une étude clinique. Si un traitement pharmacologique de « l'orage catécholaminergique » est mis en œuvre, il est important de garder à l'esprit que celui-ci est suivi dans 100 % des cas par une hypotension artérielle, pouvant être aggravée par l'utilisation d'agents vasodilatateurs de longue durée d'action [21].

Supplémentation hormonale

Basée sur l'hypothèse d'une participation neuroendocrinienne et inflammatoire à la dysfonction cardiaque induite par la ME (et notamment sur le déficit en T3), une opothérapie substitutive (notamment thyroïdienne) a été proposée [42,43].

Cependant, les résultats des études publiées ne plaident pas en leur faveur. Une méta-analyse récente détaille bien les études analysant l'effet de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez le DDME [55]. Les études bien conduites (randomisées versus placebo) sont au nombre de quatre et ne montrent pas d'effet bénéfique. Les publications montrant un effet positif ont de nombreux défauts méthodologiques : études rétrospectives, populations non comparables, administration simultanée d'autres hormones (corticostéroïdes, vasopressine) [43,55]. À ce jour, à l'inverse des recommandations nord-américaines [14,15], une supplémentation hormonale thyroïdienne n'est pas retenue dans les recomman-

dations françaises. Récemment, Novitzky et al. ont analysé l'effet de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez 65 000 DDME [56]. Les auteurs observaient avec une analyse multivariée que l'administration de ce traitement permettait de prélever davantage d'organes. Néanmoins, ce travail présentait plusieurs biais. Il s'agissait de données rétrospectives, anciennes (2000-2009), chez des sujets pouvant aussi avoir reçu d'autres hormones. Compte tenu du faible niveau de preuve des nouvelles données publiées, les recommandations françaises ne préconisant pas l'utilisation d'hormones thyroïdiennes restent valables [5].

Enfin, comme en témoignent les résultats observés dans une étude interventionnelle récente, la seule réanimation hémodynamique active du donneur potentiel permet une amélioration significative de l'index cardiaque, sans gain supplémentaire apporté par une supplémentation hormonale [57].

Agents inotropes positifs

Le traitement d'une dysfonction myocardique symptomatique repose sur l'administration de dobutamine ou sur le remplacement d'un éventuel traitement vasopresseur par noradrénaline associé à de l'adrénaline [5,9]. Un monitoring hémodynamique semi-invasif ou invasif, associé à une réévaluation échocardiographique régulière, est alors nécessaire.

Solution de glucose-insuline-potassium (GIK)

De manière intéressante, l'effet de l'administration d'une solution GIK a été évaluée dans le contexte de la ME, chez des sujets présentant une dysfonction ventriculaire gauche. Son utilisation semble permettre une amélioration comparable de la contractibilité myocardique par rapport à l'utilisation de dobutamine, sans s'accompagner des effets hémodynamiques secondaires potentiellement délétères de celle-ci (tachycardie, hypotension artérielle) [58]. Son utilisation en pratique reste néanmoins délicate.

Traitement de l'hypovolémie

Objectif du remplissage vasculaire

L'objectif visé est la normovolémie, avec le maintien d'une pression artérielle et d'un débit cardiaque satisfaisants. L'appréciation de la volémie d'un potentiel DDME est difficile. Le remplissage vasculaire étant susceptible d'influencer la possibilité de prélèvement de certains organes, un monitoring (avec toutes ses limites) est indispensable. En effet, une stratégie « libérale » entraîne une hypervolémie risquant d'altérer le greffon pulmonaire, alors qu'une

stratégie « restrictive » est susceptible d'altérer la fonction rénale [10]. L'utilisation d'un monitoring, et notamment de critères dynamiques (non validés, mais utilisables chez un potentiel DDME), doit permettre d'optimiser la gestion de la volémie.

Type de soluté

À l'instar des autres situations de réanimation, il est probable que les solutés colloïdes artificiels, en plus de leurs coûts supérieurs, n'apportent pas de bénéfices par rapports aux cristalloïdes [59]. L'utilisation des hydroxyléthylamides (HEA) est à proscrire lors de la réanimation hémodynamique du potentiel DDME en raison de leurs effets rénaux délétères. Les dernières recommandations de la Société Européenne de Réanimation (ESICM) sont en faveur d'un non usage des colloïdes de synthèse (HEA et gélatines) chez le donneur d'organe en dehors d'essais cliniques (grade 1C) [60].

