



HAL
open science

Impact du délai d'administration et de la dose de desmopressine chez les donneurs en mort encéphalique : une étude avant après

Laura Molina

► **To cite this version:**

Laura Molina. Impact du délai d'administration et de la dose de desmopressine chez les donneurs en mort encéphalique : une étude avant après. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03411232

HAL Id: dumas-03411232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03411232>

Submitted on 2 Nov 2021

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

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



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Impact du délai d'administration et de la dose de desmopressine
chez les donneurs en mort encéphalique : une étude avant après**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 12 Octobre 2021

Par Madame Laura MOLINA

Née le 6 mars 1992 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE RÉANIMATION NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques

Président

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc

Assesseur

Monsieur le Docteur MONTINI Florent

Directeur

Monsieur le Docteur VAISSE Camille

Assesseur



**Faculté des sciences
médicales et paramédicales**
Aix-Marseille Université

**Impact du délai d'administration et de la dose de desmopressine
chez les donneurs en mort encéphalique : une étude avant après**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES
DE MARSEILLE**

Le 12 Octobre 2021

Par Madame Laura MOLINA

Née le 6 mars 1992 à Avignon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'ANESTHÉSIE RÉANIMATION NR

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ALBANÈSE Jacques

Président

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc

Assesseur

Monsieur le Docteur MONTINI Florent

Directeur

Monsieur le Docteur VAISSE Camille

Assesseur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
Assesseurs :		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
1988	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
1989	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
 CALVET-MONTREDON Céline
 FORTE Jenny
 JANCZEWSKI Aurélie
 NUSSLI Nicolas
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
 THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
 SEBAG Frédéric (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
 BIRNBAUM David (MCU-PH)
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
 GUERIN Carole (MCU PH)
 MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*
 DARIEL Anne (MCU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 NGYUEN Karine (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETTELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401**PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

Impact du délai d'administration
et de la dose de desmopressine
chez les donneurs en mort encéphalique :
une étude avant après

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Jacques Albanèse,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de me faire l'honneur d'être là pour ma thèse. C'est avec un profond respect que je vous exprime mes remerciements pour votre patience, votre bienveillance et votre accompagnement dans votre service. Je garde un excellent souvenir de mon stage au sein de votre service, avec une équipe dynamique.

A Monsieur le Professeur Marc Gainnier,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis passée dans votre service en tant qu'externe, ce qui a confirmé mon goût pour la réanimation. Puis récemment j'ai eu le plaisir de réaliser quelques gardes dans votre service. L'accueil y est toujours bienveillant, avec une équipe médicale et paramédicale de grande qualité. Merci de votre présence.

A Monsieur le Docteur Florent Montini,

Merci de m'avoir accordé ta confiance en me confiant ce travail. Merci pour ta patience avec moi, de ton enthousiasme et ta motivation. Merci de ton aide précieuse.

Depuis le deuxième semestre, c'est toujours un plaisir de travailler à Avignon, et d'apprendre à tes côtés. On aurait pu réaliser une belle thèse sur l'acardie en réanimation, mais j'ai heureusement progressé. C'est une chance d'avoir pu apprendre, dans une équipe qui m'a fait confiance, le tout avec la bonne humeur.

Je te souhaite un bon courage pour les nouvelles aventures.

A Monsieur le Docteur Camille Vaisse,

Merci d'avoir accepté d'être présent et de juger ce travail. Tu m'as connu au premier jour de ma vie d'interne, merci de ta patience avec moi de m'avoir supporté en chirurgie digestive alors que je découvrais l'anesthésie. J'ai toujours apprécié travailler avec toi, tu sais accorder ta confiance et nous permettre d'apprendre et de progresser en se sentant soutenue. Tiff' te remercie également, pour les blagues, et les soirées de gardes !

A ma famille,

A ma mère et Laurent,

Merci merci merci pour tout. Merci pour ta force, ta bonne humeur, tes fous rires.

Merci de me soutenir, de me lancer être Tanguy encore un peu.

Tu es généreuse, toujours à fond pour nous faire plaisir, toujours prête à recevoir. Merci d'être une merveilleuse maman pour Lola et moi.

Lol, tant d'expérience avec toi, de la conduite accompagnée à Marrakech au ski.

Merci de ta générosité, de tous les restaurants, de toutes des bouteilles de rouge, de blanc de rosé et aussi de rhum... Merci de croire en moi, de persister à me prêter ta voiture malgré les désastres que j'ai pu faire...

A mon Père et Sylvie,

Pour l'enfance de rêve que j'ai eu, merci de croire en moi comme personne. Tu me montres tous les jours ce qu'est le courage, je suis fière de toi.

Sylvie, merci de ta générosité avec moi, de toujours vouloir le meilleur pour nous. J'ai hâte de venir profiter plus souvent avec vous sous le soleil corse.

A mes grands-mères,

Merci de m'avoir soutenue pendant ces longues années, de me faire penser que je suis le meilleur des docteurs.

A Agnès,

Merci de ton soutien, de tes petits messages, de me motiver, de me transmettre ton courage !

A Lola et Luna,

Merci de me garder à la page.

A mes amies

Aux amies d'enfance,

30 ans d'amitié bientôt, les années passent mais entre nous, c'est toujours pareil. Merci d'être là, depuis le début et ce n'est pas près de s'arrêter. Lélé ma sœur de toujours, Mathou notre maman depuis le début merci de nous réunir, Nono toujours à fond, tant de souvenirs avec toi, Zouzou ma véto préférée, ta douceur et Floflo pour notre enfance habillée en legging à fleurs, je comprends mieux tes ongles violets.

Aux amis,

Alice,

Tu sais à quel point tu comptes pour moi. Il y a déjà tant de souvenirs avec toi, j'ai hâte d'en créer des nouveaux. Faire toutes ces années avec toi, c'était parfait, une véritable amie. Je suis tellement fière de toi !

Jeannou,

Merci de t'occuper de nous, depuis tout ce temps. Tu me manques, je suis toujours heureuse de te retrouver.

Léa,

Genious, merci d'exister, de nous faire tant rire, de m'avoir soutenue quand c'était difficile, tu es toujours là pour tous les moments de la vie. J'ai hâte de venir vivre en autonomie dans le Larzac avec toi.

Valentine,

Tu sais écouter, toujours de bons conseils, merci pour tout.

Flo,

Tyé un peu la famille, un grand frère. Hâte d'être à ta thèse.

Jéjé,

Tu manques à Marseille, et à moi aussi. Merci pour ta motivation.

Aux amis de médecine

Avec vous la vie est tellement plus drôle, plus belle, plus douce. J'ai trouvé des amies, une famille.

Eva et Zoph, 2 années merveilleuses avec vous, merci de votre bonne humeur tous les jours, des bêtises, du soutien et les bons petits plats aussi ! Shoshi, ma sœur, mon roc, merci d'être là, souffrir avec toi c'est mieux ! Manon, ma moitié de la team mumol, el dragon officiellement, mais en vrai tu es une amie fidèle. Marie toujours à faire 12 000 choses, tu m'impressionnes. Soso à nos futures aventures dans le monde de la Savoie !

Chloé,

L'équipe tic&tac, ça fonctionne toujours autant ! Plein de gin'to nous attendent !

Margaux,

Merci d'être une amie fidèle, toujours là pour tous les bons et mauvais moments. J'aime t'avoir dans ma vie, nos discussions pendant des heures, de pouvoir tout dire.

Alex,

Merci d'être là, tu sais tout, avec toi la vie est simple. J'espère qu'on restera toujours aussi fun.

Tom, Howard, Lucas vous êtes le S du J de la veine.

A la team d'Avignon,

Quentin, Mario, Fanny, Laura, Lucille. Merci pour les 6 mois de Spritz et de blagues, merci pour le fun.

A Laura et Gaëlle,

Vous êtes des reines, Merci pour ce premier semestre en douceur.

A Ben,

Mon amour, merci pour tout ce que tu es. Merci pour ta patience, ta douceur, d'être aussi compréhensif avec ses études de dingue, d'être là quoi qu'il arrive. Sans toi, ça ne serait pas pareil. Merci de me faire découvrir tant de choses, de me faire partager un autre monde merveilleux. Tant de projets avec toi, l'avenir semble simple et évident. Tu as toute ma confiance.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	3
A. État des lieux du prélèvement et de la transplantation en France	3
B. La mort encéphalique.....	3
1. Définition.....	3
2. Diagnostic.....	4
3. Physiopathologie de la mort encéphalique.....	5
C. Conséquences physiopathologiques de la mort encéphalique.....	7
1. Conséquences hémodynamiques de la mort encéphalique.....	7
2. Conséquences de la mort encéphalique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	12
D. Le diabète insipide central dans la mort encéphalique	13
1. Physiologie de l'ADH.....	13
2. Conséquences de la carence en ADH	15
E. Prise en charge du donneur en mort encéphalique	20
1. Prise en charge de la défaillance hémodynamique	20
2. Prise en charge du diabète insipide central	21
III. Matériels et méthodes.....	27
1. Design de l'étude	27
2. Population	27
3. Éthique	28
4. Diagnostic de la mort encéphalique.....	29
5. Diagnostic du diabète insipide.....	29
6. Prise en charge initiale.....	29
7. Protocole d'utilisation de la desmopressine	30
8. Données collectées	30
9. Objectifs de l'étude.....	31
10. Analyses statistiques.....	31

IV. Résultats	32
1. Population	32
2. Durée hospitalisation et diagnostic de mort encéphalique, Durée avant l'apparition du diabète insipide	34
3. Critère de jugement principal : la prescription de desmopressine	35
4. Critères de jugements secondaires	36
5. Nombres de patients prélevés.....	43
6. Résultats chez les receveurs	44
V. Discussion	48
1. Biais/limites de l'étude	48
2. Population de l'étude	49
3. Modalités d'administration	50
4. Impact sur le métabolisme de l'eau (diurèse/natrémie donneur)	51
5. Impact sur le remplissage vasculaire.....	52
6. Impact hémodynamique.....	54
7. Impact nombre d'organes prélevés	55
8. Impact sur les fonctions rénales des donneurs.....	55
9. Impact sur les fonctions rénales des receveurs	56
VI. Conclusion	58
VII. Bibliographie	59

I. Introduction

A. État des lieux du prélèvement et de la transplantation en France

Le don d'organe est un enjeu de santé publique avec cependant une grande disparité entre les besoins et le nombre de greffons disponibles. En 2019, plus de 25 000 patients étaient en attente d'une transplantation d'organes contre 5 800 greffes réalisées. L'actuelle épidémie COVID 19 a encore accentué cette pénurie de greffons notamment rénaux en 2020. La principale source de greffon provient actuellement de donneurs en état de mort encéphalique. Chaque donneur potentiel doit donc bénéficier d'une réanimation optimale afin de préserver les organes et permettre le prélèvement et la greffe.

B. La mort encéphalique

1. Définition

La mort encéphalique (ME), est définie par une perte irréversible des fonctions encéphaliques, et en particulier celles du tronc cérébral. Le diagnostic de celle-ci fait l'objet dans notre pays d'une réglementation précise depuis décembre 1996. Le code de la santé publique (article R 1232-1 et suivants) précise les critères cliniques et les examens para cliniques.

Depuis sa description initiale en 1959, la mort encéphalique a permis les prélèvements d'organes et/ou de tissus chez le patient décédé à cœur battant. Les lois de bioéthique de 1994, révisées en 2004 ont posé les principes généraux du prélèvement (anonymat, gratuité, consentement) et élevé certaines modalités au rang de principes (diagnostic de la mort, sécurité sanitaire), pour permettre le prélèvement dans le respect de la personne.

