

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

Thèse n°

ANNEE 2016

### THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement  
le 1<sup>er</sup> mars 2016 à Poitiers  
par **Mme Bénédicte PONTIER**

Réduction de l'œdème pulmonaire neurogénique lors du passage en mort encéphalique  
par l'utilisation de bêta 2 mimétiques

#### Composition du Jury

**Président :** Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

**Membres :** Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ  
Monsieur le Professeur Thierry HAUET  
Monsieur le Docteur Michel PINSARD

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Thomas KERFORNE

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE**

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARQC Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour votre soutien, votre attention et de l'ensemble de l'enseignement que vous nous prodiguez.

Soyez assuré de ma profonde estime.

**A Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Chef du service des urgences du CHU de Poitiers

Merci de faire partie de ce jury de thèse, j'ai eu l'honneur d'être votre interne durant une année de réanimation. Merci pour votre disponibilité, pour la transmission de vos connaissances et pour votre gentillesse.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Thierry HAUET,**

Professeur des universités – Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail.

Soyez assuré de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur PINSARD,**

Pour votre participation à ce travail, pour votre accessibilité et votre disponibilité, votre aide, les connaissances que vous m'avez transmises, votre attention.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Vous me faites le privilège de participer à ce jury

**A Monsieur le Docteur Thomas KERFORNE,**

Merci d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse, merci pour tes conseils, ton écoute, ton aide, ton goût du travail bien fait à tout heure du jour et de 4h du matin, des râlements itératifs mais sinon ça ne serait pas toi. Pour tout ce que tu m'as

appris, tu restes un modèle pour moi. Et puis aux verres en passant par hasard sur la place du marché, aux restos prévus ou pas...

Un grand merci Thomas !

**Merci à l'équipe du CH de Niort qui m'a très bien accueillie**, avec une mention spéciale pour **Francis Baraud**, la force tranquille, mon tout premier papa de la réanimation, **Julien Voultoury, Isabelle, Daniel** le rockeur. **Laurent Richard, Marc Dumerat** et les 3 compères d'orthopédie **Kit, Nourdine et Jean Villedon**. Et les très belles rencontres de Niort Julie, David et Stéphane, Julien, Aurélie, Mickaël. A l'ensemble de l'équipe paramédicale de Niort.

**Merci à la réanimation chirurgicale du CHU**, Hodanou, Leila, Michel, Didier, Franck, Amélie : travailler avec vous a toujours été un plaisir, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci de faire de ce service, un lieu si accueillant.

Merci également à Christelle Plumereau et Emilie Griffaut. Merci à l'équipe paramédicale de réanimation, Emilie, Graziela, Gwenola, Laurie, Myriam, Elodie, Kikine, Guillaume, Alice, Mathilde, Marion, Ronan, Tatiana, Christelle, Florence, Jérôme, Coralie, Sylvine, Karine, Elsa, Mickael, Nico, Stéphanie, Julie, Karine, Julie, Clémence, Mélanie.

**Merci à la réanimation médicale**, à Arnaud Thille, René Robert, Anne Veinstein, Jean Pierre Frat, Véronique Goudet et bien sûr à Rémi Coudroy.

**Merci à la réanimation cardio thoracique**, Stéphane C. pour ton savoir dispensé sans limite, Corentin L., Fatima R, Denis B.

**Merci à l'équipe d'anesthésie du CH de La Rochelle**, particulièrement aux docteurs Labadie, Baron, Boulanger, Bugnon, Dugaz, Gateau, Gaudin, Guyonnet, Morando et à l'équipe paramédicale notamment à Océane, Estelle, Delphine...

**Merci à l'équipe de Réanimation polyvalente du CH La Rochelle**, à Virginie Verrier de m'avoir fait confiance, à Quentin L, à Olivier L, à Maxime L, à Frédéric G, Philippe B, Alexandre H et à l'équipe paramédicale notamment Florence notre future IADE.

## **Merci aux anesthésistes du CHU de Poitiers**

**Matthieu Boisson**, notre éternel CCA, toujours prêt pour nous aider, pour tes petits regards le matin plus ou moins approbateurs, **Jean Matthieu Brasseur**, pour ta gentillesse, **Elsa Carise**, **Denis Frasca**, **Karine Dhoste**, pour tes petits coups de gueule qu'on adore, pour ta rigueur, **Anne Françoise Bernit**, **Jean Matthias Charrière**, **Hervé Lanquetot**, **Anne Troitzky**, **Laurent Soubiron**, **Benjamin Dub**, **Sophie Lavazais**, **Franck Chevalier**, **Karen Katherine** et **Julien Dufour**.

**A mes co internes**, ma petite **Eléna** ma coloc, ma co-interne et mon amie depuis Niort, à **Agnès** pour tes coups de gueule, tes moments de folies, ton empathie et ta gentillesse découvert au fil des 5 ans d'internat ensemble ; à **Marielle**, une main de fer dans un gant de velours, notre organisatrice en chef, toujours à 200% ; à **Bastien**, à **Hugo**, notre geek, fétard et maintenant papa ; à **Maxime**, notre coureur international, à **Loïc**, à **Rémi** un papa en or et puis à **Yohann**, notre petit calimero, un excellent souvenir de ce semestre à la Rochelle avec petit déj, déjeuner, dîner oups j'ai failli oublier le goûter sur le vieux port, à **Ludivine**, ravie de retravailler avec toi actuellement.

**Aux internes des promos précédentes**, à **Clément** notre Kiki, le sosie du patron de wc, pour toutes les gardes et soirées passées ensemble toujours dans la bonne humeur, à **Maelle** ma petite miss potin (qui c'est ??? ;) ) ; à **Sabrina** pour ta simplicité, ta joie de vivre, tu es au top ne change rien, à **Solène** tu es impressionnante, à **Marie Eve** toujours souriante, partante, à **Mirza**, **Virginie**, **Damien** toujours là, à **Stéphanie** une autre toulousaine poitievine d'adoption, **Ulrich**, **Pierre Alain**, **Ismaël**, **Karine**, à **Jérémy**, à **Rémi** toujours de bonne humeur au travail, à **Alexandre R. et Alexandre V**, **Donatien**, à **Pierre Marie**, **Maeva**, **Marie Cécile**, **Damien**, **Etienne**, **Gabriel**. Un petit mot pour les internes de 1ères années, vous êtes au bon endroit en anesthésie réanimation à Poitiers.

## **Aux vieux internes devenus chefs,**

A **Louis Marie**, tu étais un super co-interne, tu es un super papa et tu deviens un chef au top, toujours de bonne humeur ou presque ;) , à **Thibaut** ravie d'avoir pu te connaître plus entre Risse et le BU, je persiste à dire que le rouge c'est salissant, à **Anne Emmanuelle**, à **Emmanuelle**, **Anne Laure**, **Alexandre** et **Fabien**.

### **A mes amis de Saint Rémy de Provence,**

Ma **Vivi**, merci de toujours avoir été là depuis tant d'années malgré la distance, le travail et des chemins de vie un peu différents. A toutes ces virées qu'on a fait à la plage, aux encierros, en bodegas... et qu'on fera.

**Julie B.** des années d'amitiés mais rien n'a changé, merci de m'avoir encouragée, toujours motivée, un soutien sans faille.

**Julie R**, le lycée Alphonse Daudet est bien loin mais ton amitié est restée. Toujours à m'expliquer la différence entre les manades, les courses camarguaises, les encierros, d'une patience à toute épreuve. Un merci à tes parents également toujours accueillant, un mot gentil.

Merci à **Fabien AP** et **Michèle**.

### **A mes amis de Toulouse,**

Ma **Emilie**, et oui les bancs de la P1 ça fait de bonnes amies, quelques années difficiles mais pour tant de bons souvenirs ensembles, les boutiques, les vacances, les 400 coups au volant de la titine... J'ai tenté de te faire venir tu as pas voulu et maintenant c'est toi qui tente de me faire revenir à Toulouse ☺ Je t'adore !

**Julie B**, une colocation et bien plus que ça !!! Tu m'as supportée durant la fin de mon externat, avec le racket des tasses de café... Mais surtout du partage ! A très vite ma Julie.

Et à **Stéphane**, clubby pour les intimes qui a bien grandi, **Magalie**, **Sébastien**, **Yannick**, **Julie A**, **Imane**, à mes co-externes **Barbara** et **Marie**.

### **A mes amis de Poitiers**

**Julie T**, ma compère de la Rochelle, pour nos rendez-vous sushis, nos verres au Dock, **Ma mémé**, pour ton soutien, ton écoute, ma Dr House.

Ma **Popo**, à nos fous rires, nos conversations, nos virées, ta patience à presque toutes épreuves, **Stéph**, ma reine du limbo, à **Emilie B**, on se croisait au chu et connus à La Rochelle, une excellente découverte, je te souhaite le meilleur, à **Hugo B** l'homme aux paris.

A **Etienne**, le rugbyman philosophe, toujours prêt à pousser la chansonnette, à **Julie** on s'inscrit à The Voice l'an prochain, à **Guillaume** voum, merci ou pas pour ton

choux rouge HDN, à **Maidier** notre locomotive à la course, à **Rodrigue** alias Carlos le winner, à **Elisa** merci d'avoir rétabli toute la vérité sur le choux rouge, **Charles U.**

**A mes parents Nadine et Bruno,**

Merci d'avoir cru en moi depuis le début, de ne jamais avoir douté et de m'avoir soutenue durant toutes ces années. Je ne pourrai jamais assez vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi, de tout ce que vous avez sacrifié pour moi.