Desmopressine

Un des éléments indispensables au contrôle de l'hypovolémie est la gestion du diabète insipide, qui ne sera pas détaillée ici, mais dont le traitement pharmacologique fait appel à la desmopressine ou DDAVP (Minirin®). Par son affinité importante pour les récepteurs rénaux à l'ADH (récepteurs V2), par son délai d'action rapide (15-30 minutes) et sa durée d'action prolongée (5 à 20 heures selon la dose), la desmopressine constitue un traitement efficace du diabète insipide sans altération du greffon rénal [61]. Elle doit être administrée par voie intraveineuse.

Transfusion de culots globulaires

Celle-ci peut être nécessaire pour permettre de maintenir un transport en oxygène suffisant. Depuis l'étude princeps de Hébert et al. [62], une stratégie transfusionnelle restrictive avec un seuil à 7 g.dL^{-1} est le standard en réanimation. Le seuil transfusionnel idéal chez le potentiel DDME n'est pas connu [12]. Si les recommandations françaises de 2005 le fixent dans ce contexte à 7 g.dL^{-1} , les recommandations nord-américaines de 2001 mettent en avant un objectif d'hémoglobine supérieur à 10 g.dL^{-1} [5,14]. Un objectif à 7 g.dL^{-1} peut être insuffisant dans le contexte préopératoire d'une chirurgie parfois hémorragique (sternotomie...) ou du fait du contexte clinique précédant la ME (polytraumatisme...). Dans ces situations particulières, en se rappelant qu'après la prise en charge en réanimation, il reste un temps chirurgical, le seuil transfusionnel peut être fixé à 10 g.dL^{-1} .

Traitement de la dysfonction vasculaire

Amines vasopressives

La perte du tonus sympathique, mais aussi l'inflammation, conduisent à une vasoplégie au décours du passage en ME. Après correction de l'hypovolémie, l'administration d'amines vasopressives est le traitement indispensable pour le contrôle hémodynamique. Malgré l'absence d'étude spécifique chez le sujet en ME, la noradrénaline semble être l'agent vasoconstricteur de choix [48]. Certains pays recommandent l'utilisation en première ligne de la dopamine, car elle est plus simple à administrer et possède aussi des propriétés vasoconstrictrices [14]. Les experts français, en 2004, n'ont pas fait ce choix [5]. La dopamine est susceptible d'entraîner la survenue plus fréquente de troubles du rythme cardiaque [63]. Schnuelle et al. ont montré dans une étude randomisée ouverte que l'administration de dopamine à faible posologie ($4 \mu\text{g/kg/min}$), en plus d'une prise en charge classique, permettait une diminution significative du recours à la dialyse dans la première semaine suivant la greffe [64]. Cependant, ce travail présentait plusieurs biais : il s'agissait d'une étude ouverte, les motifs de réalisation d'une dialyse n'étaient pas prédéfinis, ni standardisés et l'objectif principal de l'étude n'était pas cliniquement relevant. Ce traitement n'avait aucun effet sur la survie des greffons ou des receveurs. Au vu de ces données, la noradrénaline doit rester le traitement vasoconstricteur de première intention, avec un monitoring si les posologies administrées sont supérieures à $0,5 \mu\text{g/kg/min}$ [5,6,9].

Vasopressine

Étant donné le déficit physiologique en vasopressine induit par la ME et ses effets antidiurétiques et vasopresseurs, l'administration de vasopressine chez le DDME potentiel pourrait présenter un intérêt dans la prise en charge hémodynamique. Ainsi, une supplémentation en vasopressine est proposée dans les recommandations nord-américaines concernant la prise en charge hémodynamique du sujet en ME [14,15]. Néanmoins, son utilisation à fortes posologies est susceptible d'entraîner une vasoconstriction périphérique intense, délétère pour la perfusion des organes (reins, foie, cœur). C'est pourquoi, les recommandations incitent à utiliser une posologie entre $0,5$ à 4 U.h^{-1} , en association aux autres vasopresseurs si nécessaire [14]. Par ailleurs, en dehors du cadre des études cliniques, la vasopressine n'est pas commercialisée actuellement en France.