L'incidence de la ME en France et dans d'autres pays est évaluée entre 7 à 13 % des décès en réanimation et en soins intensifs avec un nombre de donneurs potentiels annuellement compris entre 3 300 et 3 800.

2. Diagnostic

- Diagnostic clinique

Avant l'examen clinique proprement dit, il faut s'affranchir de facteurs confondants : instabilité hémodynamique, troubles métaboliques sévères, hypothermie, sédations résiduelles...

L'examen clinique est réalisé afin de s'assurer de l'absence de conscience, puis de l'abolition des réflexes du tronc cérébral (photo-moteur, cornéen, cilio-spinal, oculo-vestibulaire, oculo-céphalique, réflexe de toux, oculo-cardiaque) et enfin une épreuve d'hypercapnie est réalisée.

L'épreuve d'hypercapnie est un élément essentiel et obligatoire du diagnostic de mort encéphalique (décret 2005-949 du 2 août 2005). Elle permet d'étudier l'absence de ventilation spontanée chez le patient. Elle se déroule chez un patient stable, le respirateur est réglé pour atteindre la normo-capnie, avec une FiO₂ à 1 pendant 15 minutes minimum. Après le débranchement du respirateur et l'administration d'oxygène par une sonde endotrachéale entre 5 et 10 litres par minute, le médecin vérifie l'absence de tout mouvement de la cage thoracique sur une durée variant entre 5 et 10 minutes. La fin de l'épreuve est marquée par une hypercapnie mesurée par les gaz du sang. La réglementation française ne précise pas le niveau de capnie à atteindre (les recommandations varient entre 50 et 60 mmHg).

Après cette démarche clinique les examens complémentaires doivent être réalisés pour confirmer le caractère irréversible de la destruction encéphalique.

- Diagnostic paraclinique

Plusieurs modalités sont disponibles :

- Soit 2 électro-encéphalogrammes (EEG) nuls et aréactifs de 30 minutes chacun à 4 heures d'intervalle. L'EEG doit être interprété par un médecin.
- Soit une angiographie objectivant l'arrêt de la circulation cérébrale. Il peut s'agir : d'un

angioscanner (protocole précis), d'une artériographie classique (4 axes), d'une angiographie par voie veineuse, ou d'une angio-IRM (1). Le diagnostic doit être donné d'après un faisceau de signes radiologiques, par un radiologue sénior.

3. Physiopathologie de la mort encéphalique

Le crâne étant considéré comme inextensible, toute augmentation du volume des composants intra-crâniens ou l'ajout d'un élément pathologique entraînera une augmentation de pression. Ses composants sont constitués à 80% de parenchyme cérébral, 10% de liquide céphalo-rachidien (LCR) et 10% de sang.

En général, une pression du LCR supérieure à 25 mmHg chez l'adulte, signifie une augmentation de la pression intracrânienne (PIC).

Toute agression cérébrale peut être responsable d'un œdème cérébral.

Un œdème cérébral peut donc survenir dans un contexte d'encéphalopathie anoxique aiguë, d'infarctus cérébral majeur, d'une lésion hémorragique ou d'une lésion traumatique grave.

Afin de maintenir une pression intracrânienne dans les normes, les premières variations de volume se feront par des modifications de LCR et du volume sanguin.

Dès qu'il y a une augmentation de la pression intracrânienne, il existe un risque de compression directe du tronc cérébral ou à une réduction du débit sanguin cérébral.

Cliniquement, le débit sanguin cérébral est évalué par la mesure de la pression de perfusion cérébrale qui est calculé par la formule suivant, pression artérielle moyenne - pression intracrânienne.

La réponse physiologique à une diminution de la pression de perfusion cérébrale, consiste à augmenter la pression artérielle moyenne et à vasodilater les vaisseaux sanguins cérébraux.

Cela se traduit par une augmentation du volume sanguin cérébral qui augmente encore la

pression intracrânienne, altérant l'oxygénation tissulaire. Lorsque la pression intracrânienne est supérieure à la pression artérielle moyenne, le débit sanguin cérébral devient nul, entraînant une anoxie tissulaire.

Une oxygénation tissulaire inadéquate entraîne une cascade progressive d'œdèmes supplémentaires, une augmentation de la pression intracrânienne, une diminution supplémentaire de la perfusion cérébrale, une hernie éventuelle, ou un arrêt complet du flux sanguin et une nécrose aseptique du tissu cérébral.

Une triade classique de symptômes cliniques suivants, dépression respiratoire, d'hypertension et bradycardie est connue sous le nom de triade de Cushing et est très révélatrice d'une hypertension intracrânienne majeure.

L'évolution classique s'il n'y a pas de prise en charge médicale adéquat ou si la pathologie initiale est trop importante consiste à un état de mort encéphalique.

La mort encéphalique se définit comme la nécrose irréversible des cellules cérébrales secondaires à la baisse prolongée du débit sanguin cérébral, entraînant un arrêt circulatoire cérébral complet

Pour la majorité des patients traumatisés crâniens sévères, le décès survient dans des conditions d'arrêt circulatoire cérébral non réversible. En effet, l'ischémie et la nécrose des cellules cérébrales entraînent un œdème cytotoxique majeur et incontrôlable qui précipite une situation d'hypertension intracrânienne déjà majeure, dans l'arrêt circulatoire cérébral. Pour les comas d'origine post-anoxique ou cérébro-vasculaire, c'est l'étendue des lésions initiales qui détermine l'importance de l'œdème en termes de compression cérébrale.

C. Conséquences physiopathologiques de la mort encéphalique

1. Conséquences hémodynamiques de la mort encéphalique

- Les différentes phases

L'Hypertension intracrânienne (HTIC), l'évolution vers la mort encéphalique, et la mort cérébrale installée provoquent des altérations hémodynamiques assez stéréotypées.

Initialement une agression cérébrale importante est nécessaire, entraînant la présence d'un œdème cérébral.

La première réponse va consister en une activation du système sympathique, entraînant une hypertension artérielle afin de conserver une perfusion cérébrale.

Secondairement l'engagement cérébral compliquant l'hypertension intracrânienne va apparaître et entraîner le phénomène de Cushing. Il consiste en une poussée d'hypertension artérielle périphérique associé à une bradycardie. Cette ultime tentative d'assurer une perfusion cérébrale s'accompagne d'une augmentation des catécholamines circulantes, augmentant le débit cardiaque par accroissement de contractilité et de la fréquence cardiaque malgré une élévation des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires. On parle d'orage catécholaminergique.

L'évolution est marquée ensuite par une perte du tonus sympathique, conséquences de l'installation de l'ischémie cérébrale. Cette perte du tonus sympathique, appelée sympatholyse, entraîne une importante vasodilatation avec une chute de la pression artérielle ainsi que des résistances vasculaires. (2) Ceci en parallèle d'une perte de la sécrétion de certaines hormones comprenant l'ADH possédant des propriétés vasoconstrictrices.

Les variations hémodynamiques chez le donneur sont un défi pour le réanimateur, nécessitant un monitoring hémodynamique rapproché. Au cours de l'état de mort encéphalique, l'instabilité hémodynamique est retrouvée dans 81 % des cas (3).

- Les modifications du tonus vasculaire

Avant le passage en mort encéphalique, une sécrétion importante de catécholamines est produite afin de restaurer une pression de perfusion cérébrale. Cette augmentation des catécholamines est responsable au niveau cardio-vasculaire d'une augmentation du débit cardiaque, par augmentation de la contractilité cardiaque et de la fréquence cardiaque malgré une élévation des résistances vasculaires systémiques et pulmonaires.

Cette période est à haut risque de trouble du rythme cardiaque (y compris un arrêt cardio-respiratoire (ACR)), ainsi que d'œdème aigu du poumon.

Puis le tonus sympathique disparaît et s'en suit une hypotension avec une vasoplégie majeure. Cette vasoplégie est majorée par la perte de l'hormone anti-diurétique (ADH) qui possède également une activité vasoconstrictrice comme on va l'expliquer par la suite.

Cette alternance hypertension/vasoconstriction puis hypotension/vasoplégie est responsable, de lésions d'ischémie-reperfusion, qui peuvent être responsables d'un syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) important.

Ce SIRS touche tous les organes, et est responsable de leur dysfonctionnement primaire. Il est à l'origine d'une large activation de phénomènes impliquant l'endothélium vasculaire, la cascade du complément et les facteurs de coagulation auxquels s'ajoutent les composants de l'immunité innée et adaptative.

Cette réponse inflammatoire est la conséquence de la sécrétion de molécules qui vont activer l'endothélium vasculaire. Les lésions ischémiques cérébrales induisent la libération de protéines S-100, de MRP 8 et 14 (Myeloid-related proteins) et de cytokines pro-inflammatoires qui vont activer l'endothélium. L'activation endothéliale va être une des premières étapes du syndrome inflammatoire.

En effet cet état inflammatoire est retrouvé dans de nombreuses études animales. Si on prélève les organes on peut mettre en évidence l'expression génique et protéique de nombreuses molécules d'adhésion (E-sélectine, P-sélectine, MCP-1, ICAM-1, V-CAM-1). (4)(5)

L'endothélium est également capable de sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1b, IL6). Les conséquences de cette activation endothéliale sont marquées par une adhésion des leucocytes à sa paroi. Ces cellules de l'inflammation activées qui vont pénétrer dans les tissus auront probablement un rôle dans la reprise de fonction du greffon, et dans un éventuel rejet.

Cet état pro-inflammatoire, avec la sécrétion de nombreuses molécules, sera responsable en parallèle de la perte progressive du tonus sympathique, d'une vasoplégie.

Quand on étudie le profil hémodynamique du donneur en état de mort encéphalique on retrouve donc cette vasoplégie, une hypovolémie relative par fuite capillaire, et lors de l'apparition du diabète insipide d'une hypovolémie vraie par une perte de fluide importante, si elle n'est pas corrigée.

- Conséquences cardiaques

La dysfonction myocardique s'installe dans 20% des cas chez les patients en état de mort encéphalique. L'analyse histologique du tissu myocardique provenant de patients en mort encéphalique met en évidence des lésions ischémiques focales, une altération du métabolisme mitochondrial, une modification de l'expression des gènes cardiomyocytaires, et une altération des fonctions systoliques et diastoliques affectant les 2 ventricules.

Ces anomalies ont pour conséquence une hyperexcitabilité du tissu myocardique à l'origine d'extrasystoles ventriculaires multifocales, de trouble de la repolarisation de nature ischémique et à l'extrême de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques sont avancées pour expliquer cette dysfonction cardiaque : retentissement myocardique de l'orage végétatif, perturbations du métabolisme phosphocalcique et effondrement de la tri-iodothyronine plasmatique (syndrome de basse T3).

- L'orage végétatif lors du réflexe de Cushing entraîne une libération majeure de catécholamines qui entraînent des lésions ischémiques des régions sous-endocardiques par vasospasme et une dysfonction endothéliale coronarienne. L'hypothèse d'une participation ischémique à la dysfonction myocardique secondaire au passage en mort encéphalique est étayée par une étude qui a observé la survenue d'une dysfonction myocardique chez le sujet en mort encéphalique associée à l'augmentation des taux sériques de Troponine T. Certains mécanismes physiopathologiques responsables de cette ischémie ont été précisés sur un modèle porcin de mort encéphalique, mettant en évidence une libération exocytotique importante de noradrénaline et de neuropeptide Y par les terminaisons sympathiques intramyocardiques proportionnellement plus importante que celle observée dans le sérum (12).

Il existe par ailleurs une toxicité myocytaire directe comme l'ont montré les lésions histologiques observées chez les sujets en mort encéphalique, très proches de celles observées lors des cardiopathies adrénergiques (13).