A ma **mamie Nénette**, tu as toujours été là, je suis fière d'être ta petite fille et je peux juste te dire que je n'aurai pas pu avoir meilleure grand mère que toi. A mon très cher **papi Bertin**, les années passent et les souvenirs de toi restent intacts, j'aurai tant aimé que tu sois encore là, j'espère que tu es fier de moi.

A **Tonton Serge** , **Tata Line** vous m'avez toujours soutenu, à nos semaines de vacances passées ensemble, la passion du cinéma transmise à toute la famille, **Eric et Bruno**, les meilleurs cousins, **Cathy et Faustine**, on est déjà tous fans de toi.

**A Matthieu**, pour ton soutien, ta confiance, ta douce folie, notre folie ... MERCI

## ABREVIATIONS

ABM : Agence de biomédecine

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

ME : Mort encéphalique

DCE : Donneurs à critères élargis

OPN : Œdème pulmonaire neurogénique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ATPc : Adénosine triphosphate cyclique

ALI : Acute lung injury

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

LBA : Liquide broncho-alvéolaire

INRA : Institut National de Recherche en Agronomie

EEG : Electroencéphalogramme

IC : Index cardiaque

FC : Fréquence cardiaque

VTDI : Volume télédiastolique indexé

FEG : Fraction d'éjection globale

PA : Pression artérielle

EPEV : Eau pulmonaire extra vasculaire

RVSI : Résistance vasculaire systémique indexé

VVE : Variation du volume éjectionnel

P/F : Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

PaO<sub>2</sub> : Pression partielle du sang artériel en oxygène

PaCO<sub>2</sub> : Pression partielle du sang artériel en dioxyde de carbone

PEP : Pression expiratoire positive

# TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>II. METHODOLOGIE .....</b>	<b>17</b>
1. MODELE DE MORT ENCEPHALIQUE .....	17
2. PROTOCOLE D'ANESTHESIE.....	18
3. REANIMATION POST MORT ENCEPHALIQUE .....	18
4. UTILISATION DE BETA 2 MIMETIQUES .....	18
5. RECUEIL DES DONNEES HEMODYNAMIQUES .....	19
6. PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES.....	19
7. ANALYSE STATIQUE .....	19
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>21</b>
1. DONNEES RESPIRATOIRES .....	21
2. DONNEES HEMODYNAMIQUES.....	22
3. DONNEES BIOLOGIQUES.....	24
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>28</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>31</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>32</b>
<b>VII. RESUME .....</b>	<b>35</b>

## I. Introduction

La pénurie des dons d'organes en France reste un problème de santé publique malgré une augmentation des greffes d'organes. En 2014, 5357 greffes tous organes confondus ont été pratiquées contre 3523 en 1991. On constate aussi une augmentation des patients en attente de greffon avec 20311 candidats inscrits sur liste de greffe en 2014.

La première transplantation pulmonaire date de 1963 (1). La transplantation pulmonaire arrive en France au quatrième rang des organes greffés en 2014, après la greffe rénale, hépatique et cardiaque.

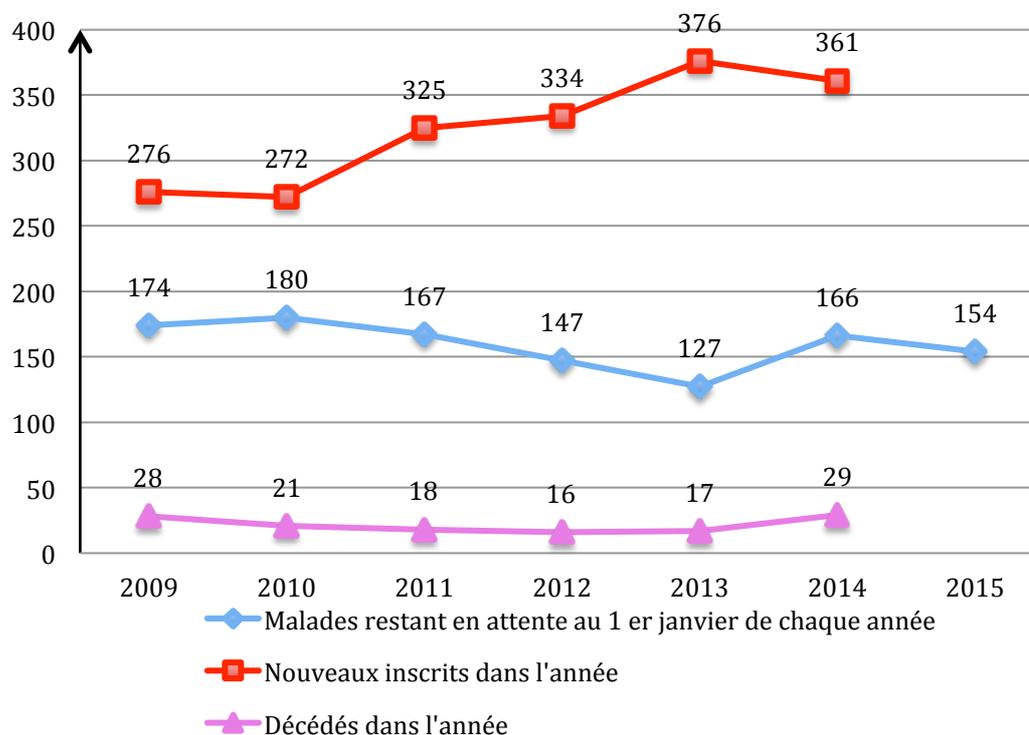
Tableau 1 - Evolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2005 à 2014 (greffes à partir de donneur vivants)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>Coeur</b>	339	358	366	360	359	356	398	397	410	423
<b>Coeur-poumons</b>	21	22	20	19	21	19	12	20	11	13
<b>Foie</b>	1024 (49)	1037 (36)	1061 (18)	1011 (10)	1047 (12)	1092 (17)	1164 (14)	1161 (9)	1241 (13)	1280 (12)
<b>Intestin</b>	6	8	6	13	7	9	10	7	3	3
<b>Pancréas</b>	92	90	99	84	89	96	73	72	85	79
<b>Poumon</b>	184	182	203	196	231	244	312	322	299	327
<b>Rein</b>	2572 (197)	2731 (247)	2912 (236)	2937 (222)	2826 (223)	2893 (283)	2976 (302)	3044 (357)	3074 (401)	3232 (514)
<b>Total</b>	<b>4238 (246)</b>	<b>4428 (283)</b>	<b>4667 (254)</b>	<b>4620 (232)</b>	<b>4580 (235)</b>	<b>4709 (300)</b>	<b>4945 (316)</b>	<b>5023 (366)</b>	<b>5123 (414)</b>	<b>5357 (526)</b>

Données extraites de CRISTAL le 01/03/2015

En 2014, les principales indications de nouvelle inscription en liste d'attente pour une greffe pulmonaire sont l'emphysème-BPCO (32%), la fibrose pulmonaire (22%) et la mucoviscidose (20%). L'année 2014 confirme l'évolution vers une prééminence de l'emphysème-BPCO et une diminution de l'indication de greffe pour mucoviscidose. La durée médiane d'attente sur la liste de transplantation pulmonaire entre 2009-2014 est de 3,0 mois. Le nombre total de candidats pour un greffon est de 1,6 candidats pour un greffon pulmonaire utilisable dans l'année.

Figure 1 - Evaluation du nombre d'inscrits sur liste et devenir des candidats en attente de greffes pulmonaires.



Les critères de donneurs pulmonaires idéaux décrits en 1997, ont été établis de manière empirique (2).

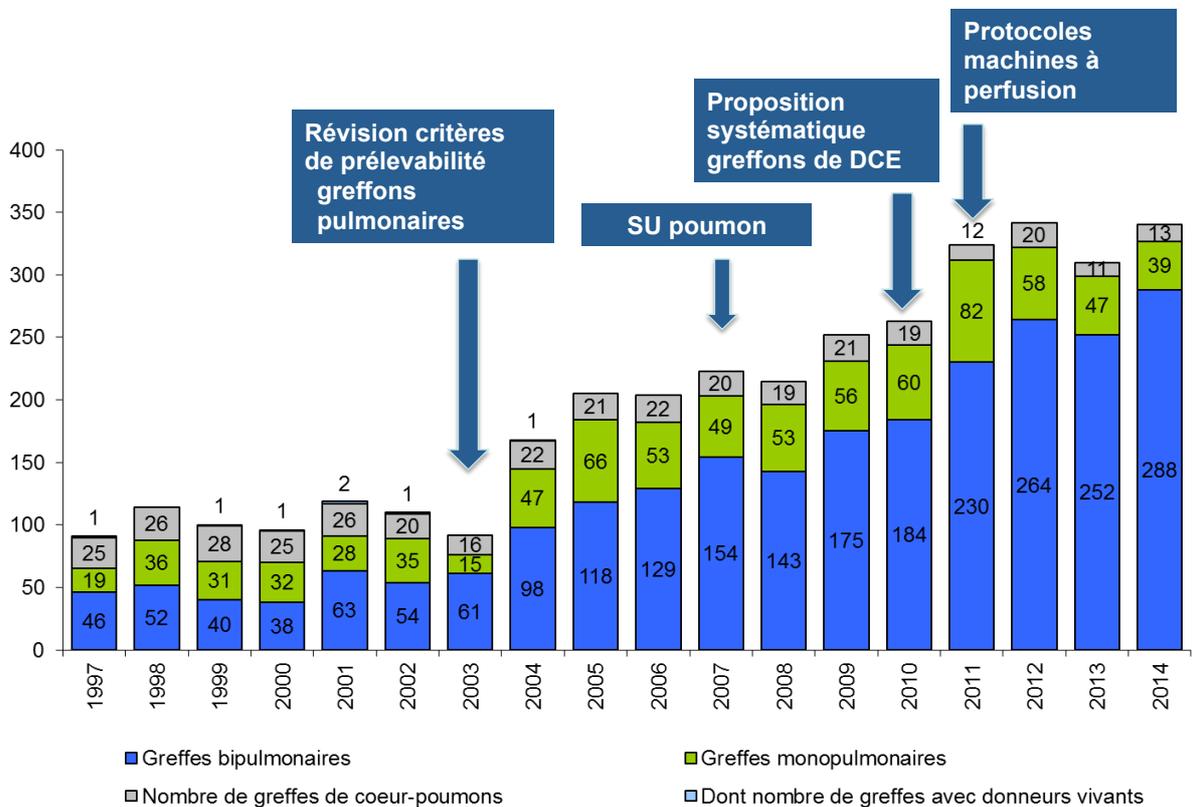
Tableau 2. Critères standards de donneurs pulmonaires idéaux