Supplémentation en hydrocortisone

L'administration de corticoïdes a deux intérêts potentiels. Étant donné l'inflammation induite par la mort

encéphalique, de nombreuses équipes ont testé l'intérêt de l'administration de corticoïdes à visée anti-inflammatoire pour améliorer la fonctionnalité des futurs greffons. Cet effet étant en dehors des objectifs de cette mise au point, nous ne détaillerons pas ici ces travaux, dont le niveau de preuve est faible et dont les résultats divergent. Cette stratégie pourrait néanmoins être intéressante pour le greffon pulmonaire [30,31]. D'un autre côté, une supplémentation en glucocorticoïdes à des doses plus faibles a été proposée afin de pallier l'insuffisance corticotrope induite par la ME, dans le but d'améliorer la défaillance hémodynamique du potentiel DDME [33,65]. Dans l'étude française CORTICOME récemment publiée, une supplémentation en hydrocortisone (50 mg puis 10 mg.h⁻¹ jusqu'au clampage aortique) chez des potentiels DDME, s'accompagnait d'une diminution des posologies de noradrénaline nécessaires et d'un sevrage plus fréquent de celle-ci, en comparaison à un groupe témoin ne recevant pas d'hydrocortisone [65]. S'il est difficile de recommander l'administration d'une corticothérapie à forte dose systématique par hydrocortisone dans le contexte de la ME, celle-ci peut être considérée chez le sujet en ME instable sur le plan hémodynamique et nécessitant des posologies élevées de noradrénaline pour maintenir les objectifs de réanimation.

Mesures associées

Troubles électrolytiques

Malgré une prise en charge intensive, une hypocalcémie, une hypokaliémie et une hypophosphatémie sont fréquemment observées chez les potentiels DDME [44,45,66]. Ces troubles métaboliques sont principalement dus à une hyperdiurèse, d'origine plurifactorielle : hyperglycémie, diabète insipide, administration préalable au passage en ME de diurétiques ou de mannitol... Afin de détecter ces troubles électrolytiques, une surveillance régulière (toutes les 4 à 6 heures) de l'ionogramme plasmatique, urinaire et de la densité urinaire est donc indispensable [5,9]. Leurs corrections sont essentielles dans la réanimation du DDME potentiel, afin d'éviter la survenue de complications hémodynamiques, principalement rythmiques. Par ailleurs, une hypernatrémie supérieure à 155 mmol.L⁻¹ est retrouvée comme facteur indépendant de dysfonction primaire du greffon hépatique [7]. Les objectifs métaboliques sont résumés dans le Tableau 2.

Contrôle glycémique

La survenue d'une hyperglycémie est fréquente chez le donneur potentiel [66]. Celle-ci est secondaire à une diminution de la sécrétion endogène d'insuline induite par la ME et est

potentiellement aggravée par l'administration de corticoïdes et de catécholamines [11,16]. Une hyperglycémie est susceptible d'entraîner une diurèse osmotique pouvant aggraver une hypovolémie. Elle doit donc être traitée par l'administration d'insuline.

Lutte active contre l'hypothermie

Le maintien d'une normothermie est fondamental. En effet, l'hypothermie est susceptible d'aggraver la défaillance hémodynamique et de participer à une coagulopathie. La lutte contre l'hypothermie nécessite une surveillance continue de la température centrale (sonde thermique œsophagienne ou vésicale) et des méthodes de réchauffement actives (couverture chauffante à air pulsé, réchauffement des solutés perfusés, réchauffement des gaz inspiratoires), avec un objectif de température supérieur à 35-35,5°C [5,10,11].

Prise en charge au bloc opératoire

L'intégralité des mesures débutées en réanimation doit être poursuivie au bloc opératoire, et ceci jusqu'au clampage aortique. Il peut exister chez le DDME une exacerbation des réflexes médullaires se manifestant notamment par une poussée hypertensive. L'administration de morphiniques, uniquement pour le contrôle hémodynamique, peut alors être nécessaire, comme proposé dans les recommandations de 2005 [5,11]. L'utilisation d'agents halogénés pourrait exercer un effet préconditionnant sur l'ischémie-reperfusion des greffons, mais peut aussi permettre un meilleur contrôle des épisodes hypertensifs peropératoires [11].

La prise en charge active du potentiel DDME : quel bénéfice ?

Au-delà de l'impact direct d'une optimisation hémodynamique sur la fonction des organes (maintien d'une pression et d'un débit), une prise en charge « active » permet une amélioration, en nombre et en qualité, des prélèvements réalisés. Dans les études animales, une moindre dysfonction d'organe est observée lors de la correction de l'instabilité hémodynamique induite par la ME, pour les reins et le foie [26,27]. En pratique, Salim et al. ont montré dans leur centre, qu'une prise charge « agressive » des DDME potentiels permettait de diminuer le nombre de DDME potentiels perdus en raison d'un collapsus cardiovasculaire de 19,6 % à 1,6 % [67]. Elle reposait sur l'identification et l'admission précoce des potentiels donneurs en unité de réanimation et sur une gestion par une équipe dédiée, associées à une réanimation hémodynamique agressive. Une prise en charge spécifique visant à atteindre des objectifs prédéfinis (dont des objectifs hémodynamiques et métaboliques) a montré un impact

positif sur le nombre d'organes prélevés par donneur [68,69]. Des travaux ont également montré que la mise à profit du temps incompressible nécessaire à l'organisation du PMO permettait une optimisation de la fonction des organes, voire une augmentation du nombre d'organes prélevés [70-72].