Cette hypothèse est confortée par la possibilité de prévention de ces lésions myocardiques par un pré conditionnement des donneurs par sympathectomie cardiaque (14) ou traitement préventif par inhibiteurs calciques ou bêta bloquants (15).

Dans une étude chez l'homme en mort encéphalique, il a été montré une disparition de la down-régulation des récepteurs adrénergiques myocardiques au profit d'un découplage des récepteurs beta 1 et beta 2 avec l'adénylate cyclase confortant ainsi l'hypothèse de la genèse de lésions myocardiques induites par les catécholamines (16).

- Le passage en mort encéphalique entraîne la survenue de troubles hydro-électrolytiques notamment des troubles du métabolisme phosphocalcique. L'incidence de l'hypocalcémie est de 91%, mais la baisse du calcium ionisé plasmatique n'est présente que dans 35% des cas. Elle serait la conséquence de l'hémodilution. La baisse du calcium ionisé plasmatique impacte probablement plus le tonus vasculaire avec une majoration de la vasoplégie sans conséquence notable sur la fonction myocardique. Il n'a pas été mis en évidence une corrélation entre les niveaux de calcium ionisé et la fraction de raccourcissement de surface ventriculaire chez les sujets en ME (17). L'hypophosphorémie est retrouvée chez un tiers des patients, mais elle ne semble pas avoir de conséquences sur le système cardiovasculaire. Comme pour la calcémie il n'y a pas de corrélation entre la fonction systolique du ventricule gauche et la phosphorémie. Il s'agit probablement d'hypophosphorémie de transfert et non pas d'un déficit vrai en phosphore.
- Les modifications hormonales secondaires à la mort encéphalique et notamment le syndrome de basse T3 pourraient expliquer la dysfonction myocardique de la mort encéphalique (18). La substitution en tri-iodothyronine dans des expérimentations précliniques et cliniques a montré des résultats divergents et les études humaines bien menées n'ont pas retrouvé de bénéfice à la substitution par tri-iodothyronine. La participation d'un syndrome de basse T3 dans la dysfonction myocardique et vasculaire semble donc minime.

Au total, les données expérimentales disponibles à ce jour permettent d'incriminer principalement l'orage catécholaminergique pour expliquer les conséquences cardiovasculaires du passage en mort encéphalique, l'impact des autres phénomènes physiopathologiques avancés étant probablement mineur (6).

2. Conséquences de la mort encéphalique sur l'axe hypothalamo-hypophysaire

Une des conséquences de ces lésions ischémiques cérébrales va se porter sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

En effet, 90% des patients en état de mort encéphalique présentent une destruction de l'hypophyse postérieure, provoquant une carence complète des hormones synthétisées, puis conservées dans celle-ci. Cela comprend une perte de la production de la vasopressine.

La vasopressine, aussi appelée hormone antidiurétique (ADH), est un peptide de neuf acides aminés synthétisé par les cellules magnocellulaires dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les cellules hypothalamiques synthétisent deux hormones de structure semblable, la vasopressine et l'ocytocine qui sont acheminées par transport axonal vers l'hypophyse postérieure puis libérées dans la circulation sanguine. Toutes ces hormones et leurs analogues synthétiques ont une liaison disulfure entre les positions 1 et 6 ; cette structure est essentielle pour leur action.

Les conséquences de cette carence en vasopressine sont, une perte de l'effet vasopresseur (récepteur vasculaire V1), un diabète insipide central par perte de l'effet antidiurétique (récepteurs V2 du tube collecteur rénal), et une baisse de la stimulation et régulation des sécrétions hormonales de l'antéhypophyse (récepteurs V3).

Alors que l'ADH est difficilement dosable, il est possible de doser la copeptine, petite glycoprotéine comprise dans la pro-hormone.

La partie antérieure de l'hypophyse est souvent moins impactée par l'ischémie, en raison des particularités de sa vascularisation. Certains vaisseaux provenant des branches de la carotide externe elle échappe aux conséquences de l'hypertension intracrânienne. Les désordres hormonaux ne sont donc pas constants.

Les autres anomalies hormonales fréquentes en dehors du diabète insipide sont, l'insuffisance thyroïdienne (la baisse de la tri-iodothyronine (60 à 90% des patients en ME)) et l'insuffisance corticotrope.

Il existe également, lors du passage en mort encéphalique une carence insulinique, qui associée à une glycogénolyse liée à la décharge catécholaminergique, induit des hyperglycémies. (7)

D. Le diabète insipide central dans la mort encéphalique

1. Physiologie de l'ADH

- Effets de l'ADH au niveau rénal

Le principal effet secondaire, de la perte de l'axe hypothalamo-hypophysaire, est une carence profonde en ADH.

L'ADH joue un rôle majeur dans l'homéostasie de l'eau. Elle se fixe au niveau du tubule distal et des tubules collecteurs sur son récepteur V2 (récepteur couplé aux protéines G) ce qui induit au travers d'une augmentation de l'adénosine 3'5'monophosphate cyclique (APMc), l'expression des aquaporines essentiellement de type 2 (transporteur de l'eau) permettant la réabsorption de l'eau.

L'ADH augmente le taux de réabsorption du chlorure de sodium au niveau de l'anse de Henlé. La forte concentration résultante au niveau de l'interstitiel permet ensuite un flux d'eau sur un gradient osmotique. (Augmentation du sodium sensible au bumétanide-cotransporteur de chlorure de potassium).

Elle augmente également la réabsorption du sel au niveau du tube contournée distal, par la régulation du co-transporteur apical de chlorure de sodium sensible aux thiazidiques, ce qui dilue les urines primitives, entraînant une réabsorption d'eau, dans les tubes collecteur par flux osmotique (8).

Dans le canal collecteur médullaire interne, la vasopressine augmente rapidement et de manière réversible la perméabilité à l'urée trans-épithéliale, permettant à l'urée de sortir et d'être piégée dans le système d'échange à contre-courant. L'Accumulation d'urée dans l'interstitiel médullaire par ce mécanisme contribue à la haute osmolalité dans la médullaire interne. (9)

- ADH et régulation de l'osmolarité sanguine

Son expression est augmentée en cas d'hypovolémie, d'hypernatrémie, ou d'hyperosmolalité, c'est à dire supérieurs à 295 mOsm/kg d'eau.

Les changements d'osmolarité sont détectés par l'hypothalamus au travers d'osmorécepteurs.

- ADH et régulation de la Pression artérielle

L'hypovolémie est détectée par les barorécepteurs situés dans l'oreillette gauche, la carotide, l'arc aortique. Les informations sont transmises au nerf vague qui stimule directement la libération de l'ADH.

Son action dans la vasoconstriction passe essentiellement par le récepteur de type 1, qui a une distribution plus ubiquitaire par rapport au récepteur de type 2, y compris au niveau rénal.

Le mécanisme de la vasoconstriction passe par la régulation du calcium intracellulaire.

Après fixation sur son récepteur, une cascade enzymatique se produit entraînant la formation par la phospholipase C de diacylglycérol qui au travers de la protéine kinase C va permettre

l'entrée de calcium extracellulaire par les récepteurs calcium voltage-dépendants. Ces mécanismes permettent d'augmenter le volume sanguin efficace ainsi que la pression artérielle pour maintenir une bonne pression de perfusion tissulaire.

2. Conséquences de la carence en ADH

- Définition du diabète insipide central

La perte de la production de l'ADH entraîne ce que l'on appelle le diabète insipide central. Classiquement le diabète insipide se décrit cliniquement par une polydipsie, polyurie, nycturie puis secondairement vont apparaître les signes neurologiques liés à l'hypernatrémie. Cependant dans notre contexte, nous ne pouvons étudier que la diurèse. Le diabète insipide central est diagnostiqué lorsqu'il existe des signes d'hyperosmolalité plasmatique (supérieure à 300 mosm/l), d'hypo-osmolalité urinaire (moins de 300 mosm), dans un contexte de polyurie, c'est à dire un volume urinaire supérieur à 3-5 ml/kg/h pendant plus 2 heures. (10). On retrouve alors une hypernatrémie au bilan biochimique. En dehors du contexte de la mort encéphalique, il peut être intéressant de doser la copeptine (partie de la pro-hormone, arginine-vasopressine), qui serait effondré.

- Conséquences Hémodynamique du diabète insipide chez les donneurs en mort encéphalique

Les effets secondaires du diabète insipide peuvent être néfastes chez le donneur d'organe et doivent être évités afin d'optimiser les futurs greffons. On peut mentionner dans un premier temps la majoration de la défaillance hémodynamique. En effet, chez un patient en état de mort encéphalique, on retrouve un profil inflammatoire et hémodynamique assez stéréotypé comme nous l'avons déjà détaillé plus tôt. La survenue d'un diabète insipide central peut majorer cette

hypovolémie relative par une hypovolémie vraie liée à la polyurie. Les pertes ioniques (calcium, magnésium, potassium) liées à cette polyurie peuvent potentiellement entraîner des troubles du rythme et des dysfonctions myocardiques.

- Conséquences métaboliques du diabète insipide

Chez le donneur en mort encéphalique, la polyurie hypotonique majeure entraîne une hypernatrémie parfois sévère, supérieure à 160 mmol/l si elle n'est pas prise en charge de façon adaptée.

L'hypernatrémie chez le donneur entraîne des dysfonctions de greffons, mesurables chez les receveurs. (11)(12).

Dans la transplantation hépatique, l'hypernatrémie du donneur à plus de 155mmol/l est l'un des facteurs de risque les plus forts de perte du foie transplanté.(13) L'une des théories expliquant l'impact négatif de l'hypernatrémie sur le foie transplanté suggère que des changements rapides de pression osmotique entre les espaces intracellulaires et extracellulaires des hépatocytes, entraînent des lyses cellulaires avec pour conséquences une perte des greffons.

En ce qui concerne le transplant cardiaque, on retrouve des études contradictoires. Cependant une grande étude de cohorte entre 1997 à 2005 (Eurotransplant, n = 4641 patients), a réalisé une analyse multivariée pour étudier les facteurs prédictifs cliniques possibles de la survie à un an après la transplantation cardiaque. Les receveurs recevant un cœur de donneur avec un taux de sodium sérique inférieur à 130 mmol/l ou supérieur à 170 mmol/l présentaient un risque 1,25 fois plus élevé de mortalité post-transplantation à 1 an que les patients avec des taux de sodium normaux chez le donneur (p = 0,007).(12)

Concernant la transplantation rénale, les données de la littérature sont plus contradictoires.

La Delayed Graft Function (DGF) se définit par une dysfonction précoce du greffon rénal, ayant pour conséquence chez le receveur une nécessité de poursuivre les thérapies de soutien par dialyse dans la première semaine post-greffe et se manifeste cliniquement, par une oligurie.

Ses principaux diagnostics différentiels sont : une oligurie sur hypovolémie, une complication vasculaire ou urologique aiguë, un rejet précoce.

L'incidence de la DGF est plus élevée pour des reins provenant de donneurs décédés que de donneurs vivants. L'utilisation de reins dits « à critères élargis » est également un facteur de risque de DGF. Les donneurs à critères élargis, concernent les donneurs âgés de > 60 ans ou les donneurs âgés de 50 à 59 ans présentant deux des trois caractéristiques suivantes : antécédents d'hypertension, créatinine sérique > 1,5 mg/dl ou décès par accident vasculaire cérébral.

Une analyse de 107 787 transplantations rénales de donneurs décédés signalées au registre scientifique des greffes rénales du réseau United Network for Organ Sharing entre octobre 1987 et 2001 a montré une incidence de la DGF de 23% pour les donneurs aux critères standard contre 34% pour les donneurs aux critères élargis.