Age < 55 ans
Compatibilité ABO
Radiographie pulmonaire normale
Pression partielle en O <sub>2</sub> supérieure ou égale à 300mmHg avec une fraction inspirée en oxygène de 1,0 et une PEP à 5 cm d'H <sub>2</sub> O
Absence d'antécédent chirurgical du poumon prélevé
Pas de sepsis
Absence de sécrétion purulente à la bronchoscopie
Pas de germe à l'examen direct après coloration gram, absence de germe fongique ou un nombre non significatif de leucocytes.

Ces critères drastiques sont remis en cause depuis une quinzaine d'années avec l'émergence de critères « élargis » avec des résultats satisfaisants moyennant

un bon appariement donneur/receveur et des stratégies de réhabilitation lors de la conservation des poumons (3-5).

Figure 2 - Evolution des greffes pulmonaires



Le taux de prélèvement pulmonaire chez les patients en état de mort encéphalique est faible entre 10 et 20% (6, 7). Ce faible taux est la conséquence d'une altération de la fonction pulmonaire chez le donneur en mort encéphalique d'origine multifactorielle : lésion pulmonaire secondaire à la ventilation mécanique, pneumonie associée à la ventilation, atélectasie et la survenue d'un œdème pulmonaire neurogénique (8, 9). Cet œdème pulmonaire neurogénique est également décrit lors des traumatismes cérébraux graves, des hémorragies méningées, des épilepsies, des méningites ou encore lors des accidents vasculaires cérébraux. La première description de ce phénomène date de plus de 100 ans.

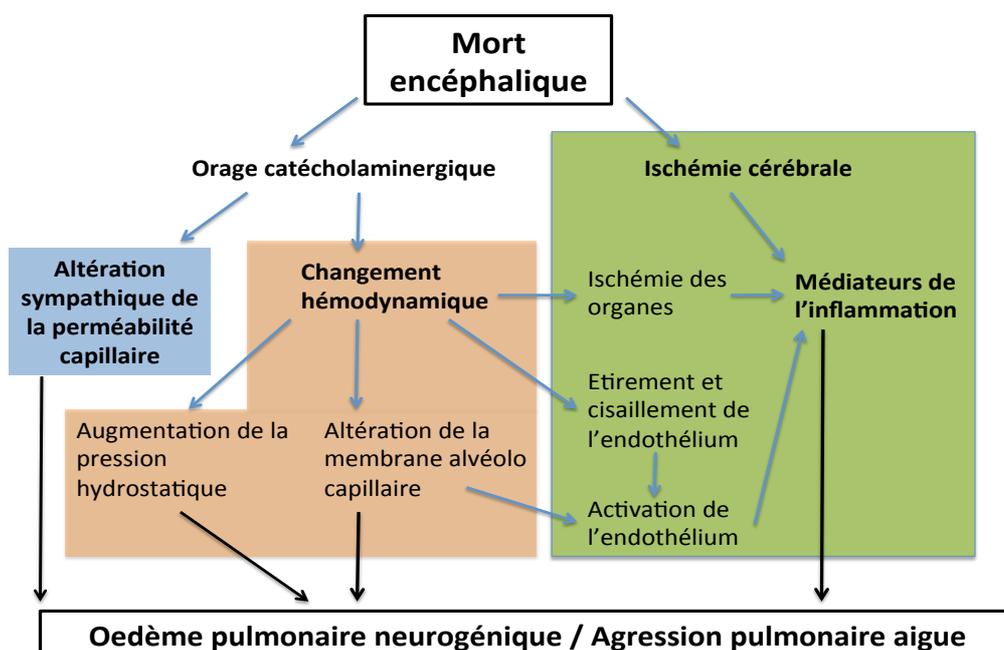
Davinson et al ont proposé (10) une définition pour caractériser cet œdème pulmonaire neurogénique :

- Infiltrat radiologique bilatéral

- PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> < 200 mmHg
- Absence d'élévation des pressions de l'oreillette gauche
- Lésion du système nerveux central
- Absence d'autre étiologie de lésions pulmonaires ou de syndrome de détresse respiratoire aigue.

Il existe plusieurs mécanismes retenus pour la survenue de cet œdème pulmonaire neurogénique (OPN). Le premier est un mécanisme hémodynamique secondaire à l'orage catécholaminergique. Il existe une vasoconstriction intense avec une augmentation des résistances vasculaires systémiques, des pressions artérielles pulmonaires, du volume sanguin pulmonaire provoquant la création d'un œdème pulmonaire hydrostatique selon la loi de Starling. Le deuxième mécanisme est une altération de la barrière alvéolo-capillaire avec une augmentation de la perméabilité capillaire secondaire à une hyperstimulation adrénergique « le blast injury ». Le dernier mécanisme retenu est celui d'une réponse inflammatoire systémique avec une augmentation des cytokines pro inflammatoires (IL1, IL2, IL6, IL8, TNF alpha) et une augmentation des molécules d'adhésion endothéliale. Cette participation inflammatoire existe également dans la survenue de l'agression pulmonaire aiguë (acute lung injury ALI).

Figure 3 - Mécanisme physiopathologique de l'œdème pulmonaire neurogénique d'après (11)



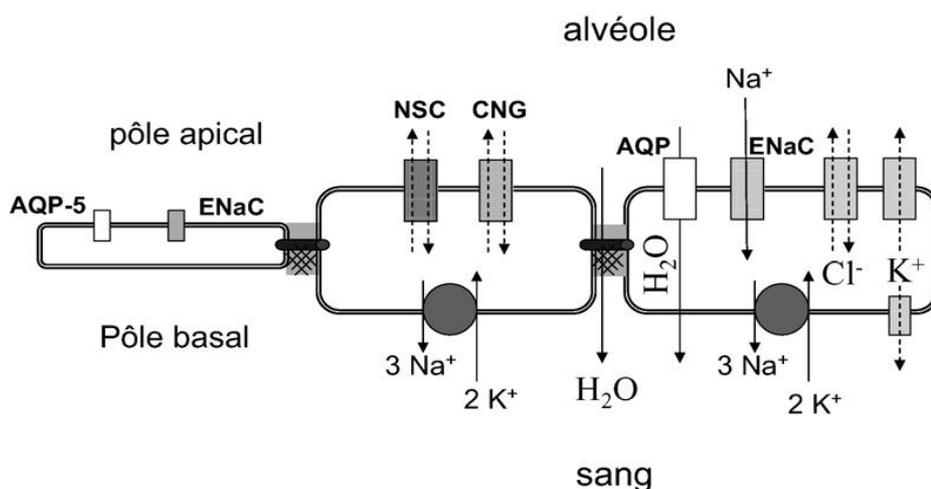
La physiopathologie entre la survenue de l'ALI et de l'OPN est très proche. La prise en charge de l'ALI et du SDRA n'a cessé de progresser et l'utilisation de béta 2 mimétiques a été proposée. Depuis 1989, on sait que les béta 2 mimétiques permettent une augmentation de la clairance de l'eau pulmonaire et une réduction de l'eau pulmonaire extra vasculaire chez des modèles murins (12).

Physiologiquement, il existe un passage de liquide entre la lumière capillaire et l'interstitium, mouvements guidés par la loi de Starling. Ce liquide est drainé par le système lymphatique. La réabsorption de l'œdème pulmonaire dépend d'un transport ionique actif créant un gradient osmotique menant à la réabsorption d'eau vers l'interstitium.

Les flux hydriques sont sous la dépendance des concentrations sodiques entre l'endothélium capillaire et l'interstitium. Au pôle basal des pneumocytes de type II côté interstitium, la pompe Na/K ATPase permet une sortie de sodium. La concentration intra cellulaire étant inférieure, le sodium alvéolaire entre de manière passive dans la cellule épithéliale par son pôle apical à travers la pompe ENaC. L'eau suit ce transport osmotique par l'intermédiaire d'aquaporines.

L'utilisation de béta 2 mimétiques, agonistes exogènes de l'AMPc accroît la clairance de l'eau pulmonaire par une augmentation de l'activité et de la quantité des pompes Na/K ATPase (13).