L'instabilité hémodynamique, l'inflammation systématique et les déficits neuro-hormonaux induits par la ME entraînent une altération de la fonctionnalité des organes. Se mettre à distance de « l'orage » représenté par le passage en ME pourrait expliquer cet effet [72]. À ce titre, une stratégie de prise en charge agressive ayant pour but d'améliorer la fonction des organes « *wait and repair* » opposée à une stratégie « *rush and retrieve* » a été proposée par certains [70]. Cette approche, discutable, pourrait être intéressante, bien évidemment après évaluation et chez des donneurs qui ont pu être stabilisés.

Conclusion

Le processus de mort encéphalique, par différents mécanismes, induit donc des modifications cardiovasculaires importantes, potentiellement aggravées par les comorbidités du potentiel donneur d'organes et par le contexte clinique global. La défaillance cardio-circulaire en résultant est susceptible d'altérer la viabilité des potentiels greffons, voire de compromettre la réalisation du prélèvement multi-organes lui-même. La réanimation hémodynamique est alors la pierre angulaire de la « réanimation d'organes » mise en œuvre dans l'attente du transfert au bloc opératoire. Le potentiel DDME doit être réanimé avec le même investissement thérapeutique qu'un autre patient de réanimation. Des études restent à réaliser, concernant l'impact du monitoring hémodynamique, l'intérêt ou la futilité de la supplémentation hormonale et le délai de réanimation optimal préalable au prélèvement.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Linden PK (2009) History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit Care Clin* 25:165-84
- Lamy F-X, Atinault A, Thuong M (2013) Organ procurement in France: new challenges. *Press Med* 42:295-308
- Guerrini P, Claquin J (2006) Pénurie d'organes et de tissus en France. *Press Med* 35:1603-10
- Conférence d'experts SFAR 1998 (1999) Texte court. Réanimation du sujet en état de mort encéphalique en vue de prélèvements d'organes. *Ann Fr Anesth Reanim* 18:4-12
- Boulard G, Guiot P, Pottecher T, Tenaillon A (2005) Management of subjects in a state of brain death and the preservation of organs. *Ann Fr Anesth Reanim* 24:836-43
- Agence de la Biomédecine (2010) Livret d'aide à la prise en charge d'un donneur potentiel d'organes en vue de prélèvement. Disponible sur : http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/livret_aidebd.pdf (page consultée le 08/01/2015)
- Pinsard M, Ketforme T, Mimoz O (2013) Conséquences de la mort encéphalique et réanimation du donneur d'organes. Conférences d'actualisation. Congrès SFAR. Pages 1-14. Disponible sur : http://www.sfar.org/docs/actas_2013/2013_med_confactu_12_Pinsard.pdf (page consultée le 08/01/2015)
- Guiot P, Cheisson G, Delabranche X, Charpentier J (2007) Optimisation hémodynamique des donneurs potentiels en état de mort encéphalique. *Réanimation* 16:149-55
- Riou B (2004) Critères de prélèvement d'organes et réanimation du patient en état de mort encéphalique. *EMC Médecine* 1:229-41
- Wood KE, Becker BN, McCartney JG, et al (2004) Care of the potential organ donor. *N Engl J Med* 351:2730-9
- McKeown DW, Bonser RS, Kellum JA (2012) Management of the heartbeating brain-dead organ donor. *Br J Anaesth* 108:i96-107
- Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, et al (2006) Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. *Can J Anaesth* 53:820-30
- Dictus C, Vienenkoetter B, Esmaeilzadeh M, et al (2009) Critical care management of potential organ donors: our current standard. *Clin Transplant* 23(Suppl 21):2-9
- Zaroff JG, Rosengard BR, Armstrong WF, et al (2002) Consensus Conference Report: Maximizing Use of Organs Recovered From the Cadaver Donor: Cardiac Recommendations. *Circulation* 106:836-41
- Shemie SD, Ross H, Pagliarello J, et al (2006) Organ donor management in Canada: recommendations of the forum on Medical Management to Optimize Donor Organ Potential. *CMAJ* 174: S13-32
- Smith M (2004) Physiologic changes during brain stem death - lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant* 23:S217-S22
- Mertes PM, Audibert G (2004) Physiopathologie de la mort encéphalique. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 8:275-80
- Chen EP, Bittner HB, Kendall SW, Van Trigt P (1996) Hormonal and hemodynamic changes in a validated animal model of brain death. *Crit Care Med* 24:1352-9
- Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, et al (1993) Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 87:230-9
- Fodstad H, Kelly PJ, Buchfelder M (2006) History of the cushioning reflex. *Neurosurgery* 59:1132-7
- Audibert G, Charpentier C, Seguin-Devaux C, et al (2006) Improvement of donor myocardial function after treatment of autonomic storm during brain death. *Transplantation* 82:1031-6
- Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, Dark JH (2005) The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *Am J Transplant* 5:684-93
- Adrie C, Monchi M, Fulgencio JP, et al (2010) Immune status and apoptosis activation during brain death. *Shock* 33:353-62
- Birks EJ, Yacoub MH, Burton PS, et al (2000) Activation of apoptotic and inflammatory pathways in dysfunctional donor hearts. *Transplantation* 70:1498-506
- Danobeitia JS, Sperger JM, Hanson MS, et al (2012) Early activation of the inflammatory response in the liver of brain-dead non-human primates. *J Surg Res* 176:639-48
- van der Hoeven JA, Horst Ter GJ, Molema G, et al (2000) Effects of Brain Death and Hemodynamic Status on Function and