Une augmentation de la DGF a été notée avec l'âge des donneurs, un temps prolongé d'ischémie froide.

Les facteurs de risque chez le receveur, augmentant la DGF sont, une nouvelle transplantation, le sexe masculin, la race afro-américaine, le diabète, l'obésité, un temps d'attente plus long pour la dialyse et une inadéquation de la taille corporelle entre le donneur et le receveur.(14)

Il n'a pas été observé de façon évidente d'association (15), entre la concentration de sodium du donneur et la présence d'une DGF chez le receveur.

Cependant, d'autres études retrouvent un impact de l'hypernatrémie du donneur sur la fonction rénale des receveurs sur le long terme. Dans ces études, il existe une association entre

une hypernatrémie sévère du donneur et la baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) à 4 ans chez les receveurs. Plus la natrémie du donneur est élevée, plus la fonction rénale du receveur est altérée et ce plusieurs années après la greffe. (15)(16)

Parmi les études concluant à une association entre une hypernatrémie du donneur et la dysfonction du greffon rénal, certaines ont défini un seuil d'hypernatrémie à >155 mEq/L. Dans la cohorte rétrospective de 89 receveurs de rein de Kwiatkosa, et al, des concentrations de sodium >155 mEq/L ont été associées à un risque significativement accru de dysfonctionnement du greffon au cours des 5 années de suivi de 5 ans (test du log rank, $p=0,036$) (17). La dysfonction du greffon à long terme a été définie par les taux de créatinine et la clairance estimée de la créatinine. Il n'y avait pas d'association entre l'hypernatrémie et le dysfonctionnement précoce du greffon. Kazemeyni, et al, sont arrivés à une conclusion similaire ; dans leur cohorte de 57 transplantés rénaux, les greffons provenant de donneurs hypernatrémiques ($[Na^+] >155$ mEq/L) présentaient des valeurs de créatinine significativement plus élevées lors du suivi (141,4 mmol/L contre 114,9 mmol/L, $p=0,02$) (18). Pour la cohorte de 150 transplantations simultanées rein-pancréas de Rangel et al (19), leur analyse multivariée a identifié les niveaux de sodium sérique du donneur >155 mEq/L comme un prédicteur de la fonction retardée du greffon, définie comme la nécessité dialyse dans la première semaine suivant la transplantation (OR 1,09, IC à 95 % 1,04-1,15, $p<0,0001$) (20).

D'autres études n'ont pas trouvé d'association entre la natrémie des donneurs et les fonctions des greffons, cependant les cohortes présentaient une tendance centrale des niveaux de natrémie du donneur entre 145 et 150 mmol/L.

L'explication serait un état pro-inflammatoire local, entraînant une fibrose sur le long terme.

Plusieurs études (in vitro ou in vivo), montrent de la présence de nombreuses molécules pro inflammatoires (ANG II, TGF- β 1, NF- κ B, L-actine des muscles lisses et RANTES), sur des biopsies rénales, lors de la création d'une hypernatrémie > 155mmol/l.

Deux mécanismes sont suggérés :

- Le premier étant que l'hypernatrémie entraîne une réabsorption tubulaire accrue du sodium (principalement dans le tubule proximal), augmentant considérablement la demande en oxygène conduisant à une ischémie tubulaire avec la création de radicaux libres et l'activation de NF- κ B.
- Le deuxième serait dû à l'augmentation de l'osmolalité avec en conséquence un état pro-inflammatoire, et la production de NF- κ B. (22).

L'augmentation de NF- κ B entraîne à terme, une production d'angiotensine 2 avec pour conséquence, la transformation des cellules tubulaires en cellules mésenchymateuses (fibrose). L'activation de NF- κ B équivaut également à la transcription de l'IL-2 sur les cellules T humaines, qui est la première étape vers le rejet aigu d'une greffe rénale. (23)

Une revue récente de la littérature remet en cause l'implication de l'hypernatrémie dans une dysfonction primaire du greffon ainsi qu'une perte précoce de la fonction du greffon comme on l'avait déjà vu précédemment. Cependant elle pose la question de l'état hémodynamique sous-jacent à cette hypernatrémie. (24)

La question est de savoir, si la dérégulation du sodium affecte négativement les résultats de la greffe de manière indépendante ou s'il s'agit d'un effet secondaire à d'autres processus qui n'a pas encore été élucidée. Cela suscite de nombreuses discussions dans la littérature (24).

Les facteurs retrouvés comme étant associés à une amélioration de la fonction rénale du receveur sur le long terme sont la taille du donneur et un bon débit de filtration glomérulaire avant le prélèvement.

E. Prise en charge du donneur en mort encéphalique

1. Prise en charge de la défaillance hémodynamique

Une surveillance hémodynamique rapprochée par un monitoring adapté permettant une anticipation et/ou une réponse médicale rapide à une dégradation hémodynamique est le principal enjeu dans la prise en charge du donneur. Toute dégradation hémodynamique entraînant un défaut de perfusion des organes sera responsable d'une majoration de sa dysfonction avec un risque de perte du greffon. Les recommandations de la SFAR sur la surveillance du donneur d'organe sont les suivantes : il faut au minimum, un ECG, une oxymétrie de pouls, un cathétérisme de l'artère radiale, une voie veineuse profonde si possible permettant une mesure de la ScVO₂, un monitoring du débit cardiaque permettant un suivi continu du débit cardiaque et des index de remplissage, une surveillance de la température centrale, un sondage vésical.

Il existe comme chez le patient de réanimation des questions sur le meilleur moyen de monitorer la volémie du malade. L'utilisation de critères volémiques dynamiques semble plus adaptée pour évaluer la réponse au remplissage, bien que non validés au cours de la ME. (manœuvre de lever de jambe passive, la recherche d'une variabilité respiratoire de la pression artérielle, du flux aortique).

Tous ces moyens de monitoring, ont pour objectif de maîtriser au mieux la volémie du patient et ainsi d'obtenir le meilleur transport en oxygène.

Les objectifs donnés par la SFAR sont : fréquence cardiaque entre 60-120 battements/min, index cardiaque ≥ 3 l/min/m, taux d'hémoglobine ≥ 10 g/ dL, SpO₂ $\geq 95\%$, pression artérielle moyenne >70 mmHg, ce chiffre pouvant être remonté à 80 lorsqu'il s'agit d'un donneur porteur d'une HTA sévère. Les pressions de remplissage doivent être optimales : PVC entre 8 et

10 mmHg, PAPO entre 6 et 10 mmHg, VPP ou VVE <13%, variation échographique de la veine cave supérieure ou inférieure <13%, ScvO₂ >70%, débit urinaire entre 0,5 et 3 ml/kg/h.

Pour maintenir ces objectifs on fait appel en premier lieu au remplissage vasculaire par des solutés de remplissage cristalloïdes. Si malgré un remplissage vasculaire optimal, il persiste une hypotension artérielle, l'introduction d'un vasopresseur, en utilisant la noradrénaline en première intention, est recommandée. Cette partie de la prise en charge du donneur est fondamentale car elle impacte directement sur les futurs greffons.(16)

2. Prise en charge du diabète insipide central

- Les enjeux de cette prise en charge

Il est donc primordial dans ce contexte, de prendre en charge le diabète insipide de manière rapide. En effet, la polyurie causée par le diabète insipide entraîne une hypovolémie, qui peut contribuer à baisser le débit cardiaque et donc la perfusion des organes. Le bas débit cardiaque peut théoriquement entraîner une hypoperfusion rénale, se manifestant dans les suites par une nécrose tubulaire aigüe.

Cependant il n'est pas reporté dans la littérature, de DGF causée par une nécrose tubulaire aigüe. Celle-ci étant possiblement sous-estimée, car il nécessite une biopsie rénale pour confirmer le diagnostic, peu réalisée.

Il est difficilement envisageable de penser qu'une hypovolémie profonde, n'ait pas de conséquence sur un potentiel greffon rénal.

Il existe peu d'étude sur les facteurs influençant la greffe rénale se concentrant sur la volémie des donneurs d'organe, le taux d'amines nécessaire ou la quantité de remplissage utilisée pendant la réanimation.

Dans l'étude de C. Martin and all. (25), le volume de réanimation liquidienne n'avait pas d'impact sur le taux de créatininémie avant le prélèvement, ce qui pourrait suggérer qu'une réanimation volumique agressive ne serait pas toujours associée à un succès clinique ou éventuellement serait le reflet d'une mauvaise stratégie de prise en charge.

Dans le contexte de la transplantation pulmonaire également, il est démontré que le fait d'éviter une surcharge hydrique excessive dans la gestion des donneurs, augmente le nombre de poumons transplantables (26).

Une comparaison peut être faite, avec une étude réalisée par Wilfried Mullens and all, chez des patients insuffisants cardiaques. Ils concluent que, dans une population de patients d'insuffisants cardiaques en décompensation compliqué d'un bas débit, la congestion veineuse (à la fois avec une augmentation de la pression veineuse centrale à l'admission ainsi qu'une réduction insuffisante de la pression veineuse centrale pendant l'hospitalisation) était le déterminant hémodynamique le plus important pour le développement ou le maintien d'une insuffisance rénale. Ces observations fournissent une confirmation clinique importante des données expérimentales selon lesquelles l'optimisation de la fonction cardiaque, sans diminuer la congestion veineuse ne peut pas nécessairement éviter le développement d'une insuffisance rénale. (27)

- La desmopressine (MINIRIN)

La desmopressine ou 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin [DDAVP]) est une hormone synthétique utilisée dans le traitement du diabète insipide. La desmopressine est un analogue synthétique spécifique du récepteur V2, qui a été modifié à partir de l'arginine-vasopressine de deux manières :

- Premièrement le groupe amino de la cystéine a été éliminé pour prolonger la demi-vie

- Secondairement la d-arginine a été remplacée par la l-arginine pour éliminer l'activité vasopressive.

Elle est disponible sous formes parentérale, orale et nasale. Sa biodisponibilité de la forme parentérale est 100 fois supérieure à celle de la forme orale, de sorte que les doses typiques sont de 1 à 4 µg par voie intra-veineuse et de 100 à 400 µg par voie orale. La forme nasale a un début d'action plus rapide, cependant, son efficacité peut être réduite en cas d'inflammation de la muqueuse nasale.

La desmopressine est donc un analogue de la vasopressine avec une affinité supérieure pour le récepteur V2 à la vasopressine. Elle possède une action antidiurétique importante avec son action sur les récepteurs V2 et une action vasopressive moindre au travers les récepteurs V1.

Les récepteurs V2 sont essentiellement localisés sur la membrane baso-latérale des cellules collecteurs du rein. Quand ils sont activés, ils génèrent un signal intracellulaire médié l'AMPc.

Son utilisation dans le diabète insipide, dans un contexte de mort encéphalique permet un contrôle de la diurèse et une régulation de la natrémie.

Une des premières études randomisée contrôlée sur l'utilisation de la desmopressine (bolus 2µg/2h) dans un contexte de mort encéphalique avec diabète insipide (28) a montré une majoration de la dysfonction primaire du greffon, sans évaluation de la fonction rénale à long terme (Primary non-fonction 26 (36.6%), Desmopressin group 18 (48.6%) Control group = 8 (23.5%) p = 0.028) . La réanimation des patients était réalisée avec de la dopamine et les fluides utilisés étaient essentiellement du G2,5% / NaCl 0,45%. La desmopressine a donc été initialement considérée comme délétère sur la fonction rénale du donneur dans les années 90. Cependant des études ultérieures vont remettre en question ce caractère nocif de la desmopressine.