Figure 4 - Schématisation du transport d'ions et d'eau de l'espace alvéolaire vers l'interstitium à travers l'épithélium d'après (14)



D'autres propriétés ont été retrouvées avec l'utilisation des béta 2 mimétiques, ils stimuleraient l'épithélium alvéolaire et favoriseraient la réparation endothéliale (15). Ils auraient un effet anti inflammatoire (16). L'étude BALTI 1 contrôlée randomisée a montré une diminution significative de l'eau pulmonaire extra vasculaire sur 40 patients atteints d'ALI ou de SDRA (17). Par ailleurs l'utilisation de béta 2 mimétiques n'a pas montré de réduction de la durée de ventilation mécanique chez les patients atteints de SDRA ou d'ALI (18). Il a même été retrouvé dans l'étude BALTI 2 une augmentation significative de la mortalité (19).

Les béta 2 mimétiques ont un effet péjoratif maintenant établi sur la morbi-mortalité du SDRA (20) mais leur effet pharmacodynamique sur l'augmentation de la clairance de l'eau pulmonaire pourrait trouver un intérêt dans la prise en charge de la réanimation pulmonaire du donneur en état de mort encéphalique afin d'améliorer la fonction des futurs greffons pulmonaires et ainsi à terme augmenter le nombre de poumons prélevés.

Le modèle porcin est souvent utilisé pour étudier le passage en état de mort encéphalique. En effet le cerveau du porc a la même structure gyrencéphalique, il a également les mêmes caractéristiques visco-élastique et d'élastance que le cerveau humain (21).

L'objectif de cette étude est de rechercher si l'utilisation de béta 2 mimétiques inhalés en pré et post conditionnement pulmonaire améliore la clairance de l'eau pulmonaire chez un modèle porcin de donneur en mort encéphalique.

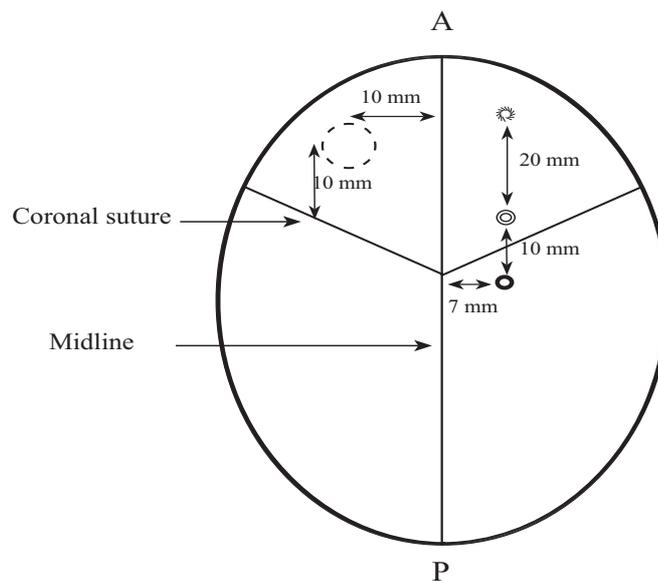
## II. Méthodologie

Il s'agit d'une étude pré clinique sur gros animal menée à l'Institut National de Recherche en Agronomie (INRA) de Surgères. 12 porcs (race Large White, 35 - 52kgs) ont été inclus. L'étude est réalisée après l'accord du Comité d'éthique de Poitou-Charentes, référence du projet n° CE2012-4.

### 1. Modèle de mort encéphalique

Le passage en état de mort encéphalique était provoqué par la réalisation d'un trou de trépan à 10 cm de la ligne coronale et à 10 cm de la ligne sagittale au niveau de la zone frontale, puis décollement dure mérien et insertion d'une sonde de Foley 18F, dans l'espace épidural puis celle ci était gonflée en 5 minutes par 10 ml de sérum physiologique selon le modèle de Purins (22).

Figure 5 - Repères pour la réalisation du trou de trépan (22)



Les animaux étaient monitorés par un électroencéphalogramme (EEG) 2 dérivations.

Le diagnostic de mort encéphalique était fait d'une part sur la base de l'examen clinique avec la survenue d'une mydriase bilatérale aréactive, la disparition des réflexes cornéens, un test d'apnée négatif et sur la mise en évidence d'un EEG plat.

## 2. Protocole d'anesthésie

Les porcs étaient anesthésiés avec une induction inhalatoire par un mélange de Sévoflurane 8% et d'oxygène. Après la perte de conscience un cathéter 20G était mis en place sur une veine de l'oreille et l'anesthésie était approfondie par l'injection de Propofol à 3mg/kg, Fentanyl à 1 $\mu$ g/kg, Kétamine 1mg/kg et Rocuronium à 1mg/kg. La prise en charge des voies respiratoires était assurée par la mise en place d'une sonde intubation oro-trachéale taille 6,5 (Hi-Contour, Mallinckrodt Medical™, Athlone, Ireland). Les porcs étaient ventilés avec un Servo 900C™ (Siemens, Solna, Suède) en mode volume contrôlé avec un volume courant de 8ml/kg, la fréquence respiratoire était ajustée pour obtenir une PaCO<sub>2</sub> entre 35 et 40mmHg, FiO<sub>2</sub> à 50%, la pression expiratoire positive était de 5cm d'H<sub>2</sub>O, un rapport I/E à 1/3. Aucune manœuvre de recrutement alvéolaire n'était réalisée.

L'entretien était poursuivi par l'administration de Propofol à 3mg/kg/h, Fentanyl 1,5 $\mu$ g/kg/h et Rocuronium 1mg/kg de manière itérative adaptée au comportement de l'animal. Un cathéter artériel fémoral et une voie veineuse centrale jugulaire interne étaient mis en place chirurgicalement puis le monitoring était assuré par PICCO1® Edward (Pulsion medical system, Irving, USA). Un cathéter sus pubien était mis en place après incision vésicale avec mesure de la diurèse à 240 minutes.

## 3. Réanimation post mort encéphalique

Les sédations étaient arrêtées au passage en mort encéphalique. Le remplissage vasculaire était guidé par les variations du volume d'éjection (VVE) avec des cristaalloïdes et des gélâtines, la noradrénaline était adjointe afin de maintenir un objectif de pression artérielle moyenne de plus de 65 mmHg. Les porcs recevaient 100mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

## 4. Utilisation de bêta 2 mimétiques

Des aérosols de salbutamol 5 mg dilués dans du sérum physiologique étaient réalisés en 10 minutes à l'aide d'un nébuliseur pneumatique sur la branche inspiratoire du circuit respiratoire avant le passage en état de mort encéphalique et 120 minutes après le diagnostic de mort cérébrale.

## 5. Recueil des données hémodynamiques

La calibration du PICCO 1<sup>®</sup> était réalisée avant le passage en mort encéphalique (T0), au moment du passage en mort encéphalique (ME), à 60 (T60), 120 (T120), 180 (T180) et 240 minutes (T240). La valeur de l'index cardiaque (IC), du volume télédiastolique global (VTDG), de l'eau pulmonaire extra vasculaire (EPEV), des résistances vasculaires systémiques indexées (RVSI), de la fraction d'éjection globale (FEG), de la fréquence cardiaque (FC) et des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne (PAS, PAD et PAM) étaient relevés.