- Immunologic Activation of the Potential Donor Liver in the Rat. *Ann Surg* 232:804–13
27. van der Hoeven JA, Molema G, Horst Ter GJ, et al (2003) Relationship between duration of brain death and hemodynamic (in) stability on progressive dysfunction and increased immunologic activation of donor kidneys. *Kidney Int* 64:1874–82
 28. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, et al (2008) Increased plasma interleukin-6 in donors is associated with lower recipient hospital-free survival after cadaveric organ transplantation. *Crit Care Med* 36:1810–6
 29. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, et al (2007) Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant* 7:1584–93
 30. Dikdan GS, Mora-Esteves C, Koneru B (2012) Review of randomized clinical trials of donor management and organ preservation in deceased donors: opportunities and issues. *Transplantation* 94:425–41
 31. Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M, et al (2014) Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *Br J Anaesth* 113:346–59
 32. Masson F, Thicoïpe M, Latapie MJ, Maurette P (1990) Thyroid function in brain-dead donors. *Transplant Int* 3:226–33
 33. Nicolas-Robin A, Barouk JD, Amour J, et al (2010) Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients. *Anesthesiology* 112:1204–10
 34. Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SF (2000) Complications during apnea testing in the determination of brain death: Predisposing factors. *Neurology* 55:1045–8
 35. Casartelli M, Bombardini T, Simion D, et al (2012) Wait, treat and see: echocardiographic monitoring of brain-dead potential donors with stunned heart. *Cardiovasc Ultrasound* 10:25
 36. Dujardin KS, McCully RB, Wijdicks EFM, et al (2001) Myocardial dysfunction associated with brain death: clinical, echocardiographic, and pathologic features. *J Heart Lung Transplant* 20:350–7
 37. Venkateswaran RV, Townend JN, Wilson IC, et al (2010) Echocardiography in the potential heart donor. *Transplantation* 89:894–901
 38. Khush KK, Menza R, Nguyen J, et al (2012) Electrocardiographic characteristics of potential organ donors and associations with cardiac allograft use. *Circ Heart Fail* 5:475–83
 39. McLean KM, Pandalai PK, Pearl JM, et al (2007) Beta-adrenergic receptor antagonism preserves myocardial function after brain death in a porcine model. *J Heart Lung Transplant* 26:522–8
 40. Pandalai PK, McLean KM, Bulcao CF, et al (2008) Acute beta-blockade prevents myocardial beta-adrenergic receptor desensitization and preserves early ventricular function after brain death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135:792–8
 41. Ferrera R, Hadour G, Tamion F, et al (2011) Brain death provokes very acute alteration in myocardial morphology detected by echocardiography: preventive effect of beta-blockers. *Transplant Int* 24:300–6
 42. Novitzky D, Cooper DK (2014) Thyroid hormone and the stunned myocardium. *J Endocrinol* 223:R1–8
 43. Novitzky D, Cooper DK, Rosendale JD, Kauffman HM (2006) Hormonal therapy of the brain-dead organ donor: experimental and clinical studies. *Transplantation* 82:1396–401
 44. Riou B, Kalfon P, Arock M, et al (1995) Cardiovascular consequences of severe hypophosphataemia in brain-dead patients. *Br J Anaesth* 74:424–9
 45. Fulgenico JP, Riou B, Devilliers C, et al (1995) Plasma ionized calcium in brain-dead patients. *Intensive Care Med* 21:832–7
 46. Szabó G (2004) Physiologic changes after brain death. *J Heart Lung Transplant* 23:S223–6
 47. Murugan R, Venkataraman R, Wahed AS, et al (2009) Preload responsiveness is associated with increased interleukin-6 and lower organ yield from brain-dead donors. *Crit Care Med* 37:2387–93
 48. Vincent JL, De Backer D (2013) Circulatory shock. *N Engl J Med* 369:1726–34
 49. Langeron O, Couture P, Mateo J, et al (1996) Oxygen consumption and delivery relationship in brain-dead organ donors. *Br J Anaesth* 76:783–9