En 1998, dans l'étude de R Guesde and all, étude randomisée contrôlée avec 90 patients, il n'était pas retrouvé de majoration de DGF, ainsi qu'une absence de différence concernant la fonction rénale sur le long terme. (Bolus 1gamma/2h). Ils concluaient que la desmopressine pouvait être utilisée sans risque pour la fonction rénale du receveur. (29)

Des études plus récentes, rétrospectives vont montrer une amélioration des fonctions rénales des receveurs et être en faveur de l'utilisation de la desmopressine, avec une réduction des épisodes de rejet aigu, et surtout une amélioration des taux de créatinine 1 et 3 ans après la transplantation, si le temps d'ischémie froide est inférieur à 14 heures. (30) (31)

Une des hypothèses sur l'amélioration de la fonction rénale serait que la desmopressine neutralise l'endothélium du greffon, avec des corps de Weibel-Palade contenant de l'angiopoïétine 2 pro-inflammatoire chez le donneur. Entraînant une réduction de la libération corporelle de Weibel-Palade au moment de la reperfusion chez le receveur et ainsi un état moindre pro-inflammatoire.

Cependant une étude faite sur des rats (32), infirme cette hypothèse de la diminution de l'état inflammatoire, et ne retrouve pas d'amélioration précoce, ni tardive de la fonction rénale lors d'utilisation de desmopressine. Cela mérite d'autres études, notamment chez l'homme.

Ils mettent cependant en avant un autre aspect de l'intérêt de la desmopressine, sur la modification des besoins hydrique des patients, une stabilité hémodynamique plus pérenne et par conséquent des besoins en catécholamines moindre.

J. E. KAUFMANN and all (33), évoque un effet vasodilatateur local de la desmopressine. A travers le récepteur V2, la desmopressine entraîne une signalisation dépendante de l'AMPc. Cette signalisation pourrait entraîner une activation de la NO synthase et être alors responsable d'une vasodilatation endothéliale.

En réalisant des manipulations in vitro, ils montrent que les agents qui entraînent, une augmentation de l'AMPc intracellulaire peuvent induire la production de NO dans les HUVEC via l'activation de eNOS, et cette activation est en partie indépendante du Ca². Ils concluent cependant que les effets des agents élevant l'AMPc sur la production de cGMP observés dans les HUVEC sont faibles, ce qui soulève des doutes quant à leur pertinence pour l'effet vasodilatateur du DDAVP in vivo. C'est cependant intéressant, et pourrait suggérer qu'une possible vasodilatation locale aurait lieu au niveau rénal ce qui pourrait améliorer la perfusion rénale. Ceci reste une hypothèse.

- Influence des modalités d'administration de la desmopressine sur l'hémodynamique du donneur et les fonctions rénales des donneurs et receveurs ?

La comparaison, des études sur la desmopressine, reste difficile étant donné le changement des pratiques cliniques. L'introduction de la noradrénaline au lieu de la dopamine, le changement des solutés de remplissage, permettent difficilement une comparaison des greffons.

Aucune donnée n'est disponible actuellement pour savoir si la précocité de l'administration ou la dose cumulée de desmopressine a une incidence sur la fonction rénale des donneurs et des receveurs.

Les recommandations officielles (Agence de biomédecine (ABM), SRFL) donnent une conduite à tenir sous forme des bolus avec injections multiples essentiellement, la posologie proposée par l'ABM, consiste en l'injection d'un bolus de 2 microgrammes de desmopressine à renouveler éventuellement toutes les 2 heures. (1)(34)

Il existe également des recommandations, d'une administration sous forme de bolus, dans la population pédiatrique. (35).

Une possibilité d'administration de manière continue est proposée également par l'ABM, 4

microgrammes sur 24h à adapter, selon la diurèse.

Dans notre hypothèse, les donneurs souffrant de diabète insipide central ont une hypovolémie à l'origine d'une altération hémodynamique, d'une diminution de la perfusion des organes et des anomalies ischémiques.

La correction rapide du diabète insipide est un enjeu. La perfusion de doses importantes de desmopressine serait associée à une efficacité plus prolongée permettant de faciliter la correction de l'hypovolémie.

Dans cette hypothèse, l'oligurie possiblement induite serait une réponse physiologique soit à l'hypovolémie ou à un surdosage en desmopressine. Cette oligurie ne serait donc pas liée à une dégradation de la fonction rénale du donneur puisque le débit de filtration glomérulaire est préservé, l'action de la desmopressine s'exerçant sur le tubule collecteur. Il n'existe à ce jour aucun argument de toxicité rénale direct de la desmopressine (Mundt 2016).

Il est donc possible que l'administration la plus précoce possible par rapport au diagnostic de diabète insipide central et à des doses importantes de desmopressine influence l'hémodynamique des donneurs, leur fonction rénale et celle des receveurs à court et long terme. L'objectif de notre étude est de comparer entre deux périodes, les modalités d'administration de la desmopressine en termes de délai d'introduction et de dosage puis l'impact sur l'hémodynamique, la fonction rénale du donneur, ainsi que l'impact sur la fonction rénale des receveurs de greffons rénaux.

II. Matériels et méthodes

1. Design de l'étude

Nous avons inclus des patients hospitalisés dans le service de réanimation de l'Hôpital d'Avignon entre 2015 et 2020.

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective, mono-centrique, de type avant après concernant un changement de protocole de service début 2018.

Il s'agissait d'une étude de changement de pratique, au sein d'un service de réanimation pendant 6 années. Elle concernait la modification du protocole d'administration de la desmopressine, chez des patients en état de mort encéphalique compliquée d'un diabète insipide.

2. Population

Afin de pouvoir réaliser cette étude, nous avons sélectionné dans un premier temps, tous les patients avec un codage réalisé au cours de l'hospitalisation mentionnant un état de mort encéphalique. L'inclusion des patients a été réalisée par ordre chronologique depuis 2015.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients âgés de plus de 18 ans, avec un diagnostic de mort encéphalique et de diabète insipide central dans le service de réanimation de l'hôpital d'Avignon, qu'il y ait prélèvement d'organe ou pas.

Les critères d'exclusion étaient : l'absence de diabète insipide central, un traitement par mannitol ou des diurétiques dans les 12h précédant le diagnostic de mort encéphalique ou suivant le diagnostic, un état de choc réfractaire (posologie d'amines > 1 gamma/kg/min avec une défaillance multi-organes et une hyperlactatémie persistante).

Concernant les receveurs, ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale, provenant de notre population de donneurs inclus.

Les données « donneurs » ont été retrouvées d'après les dossiers médicaux informatisés, en plus des feuilles de surveillance infirmières.

Les données « receveurs » ont été recueillies par l'intermédiaire de l'Agence de Biomédecine grâce à leur numéro Cristal.

3. Éthique

Le service de réanimation ne possédait pas de livret d'accueil spécifique pour les patients et leur famille. Cependant le livret d'accueil de l'hôpital était délivré lors de l'hospitalisation et informait les patients et leurs familles de l'utilisation possible des données de santé à des fins de recherche. En outre, une note d'information était affichée dans la salle d'attente de la réanimation et expliquait la nature et le but de la recherche clinique, le type de donnée exploitée, et les droits des patients.

L'étude est rétrospective et n'impliquait de fait aucune modification thérapeutique pouvant être dommageable pour les patients. Les bénéfices attendus de l'étude sont collectifs. Elle pourrait permettre de montrer une plus grande stabilité des donneurs par l'instauration de ce protocole avec par conséquent moins de variation de volémie, moins de variation de natrémie, d'osmolarité, des besoins moindres en amines et en finalité des greffons de meilleure qualité.

Dans le contexte actuel de pénurie de greffons, tout axe d'amélioration sur la prise en charge des donneurs qui impacterait la fonction rénale des receveurs et ce, sur le long terme constitue un enjeu important.

Il n'y avait aucun risque inhérent à cette étude du fait de sa nature rétrospective.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la société de réanimation de la langue française (SRLF), sous la référence CE SRLF 21-57a.

4. Diagnostic de la mort encéphalique

Le diagnostic de la mort encéphalique est effectué dans un premier temps cliniquement, par la constatation de la perte des réflexes du tronc cérébral.

Secondairement, un test d'hypercapnie est réalisé. Le test d'hypercapnie réalisé est standardisé selon les recommandations de l'agence de biomédecine.

Le diagnostic de la mort encéphalique, permettant de retenir une heure de décès pour le patient, est conclu après la réalisation d'un angioscanner cérébral, ou deux EEG au moins 4h après le diagnostic clinique de la mort encéphalique.

5. Diagnostic du diabète insipide

En parallèle, le diagnostic du diabète insipide est réalisé d'après le relevé de la diurèse horaire sur les feuilles de surveillance infirmière. La constatation d'une diurèse horaire supérieure à 3 ml/kg/h, avec une densité urinaire inférieure à 1005 (obtenue par la réalisation d'une bandelette urinaire), permet de poser le diagnostic de diabète insipide.

6. Prise en charge initiale

La prise en charge des patients en état de mort encéphalique est standardisée dans le service, avec une réanimation d'organes conforme aux conduites à tenir actuelles durant la période de prise en charge. Tous les patients inclus dans cette étude, ont été monitorés par ECG, SPO₂, un CO₂ expiré, cathéter veineux central, cathéter artériel et sonde urinaire thermique.

Une surveillance hémodynamique rapprochée a été réalisée chez ces patients pouvant présenter une variabilité tensionnelle importante. La surveillance hémodynamique est essentiellement réalisée par la pratique d'échographies trans-thoraciques itératives.

Les conduites à tenir en cas de défaillance hémodynamique sont les suivantes : apport de solutés cristalloïdes en cas d'hypovolémie et/ou instauration d'un soutien aminergique avec en

première intention la perfusion de noradrénaline chez les patients vasoplégiques, infusion de dobutamine en cas choc cardiogénique. La perfusion d'hydrocortisone est recommandée en cas d'instabilité hémodynamique.

Des bilans sanguins réguliers ont été réalisés avec notamment ionogramme, bilan rénal et dosage du lactate.

Le traitement d'une hypernatrémie éventuelle, consécutive au diabète insipide, était réalisé par l'apport de soluté glucosé à 2,5% ou 5%, selon l'appréciation du clinicien.

7. Protocole d'utilisation de la desmopressine

Le protocole utilisé sur la première période entre 2015 et 2017 était, après diagnostic d'une polyurie consécutive à un diabète insipide, la perfusion d'un bolus de 1 µg de desmopressine.

En cas de persistance de la polyurie, renouvellement du bolus toutes les 6 heures selon l'appréciation du clinicien.

Le nouveau protocole mis en place a donc été le suivant : perfusion d'un bolus de 2 µg de desmopressine puis mise en place d'une seringue avec perfusion en continue de 4 µg/24h de desmopressine avec possibilité de bolus complémentaires en cas de persistance de la polyurie à l'appréciation du clinicien.

8. Données collectées

Les données collectées chez les donneurs ont été les suivantes : données démographiques - paramètres hémodynamiques des donneurs dont la diurèse - données biologiques des donneurs dont la natrémie, la créatininémie - délai d'administration après le diagnostic de diabète insipide central et dose de desmopressine administrée pendant toute la réanimation.

Les données collectées chez les receveurs de greffons rénaux ont été les suivantes : présence d'une Delayed Graft Function (DGF) - perte du greffon – taux de créatininémie à la sortie d'hospitalisation et à 1 an.

9. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude consistait à démontrer une meilleure précocité d'administration de la desmopressine et une augmentation des doses administrées pendant la réanimation du donneur entre les 2 périodes.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

Premièrement, étudier l'impact de ces changements d'administration de la desmopressine sur la réanimation du donneur et notamment sur son état hémodynamique.