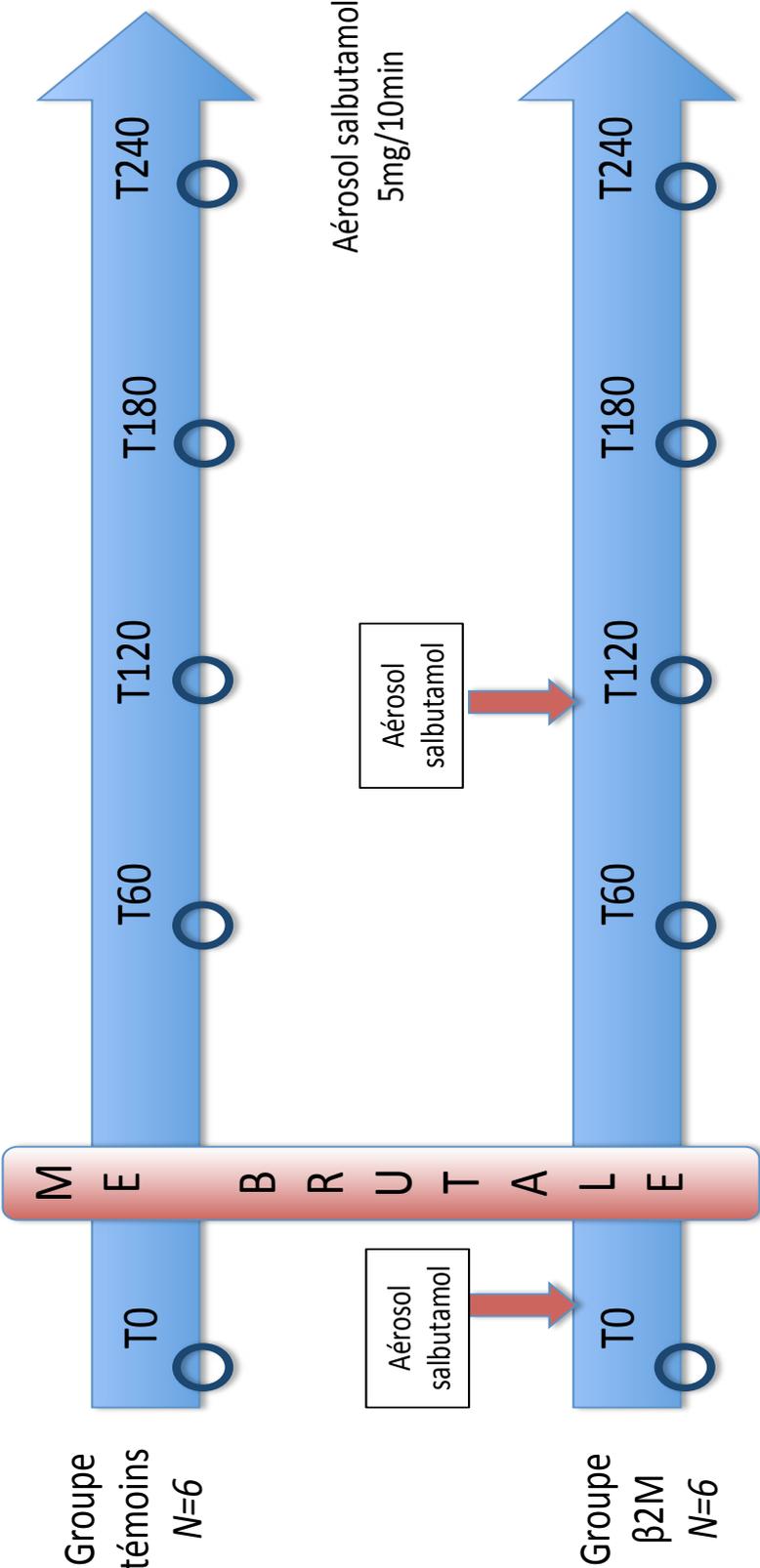
## 6. Prélèvements biologiques

On réalisait au temps T0, ME, T60, T120 et T240 des prélèvements sur tube citraté et EDTA pour la mesure de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Les gaz du sang artériel étaient analysés par I-stat<sup>™</sup> (Abott, Princeton, Etats Unis).

## 7. Analyse statique

La comparaison de l'eau pulmonaire extra vasculaire au moment du passage en état de mort encéphalique et à 240 minutes est faite à l'aide du test non paramétrique de Mann Withney. La comparaison des autres paramètres hémodynamiques, respiratoires et biologiques est faite à l'aide du test de Kruskal-Wallis puis par un test post-hoc de Dunn. Le logiciel XLSTAT 2014.4.05 a été utilisé. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative. Les résultats sont exprimés en médiane, interquartiles 1 et 3.

Figure 7 – Protocole de l'étude



- Mesure avec **PICCO®** du débit cardiaque (**DC**), le volume télédiastolique indexé (**VTDI**), l'eau pulmonaire extra vasculaire (**EPEV**), la fréquence cardiaque (**FC**) et la fraction d'éjection globale (**FEG**)
  - ✓ réalisation **gaz de sang** et **NFS**

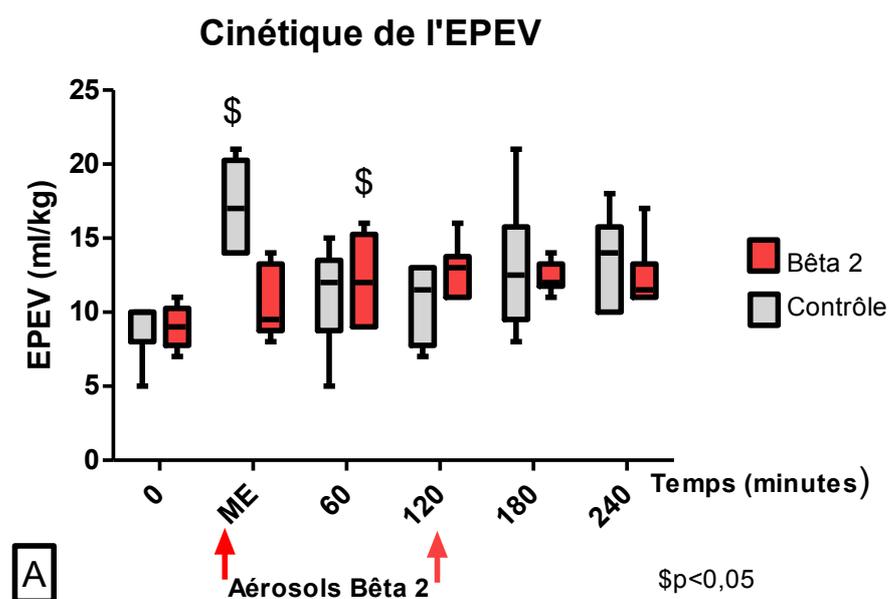
### III. Résultats

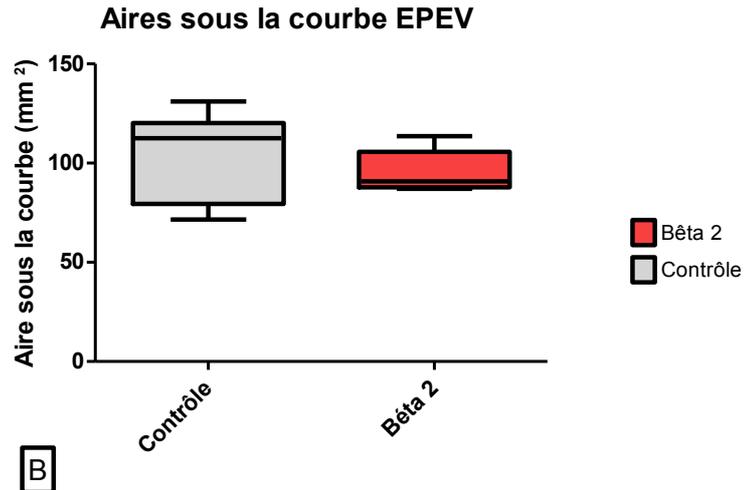
#### 1. Données respiratoires

On ne retrouve pas de différence significative de l'eau pulmonaire extra vasculaire à 240 minutes dans le groupe salbutamol versus le groupe contrôle (11,5 ml/kg [11-12] vs 14 ml/kg [11,0-14,8] p = 0,685).

Dans le groupe contrôle on note que lors du passage en mort encéphalique il existe une augmentation significative de l'eau pulmonaire extra vasculaire (9,5 ml/kg [9,0-12,3] vs 17,0 ml/kg [14,5-19,5] p=0,006). L'EPEV augmente significativement entre le temps T0 et 120 minutes dans le groupe salbutamol (9,0ml/kg [8,3-9,8] vs 13ml/kg [11,5-13,0], p= 0,030). Il n'y a pas de différence entre les aires sous la courbe des cinétiques d'EPEV lors des procédures de ME dans le groupe  $\beta$ 2M par rapport au groupe contrôle.

Figure 8 - Comparaison des cinétiques de l'EPEV entre le groupe traité et le groupe contrôle (A). Comparaison des aires sous la courbe EPEV entre le groupe traité et le groupe contrôle (B).



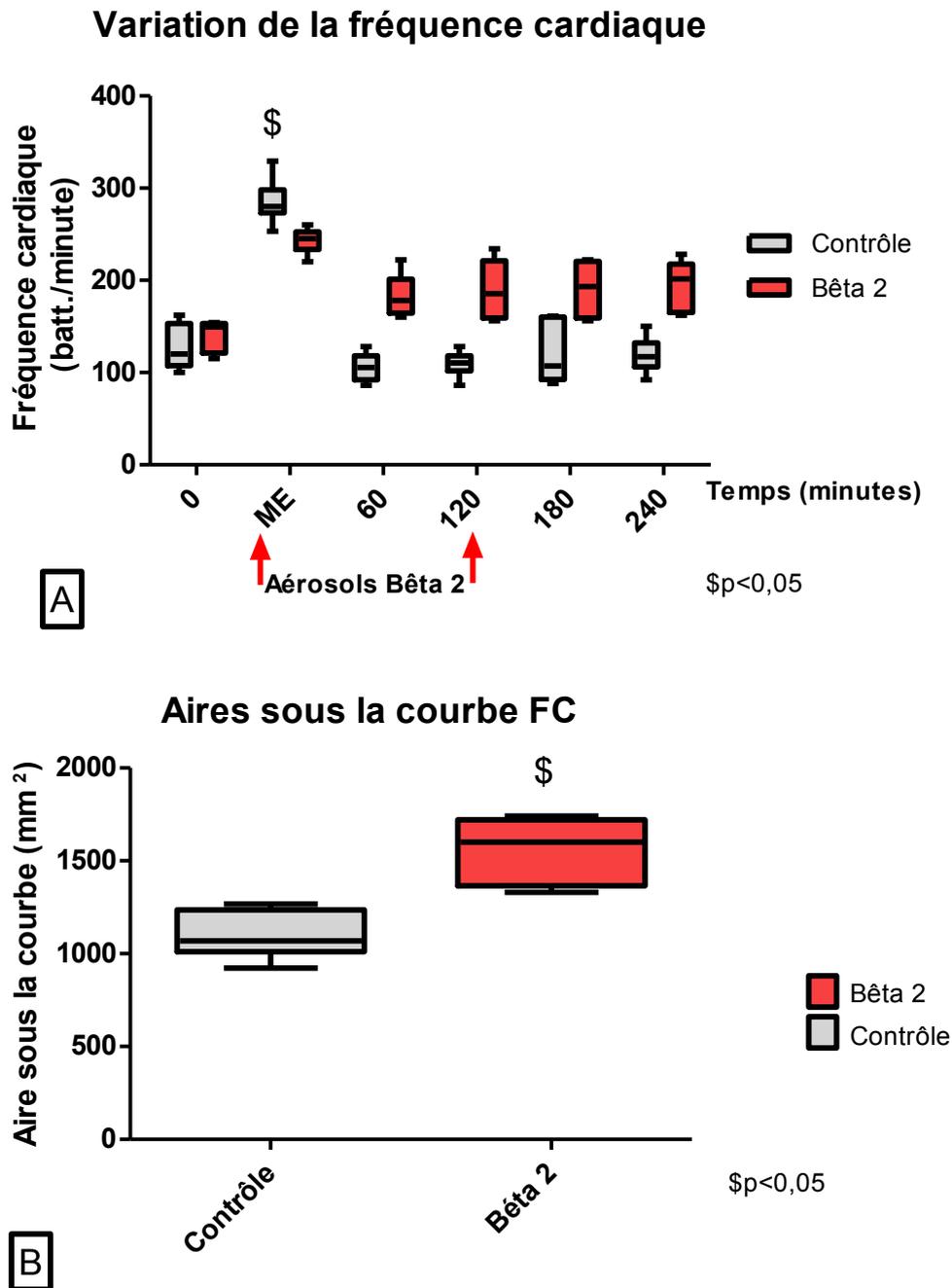


Il n'existe pas de différence significative du rapport P/F entre les deux groupes.