 50. Nicolas-Robin A, Barouk JD, Darnal E, et al (2011) Free cortisol and accuracy of total cortisol measurements in the diagnosis of adrenal insufficiency in brain-dead patients. *Anesthesiology* 115:568–74
 51. Cinotti R, Roquilly A, Mahé PJ, et al (2014) Pulse pressure variations to guide fluid therapy in donors: a multicentric echocardiographic observational study. *J Crit Care* 29:489–94
 52. Nicolas-Robin A, Salvi N, Medimagh S, et al (2007) Combined measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in potential organ donors. *Intensive Care Med* 33:986–92
 53. Al-Khafaji A, Elder M, Lebovitz DJ, et al (2015) Protocolized fluid therapy in brain-dead donors: the multicenter randomized MOnIToR trial. *Intensive Care Med* 41:418–26
 54. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Patchell V, et al (2013) Measurement of extravascular lung water following human brain death: implications for lung donor assessment and transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 43:1227–32
 55. Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, et al (2012) A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med* 40:1635–44
 56. Novitzky D, Mi Z, Sun Q, et al (2014) Thyroid Hormone Therapy in the Management of 63,593 Brain-Dead Organ Donors: A Retrospective Analysis. *Transplantation* 98:1119–27
 57. Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, et al (2009) The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J* 30:1771–80
 58. Nicolas-Robin A, Amour J, Ibanez-Esteve C, et al (2008) Effect of glucose-insulin-potassium in severe acute heart failure after brain death. *Crit Care Med* 36:2740–5
 59. Myburgh JA, Mythen MG (2013) Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 369:1243–51
 60. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al (2012) Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:368–83
 61. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, et al (1998) Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipients. *Lancet* 352:1178–118
 62. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 340:409–17
 63. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362:779–89
 64. Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, et al (2009) Effects of Donor Pretreatment With Dopamine on Graft Function After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 302:1067–75
 65. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, et al (2014) Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care* 18:R158
 66. Dominguez-Roldan JM, Jimenez-Gonzalez PI, Garcia-Alfaro C, et al (2005) Electrolytic disorders, hyperosmolar states, and lactic acidosis in brain-dead patients. *Transplantation Proc* 37:1987–9

67. Salim A, Martin M, Brown C, et al (2006) The effect of a protocol of aggressive donor management: Implications for the national organ donor shortage. *J Trauma* 61:429–33
68. Patel MS, Zatarain J, La Cruz De S, et al (2014) The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per expanded criteria donor: a prospective study from the UNOS Region 5 Donor Management Goals Workgroup. *JAMA Surg* 149:969–75
69. Malinoski DJ, Patel MS, Daly MC, et al (2012) The impact of meeting donor management goals on the number of organs transplanted per donor: results from the United Network for Organ Sharing Region 5 prospective donor management goals study. *Crit Care Med* 40:2773–80
70. Nijboer WN, Moers C, Leuvenink HG, Ploeg RJ (2011) How important is the duration of the brain death period for the outcome in kidney transplantation? *Transpl Int* 24:14–20
71. Inaba K, Branco BC, Lam L, et al (2010) Organ Donation and Time to Procurement: Late Is Not Too Late. *J Trauma* 68:1362–6
72. Guner M, Pirat A, Zeyneloglu P, et al (2007) Effect of the interval between organ donor brain death and organ harvesting on kidney graft function after transplantation. *Transplantation Proc* 39:837–41