Secondairement, étudier l'impact de ces changements d'administration de la desmopressine sur les fonctions rénales des donneurs et des receveurs de greffons rénaux.

10. Analyses statistiques

Les pourcentages et médianes ont été calculés avec Excel. Les analyses ont été réalisées à l'aide du site Biostat TGV. Le seuil de significativité est fixé à 5% ($p \leq 0,05$), et les tests sont bilatéraux à 95%. Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives et en médiane [IQR] pour les variables quantitatives. L'ensemble des résultats étaient présentés sous forme de tableaux. Les tests utilisés pour la comparaison des deux groupes étudiés sont le test du Chi-deux (χ^2) de Pearson (ou le test exact de Fisher pour les variables dont le nombre de sujets est ≤ 5) pour les variables qualitatives et le test non-paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives dont les distributions ont été testées et ne suivent pas une loi Normale.

III. Résultats

1. Population

De janvier 2015 à décembre 2020, 196 patients sont décédés avec un diagnostic de mort encéphalique, au sein de la réanimation de l'Hôpital d'Avignon.

Dans les suites, 136 patients ont été inclus dans l'analyse principale (Figure 1). La raison la plus courante d'exclusion des patients était l'absence de diabète insipide.

Parmi les patients dépistés, 80 ont été recrutés durant la première période, 2015 à 2017 et 56 patients durant la deuxième période.

Au total 60 patients ont été exclus de l'analyse, 24% durant la première période et 38% durant la deuxième période. L'absence de polyurie était la raison principale (81%) d'exclusion.

Durant la première période, 25 patients ont été exclus, 20 patients devant l'absence de diabète insipide, 1 en raison d'une défaillance multi viscérale, 1 ayant reçu des diurétiques, 2 patients pris en charge initialement en dehors du service et transférés seulement pour la prise en charge finale et 1 patient mineur.

Durant la seconde période, 35 patients ont été exclus, 28 patients n'ont pas présenté de diabète insipide, 1 patient pris en charge initialement en dehors du service et transférés seulement pour la prise en charge finale, 1 patient a reçu du mannitol, 3 patients étaient en défaillance multi viscérale et 2 patients mineurs.

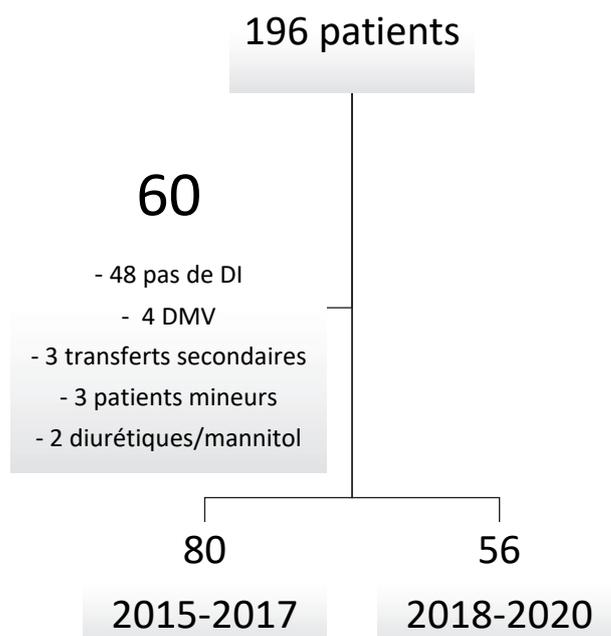


Figure 1. Diagramme de flux.

Les caractéristiques démographiques de base étaient similaires dans les deux groupes (tableau 1).

Nous avons retrouvé la même proportion d'hommes et de femmes dans les deux groupes (50%).

Nous avons pu observer que 79% des patients ont plus de 60 ans dans le groupe 2015-2017 et 69% des patients ont plus de 60 ans dans le groupe 2018-2020, avec pour conséquences un classement dans la catégorie « donneur à critères élargis ».

Concernant l'origine de la mort encéphalique, 65% des patients dans le groupe 2015-2017 et 62,5% des patients dans le groupe 2018-2020, ont été pris en charge dans un contexte d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique. (Tableau 1.)

	Période 2015- 2017 N= 80	Période 2018- 2020 N =56	p value
Homme *	50	50	0.547
Age (années)	72 [63-80]	70,5 [57,8-78,3]	0.364
% > 60ans *	79	69	0.465
DCE *	88,75	85,71	0,257
Score SOFA	9 [8-10]	10 [8.8-11]	0.192
Causes décès :			0.943
- AVC (ischémique et hémorragique)	52 (65%)	32 (62.5%)	0.195
- HSA	7 (8,75%)	4 (5,4%)	0.245
- Traumatisme crânien	7 (8,75%)	9 (12,50%)	0.957
-Encéphalopathie post-anoxique-	14 (17.5%)	11 (19.6%)	0.751
Autres causes (méningites...)			

- DCE = Donneurs critères élargis (> 60 ans ou 49-59 ans + 2/3 des critères suivants : HTA, créatininémie >133umol/l, causes de décès cérébraux-vasculaires)
- Valeurs n = médianes
- * valeur en %
- Valeurs = [Q1-Q3]
- AVC = accident vasculaire cérébral
- HSA = Hémorragie sous arachnoïdienne
- ACR = arrêt cardio-respiratoire

Tableau 1. Données démographiques des donneurs

2. Durée hospitalisation et diagnostic de mort encéphalique, Durée avant l'apparition du diabète insipide

La durée avant le diagnostic de mort encéphalique (basée sur l'heure de l'examen paraclinique) était similaire dans les deux groupes, avec une médiane à 29 heures.

En revanche nous avons pu observer une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le délai entre le diagnostic de mort encéphalique et la fin de la prise en charge des sujets. Cette durée était significativement plus faible chez les sujets dans le groupe 2018-2020 ($p = 0.018$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans le délai entre le diagnostic du diabète insipide et la fin de prise en charge du patient (Tableau 2).

	Période 2015- 2017 N = 80	Période 2018- 2020 N = 56	p value
Durée admission - Diagnostic ME	29 [20 – 52]	29,5 [20 – 56,5]	0.927
Durée diagnostic ME - Arrêt cardiaque/ Transport au bloc	9 [7 – 12]	8 [4 – 11]	0.018
Durée diagnostic DI - Arrêt cardiaque / Transport au bloc	24 [18,8– 34,3]	23,5 [17,5 – 31,3]	0.743

- Valeurs = Médianes
- Durée = H
- ME = Mort encéphalique
- DI = diabète insipide

Tableau 2. Durées de prise en charge

3. Critère de jugement principal : la prescription de desmopressine

Nous avons observé une différence significative, dans le délai d'introduction de la desmopressine, avec une durée médiane de 4 heures dans le groupe 2015-2017 contre une durée médiane de 1 heure dans le groupe 2018-2020 ($p = 0,0006$).

Il existait également une augmentation significative des posologies de desmopressine, avec une posologie médiane de 1 microgramme lors de la prise en charge dans le groupe 2015-2017 contre 4 microgrammes sur la période de 2018-2020, ($p = < 0,001$) (Tableau 3).

	Période 2015-2017 N= 80	Période 2018- 2020 N =56	p value
Durée moyenne diagnostic DI – introduction desmopressine	4 [1 – 8,8] (n=62/80)	1 [1 – 3,3] (n=56/56)	0.0006
Posologie moyenne Desmopressine	1 [0,5 – 2]	4 [3 – 5,6]	0,001

- Valeurs = médianes
- Valeurs = [Q1– Q3]
- Durées = Heures
- Posologie = µg

Tableau 3. Desmopressine, délai d'introduction et posologie

4. Critères de jugements secondaires

- Diurèse

Ces changements de posologies d'administration de la desmopressine, ainsi que son administration plus précoce, impactaient la diurèse.

Nous avons retrouvé une diminution significative de la diurèse totale ainsi que de la diurèse horaire entre les deux périodes : 2,3 ml/kg/h dans la période 2015-2017 contre 1,3 ml/kg/h dans la période 2018-2020 ($p < 0,001$).

La diurèse étant comptabilisée entre l'apparition d'une polyurie hypotonique et le transfert au bloc opératoire ou l'arrêt cardiaque. (Tableau 4)

	Période 2015- 2017 N= 80	Période 2018- 2020 N =56	p value
Diurèse totale	3,5 [2,4 – 5,6]	2,0 [1,2 – 2,8]	< 0,001
Diurèse totale (mL/Kg/H)	2,3 [1,7 – 3,1]	1.3 [0,9 – 1,7]	< 0,001

- Valeurs = médianes
- Valeurs = [Q1– Q3]
- Diurèse = L

Tableau 4. Desmopressine, délai d'introduction et posologie

- Remplissage Vasculaire / Hydratation

Entre les deux périodes, nous n'avons pas observé de différence dans la quantité de solutés cristalloïdes perfusés.

En revanche, la proportion de sujets ayant reçu du glucosé était significativement plus faible dans le groupe où le nouveau protocole était appliqué (95% groupe 2015-2017 contre 84% groupe 2018-2020) ($p=0,039$), la quantité de glucosé donnée aux sujets du groupe 2018-2020 était également significativement plus faible que celle donnée dans le groupe 2015-2017 ($p \leq 0,001$).

- Poids des patients

On ne retrouve pas de différence de poids à la prise en charge initiale des patients, ni à la fin de la prise en charge.

On peut noter que dans le groupe 2018-2020 le poids médian final est plus faible qu'au début de la prise en charge, cependant on ne retrouve de pas de différence de variation de poids au cours de la prise en charge (médiane -1 [-4 – 0], résultats non significatif $p= 0,729$), malgré des apports de fluide plus importants dans le groupe 2015-2017 (Tableau 5).

	Période 2015- 2017 N = 80	Période 2018-2020 N = 56	<i>p value</i>
Apports moyen en solutés cristalloïdes	3,1 [2,4– 4,5]	3,0 [2,0 – 4,5]	0,499
% ayant reçu des cristalloïdes	76 (95%)	53 (95%)	0,467
Apports moyen en solutés glucosés	4,0 [2,5 – 6,0]	2,5 [2,0 – 3,7]	< 0,001
% ayant reçu du glucosé	76 (95%)	47 (84%)	0,039
Poids initial	68,8 [61,9-81,1]	69,5 [59 -80]	0,665
Poids avant transfert au bloc / Arrêt cardiaque (kg)	76 [65,5-86,5]	67 [61 - 78]	0,105
Différence de poids	-1 [-4 – 0]	-1[-4 – 0]	0,729

- Données = médianes
- Données = [Q1-Q3]
- Poids = Kg
- Quantité de fluide = L

Tableau 5. Apports des solutés / Pesée des patients

- Hémodynamique

Concernant les données hémodynamiques, nous avons observé que 100% des patients ont besoin d'un soutien aminergique durant leur prise en charge. Conformément aux recommandations de prise en charge, le soutien aminergique était réalisé dans tous les cas par l'introduction de noradrénaline.

Les posologies de noradrénaline, calculées en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ lors du diagnostic de la mort encéphalique étaient similaires dans les deux groupes, $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Il n'y avait pas de différence significative dans les posologies maximales de noradrénaline entre les deux groupes. La posologie maximale de noradrénaline était de 0,49 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dans le groupe 2015-2017 contre 0,51 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ dans le groupe 2018-2020. Cependant, parmi les donneurs transférés au bloc opératoire pour prélèvement d'organes, la posologie de noradrénaline était significativement diminuée dans le groupe 2018-2020 (posologie noradrénaline $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 0,2 [0,1 – 0,4 groupe 2015-2017 contre 0,1 [– 0,2] groupe 2018-2020 $p = 0,04$). (Tableau 5)

Sur le plan microcirculatoire, nous avons pu noter une lactatémie médiane initiale plus élevée dans la cohorte de 2018-2020 (2,1 mmol/l groupe 2015-2017 contre 2,3mmol/l groupe 2018), ainsi qu'une lactatémie maximale également plus élevée (2,5 mmol/l groupe 2015-2017 contre 2,8mmol/l groupe 2018-2020), mais ces résultats ne sont pas significatifs (Tableau 5).