## 2. Données hémodynamiques

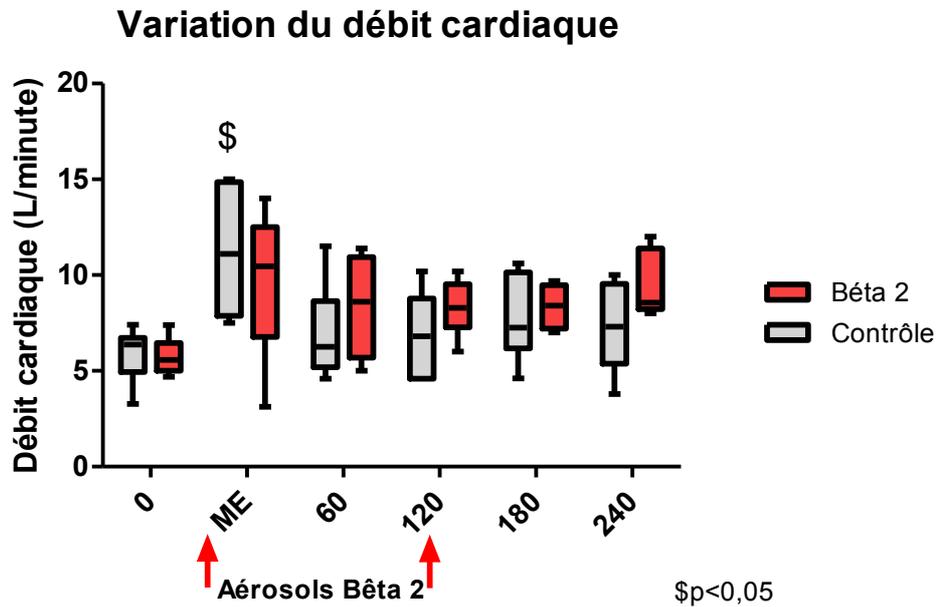
Il existe une augmentation significative de la tachycardie dans le groupe contrôle lors du passage en mort encéphalique (120 batt/min [113-143] vs 280 batt/min [280-286]  $p=0,002$ ). Dans le groupe bêta 2 mimétiques, l'augmentation de la fréquence cardiaque reste significative jusqu'à 240 minutes après calcul de l'aire sous la courbe.

Figure 9 - Comparaison des variations de la fréquence cardiaque entre le groupe traité et le groupe contrôle (A). Comparaison des aires sous la courbe de la fréquence cardiaque entre le groupe traité et le groupe contrôle (B).



Lors du passage en mort encéphalique, on retrouve une augmentation significative du débit cardiaque dans le groupe contrôle, cette augmentation n'est pas significative dans le groupe bêta 2 mimétiques.

Figure 10 - Comparaison des variations de débit cardiaque entre le groupe traité et le groupe contrôle



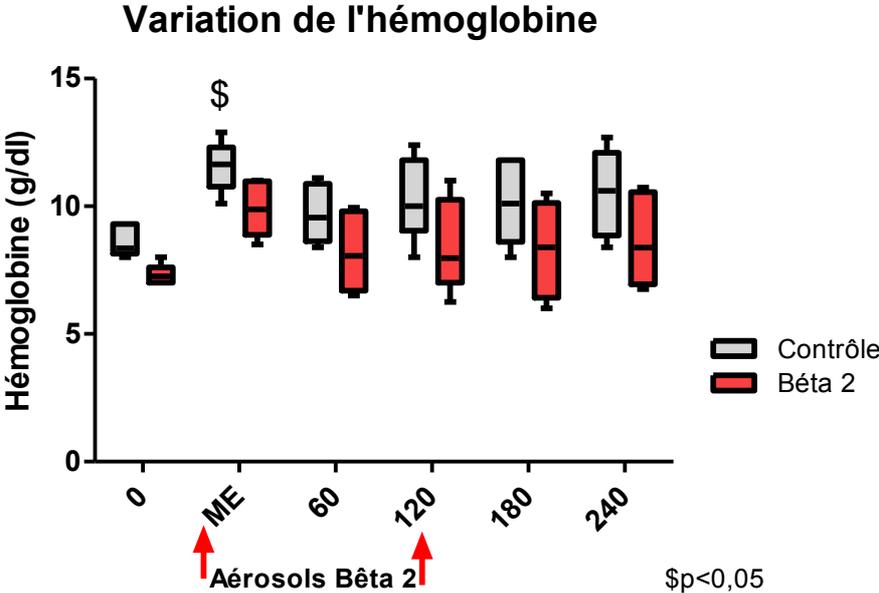
Les résistances vasculaires systémiques diminuent après le passage en mort encéphalique dans le groupe bêta 2 mimétiques ( $p=0,001$ ), cette diminution n'est pas retrouvée dans le groupe contrôle.

Il n'y a pas de différence de la fraction d'éjection globale (FEG), ni du volume télédiastolique indexé (VTDI).

### 3. Données biologiques

L'hémoglobine augmente significativement dans le groupe contrôle après le passage en mort encéphalique (11,6 g/dl [11,1-12] vs 8,3 g/dl [8,2-9,0],  $p=0,027$ ).

Figure 11 - Comparaison des variations de l'hémoglobine entre le groupe traité et le groupe contrôle



Il existe une tendance à l'augmentation de l'hématocrite dans les deux groupes lors du passage en mort encéphalique.

Figure 12 - Comparaison des variations de l'hématocrite entre le groupe traité et le groupe contrôle