	Période 2015- 2017 N = 80	Période 2018- 2020 N = 56	<i>p value</i>
Posologie Noradrénaline au diagnostic de ME	0,2 [0,1 – 0,6]	0,2 [0,1– 0,4]	0,749
Posologie maximale Noradrénaline	0,49 [0,25 – 1,12]	0,52 [0,28 – 0,78]	0.839
Posologie Noradrénaline avant le bloc	0,2 [0,1 – 0,4]	0,1 [- – 0,2]	0.04
Patients sevrés de noradrénaline avant le bloc et/ou l'arrêt cardiaque*	14	19	0,394
Lactate ** initial	2,1 [1,4 – 3,1]	2,3 [1,6 – 3,65]	0.176
Lactate ** maximal	2,7 [1,95– 3,5]	2,9 [2,1 – 4,4]	0.319

- Valeurs = Médianes
- Posologie noradrénaline : gamma/kg/min
- * %
- ** en mmol/l

Tableau 5. Variables Hémodynamiques

- Paramètres métaboliques et Fonctions rénales

Les données sur les fonctions rénales des donneurs, ne retrouvaient pas de différence concernant les valeurs de créatininémie initiale (médiane 69 $\mu\text{mol/l}$ groupe 2015-2017 contre 80 $\mu\text{mol/l}$ groupe 2018-2020).

Les taux médians de créatininémie avant le transfert au bloc/l'arrêt cardiaque du patient, ne montraient pas de différence statistiquement significative.

C'est également le cas concernant les résultats des calculs de DFG, qui ne retrouvaient pas de différence statistiquement significative, ni à l'arrivée du patient, ni à la fin de la pris en charge.

Cependant, alors que les natrémies médianes initiales étaient identiques dans les deux groupes (140 mmol/l dans les deux groupes).

Nous avons retrouvé une différence statistiquement significative des natrémies maximales, légèrement plus élevées dans le groupe 2015-2017 (148 mmol/l groupe 2015-2017 contre 146 mmol/l groupe 2018-2020), $p = 0,009$.

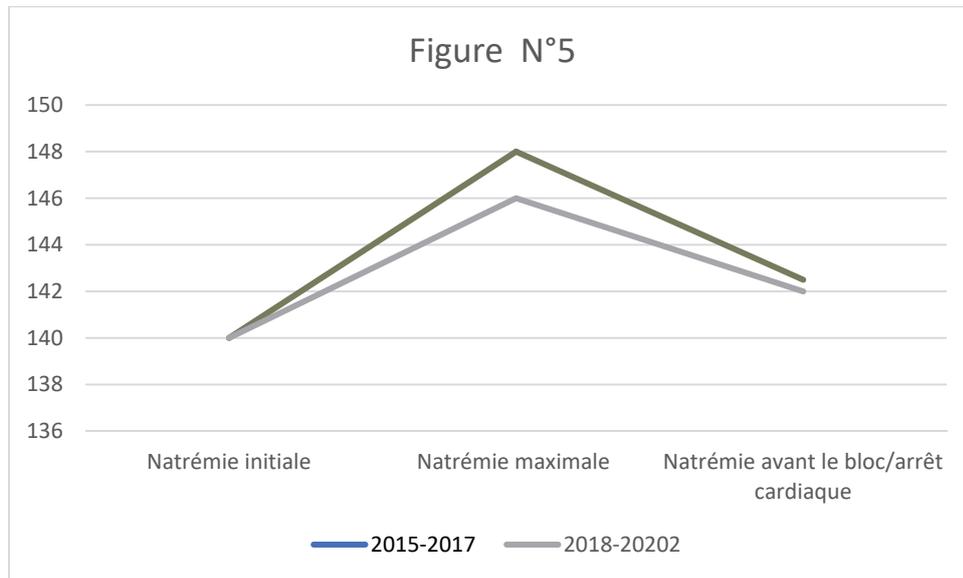
Nous avons également observé, un pourcentage de patient avec une natrémie >155 mmol/l, supérieur dans le groupe 2015, statistiquement significatif. (16% groupe 2015 contre 11% groupe 2018, $p = 0,01$). (Tableau 6).

	Période 2015-2017	Période 2018-2020	
	N = 80	N = 56	<i>p value</i>
Créatininémie initiale	69 [58 – 87,8]	80 [54,5 – 96]	0,273
Créatininémie avant le bloc/l'arrêt cardiaque	73 [57 – 98]	75,5 [61,5 – 103,5]	0,519
DFG initiale	84 [67 – 94]	76 [58 – 92,5]	0,136
DFG avant le bloc/l'arrêt cardiaque	79 [60 – 94]	77 [59 – 94]	0,698
Natrémie initiale	140 [137 – 143]	140 [138 -143]	0,737
Natrémie maximale	148 [146 – 152]	146 [142,8 - 150]	0,009
Natrémie avant le bloc / l'arrêt cardiaque	142,5[140 – 147,8]	142 [138 – 145]	0.231
% patient avec Natrémie > 155mmol/l	16%	11%	0,01

-
- Valeurs = Médianes
 - Valeurs = [Q1 – Q3]
 - Créatininémie = $\mu\text{mol /L}$
 - DFG = ml/min/1,73m^2
 - Natrémie = mmol/L

Tableau 6. Paramètres métaboliques et fonctions rénales

Les variations de natrémies durant la prise en charge son représentées sur la figure n°5.



5. Nombres de patients prélevés

Une dernière information intéressante concernait le nombre de patient prélevés, en proportion des patients pris en charge, dans un contexte de mort encéphalique.

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la proportion de donneurs d'organes totale, ni de donneurs de reins entre les deux groupes.

En effet il a été réalisé un prélèvement d'organe dans, 66,3% des cas dans le groupe 2015-2017 contre 55,6% dans le groupe 2018-2020, $p = 0,198$.

Il a été réalisé 56,3% de prélèvements rénaux dans le groupe 2015-2017 contre 41,1% dans le groupe 2018-2020, $p = 0,081$. (Tableau n°7)

	Période 2015-2017 N = 80	Période 2018- 2020 N = 56	<i>p value</i>
Prélèvement d'organe réalisé	53 (66,3%)	31 (55,6%)	0.198
Prélèvement rénal réalisé	45 (56,3%)	23 (41,1%)	0.081

- Valeurs = nombre de sujet

Tableau 7. Prélèvements d'organes

6. Résultats chez les receveurs

Pendant la première période, 80 patients ont été pris en charge et seulement 45 ont pu être prélevés des deux reins.

Grâce aux données communiquées par l'agence de biomédecine, nous avons pu constater que 88 transplantations rénales avaient pu être réalisées, et donc seulement 2 transplants non utilisés.

Durant la seconde période, 56 patients ont été pris en charge et seulement 23 patients ont été prélevés dans le but de réaliser une transplantation rénale. Avec au total 46 transplants potentiels, 43 receveurs ont reçu une transplantation rénale. (Tableau 8.)

	Période 2015- 2017 N = 88	Période 2018- 2020 N = 43	<i>p value</i>
Reins greffés (n =131)	88/90 (98%)	43/46 (93,5%)	-
<u>Reprise de fonction</u>	83 (94,3%)	37 (86%)	0,176
Immédiate	68 (77,3%)	31 (72%)	0,666
DGF	15 (17%)	6 (14%)	0,651
Pas de reprise	5 (5,7%)	6 (14%)	0,176
<u>Dernier état connu du greffon</u>			0,210
Fonctionnel	57 (64,8%)	33 (76,7%)	0,165
Non-fonctionnel	15 (17%)	7 (16,3%)	-
Patient décédés	16 (18,2%)	3 (7%)	0,115

- Valeurs = nombre total

- DGF = ml/min/1,73m²

Tableau 8. Données receveurs

Fonction initiale du greffon

Lorsqu'on analyse les 131 greffons de l'étude, nous n'avons pas observé de différence concernant la reprise de fonction de ceux-ci entre les greffons provenant du groupe 2015-2017 par rapport aux greffons provenant du groupe 2018-2020. (Tableau 8)

Une analyse a été faite uniquement sur les greffons ayant repris leurs fonctions à la suite de la greffe, soient 120 greffons (83 provenant du protocole 2015 et 37 provenant du protocole 2018).

Le délai médian de sortie des patients ayant reçu ces greffons était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu des greffons provenant du groupe 2015-2017 par rapport à ceux ayant reçu des greffons provenant du groupe 2018-2020 ($p=0.025$).

Les taux de créatinine ne présentaient pas de différence significative. La proportion de greffons fonctionnels (en fonction du dernier état connu du greffon), était significativement plus importante dans le groupe 2018-2020 par rapport à ceux du groupe 2015-2017 ($p=0.022$).

	Période 2015-2017	Période 2018-2020	
	N = 83	N = 37	<i>p value</i>
<u>Dernier état connu du greffon</u> (n= 120)			0.050
Fonctionnel	57 (68,7%)	33 (89,2%)	0.022
Non-fonctionnel	11 (13,3%)	1 (2,7%)	0.102
Patient décédés	15 (18 %)	3 (8,1%)	0.175
Délai médian entre greffe et sortie du patient (jours) *	15 [12 – 21]	12 [9 - 16]	0,025
Taux de créatinine à la sortie du patient (μmol/L) *	157 [113 – 211]	157 [117 – 198]	0,888
Taux de créatinine à 1 an (μmol/L) (n=66) *	138 [111 – 161]	152 [125 – 194]	0,242

- Valeurs = nombre total

- * valeurs = Médianes [Q1–Q3]

Tableau 9. Analyses sur les greffons ayant repris leur fonction suite à la greffe

IV. Discussion

Nous avons réalisé la première étude se focalisant sur le délai d'introduction de la desmopressine, les posologies à administrer aux potentiels donneurs d'organes en mort encéphalique. De plus nous avons relevé de nombreux paramètres hémodynamiques, ainsi que les fonctions rénales dans une seule étude.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il existe peu d'études, concernant la prise en charge des donneurs d'organes en mort encéphalique avec utilisation de la desmopressine, étudiant son influence sur l'hémodynamique, et la gestion de la volémie, capitale dans la gestion des greffons avant prélèvement.

1. Biais/limites de l'étude

Données des Donneurs

Il s'agit d'une étude avant-après étudiant la mise en place d'un protocole dans un service de réanimation. Ce type d'étude entraîne de nombreux biais qui sont inhérent à la méthodologie. En effet, il n'existe pas de randomisation, la sélection des patients est effectuée, sur le codage des dossiers ou il est mentionné un état de mort encéphalique. Cela entraîne un biais de sélection.

De plus, nous n'avons pas réalisé d'appariement, ni de stratification sur les populations recrutées, avec pour conséquence une absence de comparabilité des groupes initiaux, entraînant un biais de confusion.

L'évaluation des résultats de notre étude ne peut être qu'une évaluation brute, absolue des données, permettant de mettre en lumière des points importants pouvant être le sujet de nouvelles études, avec une autre méthode d'évaluation plus robuste.

Données chez les receveurs

Les données chez les receveurs sont assez limitées, nous ne disposons pas des informations cliniques pour pouvoir classer les receveurs et éventuellement réaliser des appariements.

Il existe également un grand nombre de perdus de vue, dans les évaluations des données sur le long terme.