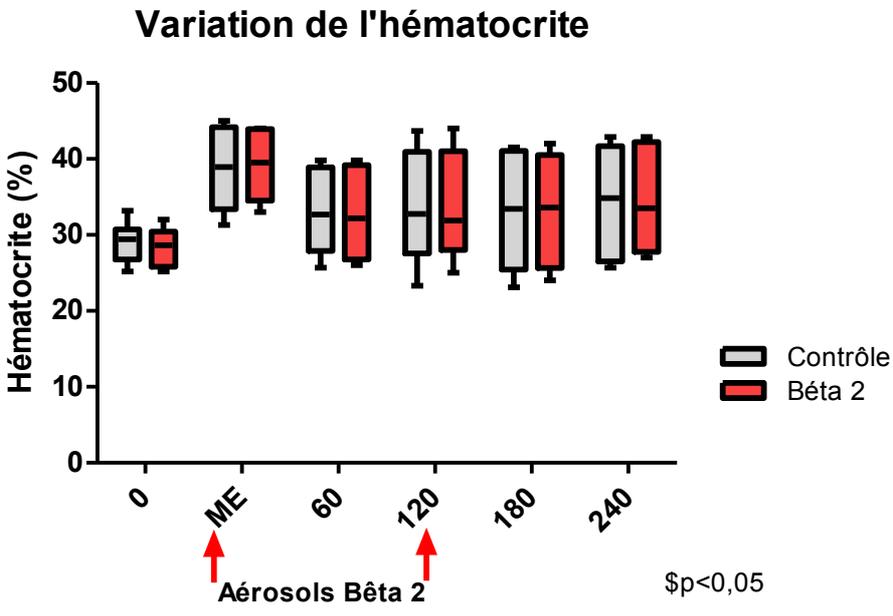


Tableau 3 – Données recueillis groupe placebo vs groupe salbutamol

	Temps (minutes)					
	0	ME	60	120	180	240
<b>EPEV (ml/kg)</b>						
β2	9,0[8,3-9,8]	9,5[9,0-12,3]	12,0[9,8-14,3]	13[11,5-13,0] <sup>a</sup>	12,0[12,0-12,8]	11,5[11,0-12,0]
contrôle	10,0[9,3-10,0]	17,0[14,5-19,5] <sup>b</sup>	12[10,5-12,8]	11,5[8,8-12,8]	12,5[10,5-13,8]	14[11,0-14,8]
<b>P/F</b>						
β2	455[413-460]	450[398-495]	460[402-520]	494[400-533]	493[402-520]	450[405-494]
contrôle	450[414-450]	454[402-490]	455[400-510]	490[410-525]	497[400-530]	455[405-500]
<b>DC (l/min)</b>						
β2	5,6[5,2-6,1]	10,5[8,3-12,0]	8,6[6,6-10,3]	8,3[7,8-9,1]	8,4[7,4-9,4]	8,6[8,4-10,6]
contrôle	6,4[5,7-6,5]	11,1[8,4-14,3] <sup>c</sup>	6,3[5,6-7,4]	6,8[5,1-8,0]	7,3[6,8-9,4]	7,3[6,2-8,9]
<b>FC (batt/min)</b>						
β2	149[129-152]	245[239-250] <sup>b</sup>	178[169-191]	186[161-215]	193[165-217]	202[173-214]
contrôle	120[113-143]	280[280-286] <sup>b</sup>	106[96-114]	111[107-114]	107[96-149]	117[112-125]
<b>FEG (%)</b>						
β2	32,5[26,7-33,7]	28[25,7-28,7]	37[33,7-38,7]	36[32-37]	36[32,2-39,7]	34[33,2-34,7]
contrôle	37,5[31,75-38]	35,5[31,2-39,7]	35,5[34,2-36,7]	27,5[27-29]	33,5[29,5-36,7]	32[30-35,5]
<b>RVSI (dyn.sec.cm<sup>-5</sup>)</b>						
β2	1271[1138-1624] <sup>c</sup>	845[764-944]	686[564-770]	664[518-817]	580[549-643]	579[553-675]
contrôle	939[884-1079]	911[722-1100]	710[656-934]	642[592-720]	698[656-1233]	956[679-957]
<b>Hématocrite (%)</b>						
β2	28[27-28]	40[35-44]	32[28-37]	32[29-39]	33[28-38]	33[29-40]
contrôle	29[28-30]	39[34-44]	33[29-37]	33[29-39]	33[28-39]	35[28-40]
<b>VTDI (ml/m<sup>2</sup>)</b>						
β2	492[472-524]	447[386-550]	535[480-574]	510[458-570]	496[443-554]	525[443-661]
contrôle	848[698-1023]	747[640-877]	714[628-908]	687[589-925]	828[630-1081]	662[561-672]

Les données sont présentées en médiane [interquartile 1 – interquartile 3]

Seuil de significativité après test post-hoc de Bonferroni p < 0,0033.

a : différence significative entre T0 et 120 min, b : différence significative entre T0 et ME, c : différence significative entre T0, T60, T120 et T240.

## IV. Discussion

Le caractère innovant de cette étude réside en un préconditionnement par béta 2 mimétiques chez un modèle porcin de ME avec œdème pulmonaire neurogénique pur.

L'utilisation de béta 2 mimétiques en pré et post conditionnement n'a pas permis de mettre en évidence de différence de l'eau pulmonaire extra vasculaire à 240 minutes.

Le salbutamol en préconditionnement permet de s'affranchir de l'augmentation brutale de l'eau pulmonaire extra vasculaire lors du passage en mort encéphalique.

Les aérosols de béta 2 mimétiques permettent une baisse du pic d'eau pulmonaire extra vasculaire au moment du passage en ME, le deuxième aérosol réalisé avant les 120 minutes n'entraîne pas d'effet sur cette EPEV. Dans le groupe contrôle, on note une décroissance spontanée de cette EPEV durant la durée de la réanimation. Cette baisse spontanée peut être expliquée par l'absence de pathologie pulmonaire avec une clairance de l'eau pulmonaire qui doit rester efficace. De manière physiologique, la clairance de l'eau pulmonaire est supérieure chez le porc par rapport à l'homme (23).

Une limite de cette étude pourrait être l'utilisation d'aérosols de type nébulisateurs pneumatiques. Les aérosols pneumatiques posent le problème d'un rendement faible avec seulement 10 à 15% de la dose administrée qui atteint les alvéoles (24). Le type d'aérosols conditionne la taille des particules produites. Pour atteindre les alvéoles, les particules doivent mesurer entre 1 et 5  $\mu\text{m}$ . Il existe à ce jour 3 types d'aérosols : les aérosols pneumatiques, les aérosols ultrasoniques et les aérosols vibratiles. Les aérosols vibratiles ont un bien meilleur rendement avec près de 50% de la dose administrée qui atteint les alvéoles sous forme de particules de moins de 5  $\mu\text{m}$  contre 21% pour les aérosols pneumatiques et 28,8% pour les aérosols ultrasoniques. (25)

Ce faible rendement prendrait toute son importance s'il s'agissait de l'administration d'un antibiotique avec un objectif de concentration mais la

problématique avec l'utilisation de béta 2 mimétiques est différente. En effet, l'administration de seulement 2,5mg de salbutamol par nébulisateur pneumatique ou aérosols doseurs pressurisés permet d'atteindre des concentrations pulmonaires de salbutamol à  $10^{-6}$  chez des patients atteints d'œdème pulmonaire lésionnel, à ces concentrations, il existe un effet plateau (26). La deuxième dose réalisée à 120 minutes est même supérieure aux protocoles utilisés dans les études visant à évaluer l'efficacité des aérosols de béta 2 mimétiques dans la réduction de l'eau pulmonaire extra vasculaire où la dose de 5 mg toutes les 4H est classiquement utilisée (18, 27).

La méthode de référence de l'évaluation de l'œdème pulmonaire est la gravimétrie qui consiste à la mesure du ratio entre le poids du poumon sec sur poumon humide. L'étude de Ware ne retrouve pas de différence de ce ratio chez des patients traités par albutérol après passage en mort encéphalique versus le groupe contrôle (27). Le protocole de l'étude ne comprenait pas la mesure de ce paramètre.

Les résultats de cette étude sont similaires aux données de Ware publiées en 2014 (27). Ils n'avaient pas mis en évidence d'amélioration du rapport de la pression partielle en oxygène sur la fraction inspirée en O<sub>2</sub> après l'administration d'aérosols de salbutamol après le passage en mort encéphalique ( $369 \pm 135\text{mmHg}$  vs  $367 \pm 367 \pm 138\text{mmHg}$  ;  $p=0,98$ ). Il n'avait pas été mis en évidence d'amélioration de la compliance pulmonaire. Il existait une amélioration spontanée du rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> entre le début et la fin de l'étude. Ils retrouvaient également une majoration de la fréquence cardiaque significative, sans majoration des arythmies. La même équipe avait retrouvé une augmentation de la clairance de l'eau pulmonaire sur des poumons ex vivo qui étaient impropres à la greffe (28).

L'effet tachycardisant de l'utilisation des béta 2 mimétiques n'est pas anodin. Le passage en mort encéphalique induit une dysfonction myocardique chez près de 18% des sujets en mort encéphalique. Un modèle murin a montré que l'utilisation de béta bloquants de courte durée d'action avant le passage en mort encéphalique empêchait la survenue de modification morphologique à type d'hypertrophie septale et de dilatation du ventricule gauche survenant au décours du passage en mort encéphalique. Ces modifications macroscopiques étaient associées à un œdème

interstitiel du myocarde (29). La tachycardie persistante dans le groupe bêta 2 mimétiques signe un passage systémique qui pourrait aller à l'encontre d'une protection myocardique.

Une voie de recherche consisterait à limiter l'activation de l'immunité innée et le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) avec activation de l'endothélium vasculaire, de la cascade du complément et des facteurs de coagulation lors du passage en mort encéphalique. Les propriétés anti inflammatoires des bêta 2 mimétiques pourraient être intéressantes mais les études sur ce sujet restent contradictoires. L'utilisation de bêta agonistes intra veineux dans un modèle murin d'ALI a montré une réduction significative du taux IL6, IL10 et de polynucléaires neutrophiles dans le liquide broncho alvéolaire (LBA) suggérant une diminution de l'inflammation cytokinique et de l'infiltration par les polynucléaires neutrophiles (16). Cet effet n'a pas été retrouvé dans une étude ancillaire de BALTI 1. L'utilisation de bêta 2 mimétiques par voie intra veineuse à  $15 \mu\text{g/kg/h}$  n'a pas permis de mettre en évidence de différence sur le taux de polynucléaires neutrophiles ni sur leur activité dans le liquide broncho alvéolaire (LBA) à J4 (30). In vitro, des macrophages exposés aux bêta 2 mimétiques ont augmenté leur production de cytokines pro inflammatoire tels que IL1 $\beta$  et IL6 (31). Il a été montré un lien entre le taux IL8 dans le LBA des donneurs et la dysfonction primaire de greffon (32).

Une voie de développement est l'utilisation de la circulation pulmonaire extra corporelle et des machines de reconditionnement pulmonaires. Son utilisation chez des poumons de donneurs à critères élargis (n=9) avec un rapport P/F initial <300mmHg contre des donneurs optimaux (n=46) n'a pas mis en évidence d'augmentation de dysfonction primaire du greffon, d'augmentation du taux de pneumopathies ni de différence sur la mortalité à 1 an (p=0,372) (33). L'utilisation d'un reconditionnement pulmonaire semble ne pas engendrer d'augmentation de la morbi mortalité pour les receveurs et pourrait donc élargir le pool de donneurs pulmonaires. L'adjonction de salbutamol au sein du liquide de reperfusion permet une amélioration de la compliance pulmonaire, une baisse des pressions artérielles pulmonaires moyennes sans différence sur le rapport P/F (34).

L'utilisation de protocole standardisé de ventilation et de prise en charge des patients en état de mort encéphalique permet à lui seul d'augmenter le pool de donneurs (35). La prise en charge ventilatoire consiste à l'utilisation de volume courant entre 6 et 8ml/kg, une pression expiratoire positive entre 8 et 10 cm d'H<sub>2</sub>O, des manœuvres de recrutements itératives et une bronchoscopie après la mort encéphalique. L'équipe de Minandres a montré un pourcentage de prélèvements pulmonaires de 27,3% après l'utilisation du protocole contre 13% avant l'instauration de celui-ci (36).

## **V. Conclusion**

Les béta 2 mimétiques sont efficaces en pré conditionnement pour limiter l'œdème pulmonaire neurogénique au moment du passage en mort encéphalique. A l'heure actuelle, la prise en charge des patients en mort encéphalique repose sur une stratégie globale d'optimisation ventilatoire et hémodynamique. L'avenir est aussi aux prélèvements d'organes chez des donneurs Maastricht III.

## VI. Bibliographie

1. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML, Jr., Walker GR, Jr. Lung homotransplantation in Man. *Jama*. 1963;186:1065-74.
2. Frost AE. Donor criteria and evaluation. *Clinics in chest medicine*. 1997;18(2):231-7.
3. Chaney J, Suzuki Y, Cantu E, 3rd, van Berkel V. Lung donor selection criteria. *Journal of thoracic disease*. 2014;6(8):1032-8.
4. Botha P, Trivedi D, Weir CJ, Searl CP, Corris PA, Dark JH, et al. Extended donor criteria in lung transplantation: impact on organ allocation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2006;131(5):1154-60.
5. Straznicka M, Follette DM, Eisner MD, Roberts PF, Menza RL, Babcock WD. Aggressive management of lung donors classified as unacceptable: excellent recipient survival one year after transplantation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2002;124(2):250-8.
6. Castleberry AW, Worni M, Osho AA, Snyder LD, Palmer SM, Pietrobon R, et al. Use of lung allografts from brain-dead donors after cardiopulmonary arrest and resuscitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;188(4):466-73.
7. Sung RS, Galloway J, Tuttle-Newhall JE, Mone T, Laeng R, Freise CE, et al. Organ donation and utilization in the United States, 1997-2006. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(4 Pt 2):922-34.
8. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Critical care medicine*. 2015;43(8):1710-5.
9. Mrozek S, Constantin JM, Geeraerts T. Brain-lung crosstalk: Implications for neurocritical care patients. *World journal of critical care medicine*. 2015;4(3):163-78.
10. Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Critical care (London, England)*. 2012;16(2):212.
11. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*. 2003;75(12):1928-33.
12. Frank JA, Wang Y, Osorio O, Matthay MA. Beta-adrenergic agonist therapy accelerates the resolution of hydrostatic pulmonary edema in sheep and rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000;89(4):1255-65.
13. Bassford CR, Thickett DR, Perkins GD. The rise and fall of beta-agonists in the treatment of ARDS. *Critical care (London, England)*. 2012;16(2):208.
14. Roch A, Allardet-Servent J. Physiopathologie de l'œdème pulmonaire. *Réanimation*. 2007;16(1):102-10.
15. Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax*. 2008;63(3):215-20.
16. Dhingra VK, Uusaro A, Holmes CL, Walley KR. Attenuation of lung inflammation by adrenergic agonists in murine acute lung injury. *Anesthesiology*. 2001;95(4):947-53.
17. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(3):281-7.
18. Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for

treatment of acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):561-8.

19. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9812):229-35.

20. Singh B, Tiwari AK, Singh K, Singh SK, Ahmed A, Erwin PJ, et al. beta2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory care*. 2014;59(2):288-96.

21. Thibault KL, Margulies SS. Age-dependent material properties of the porcine cerebrum: effect on pediatric inertial head injury criteria. *Journal of biomechanics*. 1998;31(12):1119-26.

22. Purins K, Sedigh A, Molnar C, Jansson L, Korngren O, Lorant T, et al. Standardized experimental brain death model for studies of intracranial dynamics, organ preservation, and organ transplantation in the pig. *Critical care medicine*. 2011;39(3):512-7.

23. Norlin A, Finley N, Abedinpour P, Folkesson HG. Alveolar liquid clearance in the anesthetized ventilated guinea pig. *The American journal of physiology*. 1998;274(2 Pt 1):L235-43.

24. Duarte AG, Fink JB, Dhand R. Inhalation therapy during mechanical ventilation. *Respiratory care clinics of North America*. 2001;7(2):233-60, vi.

25. Sidler-Moix AL, Di Paolo ER, Dolci U, Berger-Gryllaki M, Cotting J, Pannatier A. Physicochemical aspects and efficiency of albuterol nebulization: comparison of three aerosol types in an in vitro pediatric model. *Respiratory care*. 2015;60(1):38-46.

26. Atabai K, Ware LB, Snider ME, Koch P, Daniel B, Nuckton TJ, et al. Aerosolized beta(2)-adrenergic agonists achieve therapeutic levels in the pulmonary edema fluid of ventilated patients with acute respiratory failure. *Intensive care medicine*. 2002;28(6):705-11.

27. Ware LB, Landeck M, Koyama T, Zhao Z, Singer J, Kern R, et al. A randomized trial of the effects of nebulized albuterol on pulmonary edema in brain-dead organ donors. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2014;14(3):621-8.

28. Ware LB, Fang X, Wang Y, Sakuma T, Hall TS, Matthay MA. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002;93(5):1869-74.

29. Ferrera R, Hadour G, Tamion F, Henry JP, Mulder P, Richard V, et al. Brain death provokes very acute alteration in myocardial morphology detected by echocardiography: preventive effect of beta-blockers. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011;24(3):300-6.

30. Perkins GD, Nathani N, McAuley DF, Gao F, Thickett DR. In vitro and in vivo effects of salbutamol on neutrophil function in acute lung injury. *Thorax*. 2007;62(1):36-42.

31. Tan KS, Nackley AG, Satterfield K, Maixner W, Diatchenko L, Flood PM. Beta2 adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytokine production in macrophages via PKA- and NF-kappaB-independent mechanisms. *Cellular signalling*. 2007;19(2):251-60.

32. Fisher AJ, Donnelly SC, Hirani N, Haslett C, Strieter RM, Dark JH, et al. Elevated levels of interleukin-8 in donor lungs is associated with early graft failure

after lung transplantation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(1):259-65.

33. Fildes JE, Archer LD, Blaikley J, Ball AL, Stone JP, Sjoberg T, et al. Clinical Outcome of Patients Transplanted with Marginal Donor Lungs via Ex Vivo Lung Perfusion Compared to Standard Lung Transplantation. Transplantation. 2015;99(5):1078-83.

34. Valenza F, Rosso L, Coppola S, Froio S, Colombo J, Dossi R, et al. beta-adrenergic agonist infusion during extracorporeal lung perfusion: effects on glucose concentration in the perfusion fluid and on lung function. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2012;31(5):524-30.

35. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, Arguis MJ, Berardino M, Grasso S, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. Jama. 2010;304(23):2620-7.

36. Minambres E, Coll E, Duerto J, Suberviola B, Mons R, Cifrian JM, et al. Effect of an intensive lung donor-management protocol on lung transplantation outcomes. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2014;33(2):178-84.

## VII. Résumé

### Introduction

La transplantation pulmonaire se situe seulement au 4<sup>e</sup> rang des organes greffés notamment à cause de la survenue d'un œdème pulmonaire neurogénique (OPN) secondaire au réflexe de Cushing précédant la mort encéphalique (ME). Les béta 2 mimétiques ( $\beta$  2M) inhalés augmente la clairance de l'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV). L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du pré- et post-conditionnement pulmonaire par l'administration de  $\beta$  2M dans un modèle porcin de ME.

### Matériel et méthodes

La ME de douze porcs (Large White, 35–52 kg) est provoquée par l'inflation d'un ballonnet intracrânien sous anesthésie générale. Chez 6 porcs (groupe  $\beta$  2M), 5 mg de salbutamol a été administré en aérosol avant et 120 min après l'induction de la ME. Chaque animal a été monitoré par un système PICCO<sup>®</sup>. Le débit cardiaque (DC) et la fréquence cardiaque (FC), le volume télédiastolique indexé (VTDI), l'EPEV, la pression artérielle moyenne (PAM), la fraction d'éjection globale (FEG) et le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (P/F) ont été relevés à T0, au moment du passage en ME (ME), à 60, 120, 180 et 240 min après passage en ME. Les résultats sont exprimés en médiane  $\pm$  interquartiles 1 et 3.

### Résultats

Dans le groupe  $\beta$  2M, l'EPEV n'augmente pas significativement par rapport à T0 contrairement au groupe témoin lors du passage en ME. L'EPEV est significativement plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe  $\beta$  2M au moment du passage en ME. Il n'y a pas de différence significative de l'EPEV entre les 2 groupes à 240 min post-ME. La fréquence cardiaque augmente significativement dans le groupe contrôle au moment du passage en ME (groupe témoin : 120 batt/min [113-143] vs 280 batt/min [280-286] p=0,002) mais reste significativement plus élevé dans le groupe  $\beta$  2M. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les calculs de P/F, le VTDI, la FEG, le DC et la PAM.

### Discussion

L'utilisation d'aérosol  $\beta$  2M semble avoir un effet sur la clairance de l'EPEV quand ils sont administrés avant le passage en ME. Il n'y a aucun effet après le passage en ME avec un volume d'EPEV identique au moment du prélèvement. L'utilisation de  $\beta$  2M en aérosol induit une tachycardie importante potentiellement délétère.

**Mots clés :** Mort encéphalique – Œdème pulmonaire neurogénique - Transplantation pulmonaire – Béta 2 mimétiques



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