2. Population de l'étude

Caractéristiques démographiques

Concernant la population de notre étude, nous constatons une stabilité des caractéristiques démographiques depuis 2015, date du début de l'inclusion.

Cependant par rapport aux études précédentes portant sur le même sujet (18)(30)(28), notre population est nettement plus âgée (tableau 1). Dans les différentes études citées allant de 1990 à 2010, on retrouve un âge moyen de 50 ans, alors que dans notre étude notre population est âgée en moyenne de 67-69ans, et médian de 70-72 ans dans les deux populations.

L'augmentation de la moyenne d'âge entraîne le classement de notre population, dans celle des donneurs à critères élargis d'emblée, ce qui rend la réanimation d'organe d'autant plus essentielle, notamment du fait du vieillissement rénal.

Si cette différence d'âge n'est pas sans conséquences, nous retrouvons également des causes de mort encéphalique différentes, avec une augmentation des patients en état de mort encéphalique de causes vasculaire et une diminution des patients en état de mort encéphalique de cause traumatique.

Dans notre étude, 65% des patients du groupe 2015-2017 et 62,5% du groupe 2018-2020, sont pris en charge pour un coma d'origine vasculaire (accident vasculaire ischémique et/ou hémorragique).

Ce recrutement de patient peut s'expliquer dans notre cas, par le plateau technique disponible au Centre Hospitalier d'Avignon, qui ne dispose pas d'un plateau neurochirurgical. Ainsi, La majorité des patients victimes d'un traumatisme crânien grave, ou d'une hémorragie méningée sont orientés en premier lieu vers les centres experts de l'Hôpital Nord et de la Timone à Marseille.

Les patients pris en charge dans notre centre pour, un AVC hémorragique, un traumatisme crânien sévère, ou une hémorragie méningée ont donc tous été préalablement récusés par un neurochirurgien sénior, soit du fait de la gravité initiale du patient et/ou de son âge avancé.

L'âge plus élevé de notre population, peut aussi s'expliquer par un vieillissement global de la population, avec une augmentation de l'âge des patients pris en charge en réanimation.

3. Modalités d'administration

Les recommandations de l'ABM/SFAR, recommandent deux modalités d'administration de la desmopressine, une première administration par des bolus réguliers ou une administration continue sans bolus.

En pratiquant la modalité d'administration suivante, un bolus initial de desmopressine (2 microgrammes), puis l'administration d'une perfusion continue de produit, notre objectif était d'empêcher complètement la poursuite d'une polyurie consécutive au diabète insipide.

Nous observons grâce à ce changement de pratique une nette diminution dans le délai d'introduction de la desmopressine avec une médiane de 4 heures dans le groupe 2015-2017 contre 1 heure dans le groupe 2018-2020.

En effet la modalité d'administration en bolus, laisse une possibilité de poursuite du diabète insipide plus élevée avec une augmentation des délais de prise en charge par l'infirmière puis le médecin. Et donc l'introduction d'une administration continue, permet d'empêcher les potentiels retard de prise en charge itératifs.

Il est possible qu'en introduisant un protocole, les médecins de l'équipe, ainsi que l'équipe paramédicale, aient été sensibilisé à une prise en charge plus précoce.

La deuxième observation que nous pouvons noter, est l'augmentation significative des posologies de desmopressine utilisée, entre les deux périodes, avec une posologie médiane de 1microgramme dans le groupe 2015-2017 contre 4 microgrammes dans le groupe 2018-2020.

4. Impact sur le métabolisme de l'eau (diurèse/natrémie donneur)

Comme suscité, le changement de protocole au sein de la réanimation a permis d'augmenter nettement les posologies de desmopressine utilisées dans la prise en charge des donneurs d'organe.

Les conséquences directes de cette augmentation de posologie s'observent à travers une diminution globale de la polyurie hypotonique chez les patients.

En effet, nous constatons une baisse significative de la diurèse horaire des patients, avec une médiane de 2,3 ml/kg/h dans le groupe 2015-2017 contre 1,3ml/kg/h dans le groupe 2018-2020 $p = 0,001$.

Ce diabète insipide peut avoir de multiples conséquences pour le patient, notamment du fait du risque d'hypernatrémie, potentiellement délétères pour les greffons hépatiques et rénaux.

Nous retrouvons une différence significative de natrémie entre les deux groupes de patient, avec des natrémies médianes maximales à 148 mmol/l [146 – 152] dans le groupe 2015 contre 146 mmol/l [142.8 - 150] dans le groupe 2018.

Ce résultat souligne un point important, en effet nous comparons dans ce contexte deux réanimations bien conduites, avec des médianes de natrémies maximales à 149mmol/l. De plus nous constatons que dans les deux groupes 75% des patients ont des natrémies inférieures à 152mmol/l. Dans l'étude de Gallinat A and al., un taux de natrémie < 155mmol/l était une des raisons avancées quant à l'absence d'observation d'une DGF chez les receveurs.

Ces taux de natrémies peuvent être une des possibilités de l'absence de résultat chez nos receveurs.

Nous pouvons cependant observer un plus grand pourcentage de patient avec des natrémies \geq à 155mmol/l dans le groupe 2015. (16% groupe 2015-2017 contre 11% groupe 2018-2020), de manière significative.

La deuxième complication principale du diabète insipide est l'aggravation d'une hypovolémie, néfaste pour l'hémodynamique précaire du patient en état de mort encéphalique.

5. Impact sur le remplissage vasculaire

On observe une différence dans la quantité d'apports de fluide entre les deux cohortes.

Ces variations de diurèse ont en effet un impact direct sur les quantités de fluides que l'on va apporter aux patients, et nous pouvons observer qu'il existe une différence significative d'apport de solutés glucosés entre les deux groupes, avec une médiane à 4 litres dans le groupe 2015-2017 contre 2,5 litres dans le groupe 2018-2020 ($p = 0,003$). Il existe également une différence significative du nombre de patient ayant reçu des solutés glucosés, 95% groupe 2015-2017 contre 84% groupe 2018-2020, ($p = 0,039$).

Cette différence d'apport de fluide, se traduit indirectement au travers du poids des patients.

Bien que la pesée des patients est une mesure souvent imprécise en réanimation, (36) la même

méthode était utilisée sur toute la durée de l'étude, permettant plus de reproductibilité.

Alors qu'on ne retrouve pas de différence de poids initialement entre les deux groupes.

Nous pouvons noter un poids médian plus faible, dans le deuxième groupe. Cependant, la différence de poids entre les deux groupes n'est pas significative. Sur une durée plus importante de réanimation on aurait potentiellement pu voir une différence apparaître, même si les variations de poids en réanimation, ne sont pas seulement liées aux apports de fluides.

Les conséquences de la surcharge hydro-sodée en réanimation peuvent être néfastes. Le syndrome de détresse de respiratoire aigu, est l'une des premières pathologies pour laquelle il a été prouvé qu'une surcharge hydro sodée est délétère (37). Par ailleurs, plusieurs études ne montrent pas de sur-risque pour les autres organes à réaliser une stratégie de remplissage restrictive. (38)

L'étude rétrospective de *Murphy et al* publiée en 2009 confirme et étaye ces données. En effet, les auteurs ont mis en évidence que dans une population de patients admis pour choc septique compliqué dans les 72 heures après leur admission d'un SDRA (ici Acute Lung Injury ALI), la mortalité hospitalière était statistiquement inférieure pour les sujets ayant bénéficié à la fois d'un remplissage vasculaire d'au moins 20 ml/kg à la phase initiale de la prise charge et d'une stratégie de restriction des apports liquidiens à la phase tardive.

Il en est de même pour le choc septique, avec des études qui retrouvent une augmentation de la mortalité en cas remplissage vasculaire excessif. En effet, dans l'étude SOAP *Vincent and all* ont clairement mis en évidence dans une population de patients septiques, en analyse uni puis multivariée, l'impact sur la mortalité de la balance hydrique cumulée dans les 72 premières heures (39). En 2015, sur 173 patients traités pour sepsis il était mis en évidence que les non survivants avaient une balance hydrique journalière supérieure de plus de deux fois à celle des

32 survivants ($p=0,03$). En analyse multivariée, la balance hydrique positive était un facteur indépendant associé à une mortalité plus élevée ($p<0,001$).⁽⁴⁰⁾

Nous pouvons ici réaliser une comparaison, le patient en état de mort encéphalique peut avoir une hémodynamique instable avec une vasoplégie et/ou une hypovolémie importante nécessitant des remplissages vasculaires itératifs, comme dans le modèle du choc septique, avec pour conséquences une augmentation de la balance hydrique et une surcharge hydro sodée majeure. Cette surcharge hydro-sodée pouvant être éventuellement responsable d'une congestion veineuse avec pour conséquence la dégradation des fonctions rénales.

6. Impact hémodynamique

Un des axes d'intérêt de notre étude, était d'observer l'impact d'une augmentation des posologies de desmopressine sur l'hémodynamique de nos patients.

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes, concernant les posologies d'amines à la prise en charge, ni dans la posologie maximale perfusée. Cependant nous retrouvons une posologie médiane légèrement inférieure dans le groupe 2018-2020 chez les patients qui vont être prélevés, $p = 0,04$.

Cela pouvait être attendu dans la mesure où nous étudions deux périodes proches dans le temps avec des prises en charge entre les deux cohortes qui varient peu, en dehors du changement de protocole de desmopressine.

Nous pouvons cependant noter que les patients dans les deux groupes ont des posologies médianes $< 0,5$ gamma/kg/min, ce qui est plutôt faible, et en faveur d'une stabilité globale des donneurs. Les posologies maximales correspondent le plus souvent aux heures entourant l'apparition du diabète insipide, confirmant l'instabilité hémodynamique qu'engendre le passage en mort encéphalique, qui est bien décrit dans la littérature ⁽⁴¹⁾.

7. Impact nombre d'organes prélevés

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la proportion de donneurs d'organes totale, ni de donneurs de reins entre les deux groupes.

En effet, il a été réalisé un prélèvement d'organe dans, 66,3% des cas dans le groupe 2015-2018 contre 55,6% dans le groupe 2018-2020.

Concernant les prélèvements rénaux, nous observons un taux de 56,3% dans le groupe 2015-2017 contre 41,1% dans le groupe 2018-2020, non significatif $p = 0,081$.

On peut observer une tendance à une moindre réalisation de prélèvements d'organes dans le groupe 2018, ce qui peut être expliqué par de nombreux critères non analysés (antécédents notamment de diabète, protéinurie, calcifications vasculaires, période covid...). Il est important de souligner, l'apparition de la COVID 19 dans le groupe 2018-2020.

8. Impact sur les fonctions rénales des donneurs

Nous n'avons pas observé de différences significatives sur la fonction rénale des donneurs entre les deux périodes.

Cependant, la prise en charge pendant la première période est déjà optimisée, comme on peut l'observer au travers des besoins aminergique, des taux de natrémie médian peu élevés. Dans ces circonstances il semble difficile de montrer une différence.

Nous pouvons noter une stabilisation des fonctions rénales des patients, durant la prise en charge, en faveur d'une stabilité globale.

De plus, le taux de créatinine n'est probablement pas l'outil le plus adapté pour l'évaluation de la fonction rénale dans le contexte de réanimation sur des durées de prise en charge aussi courte. Dans ce contexte, l'étude d'un marqueur tubulaire type NGAL urinaire pourrait être intéressante mais le dosage de ce biomarqueur n'est pas réalisé en routine dans notre centre.

9. Impact sur les fonctions rénales des receveurs

Nous n'observons pas de différence significative concernant les reprises de fonctions des greffons, ni sur les taux de créatininémie à la sortie du patient et à 1 an.

On peut se poser la question d'un manque de puissance de l'étude, en effet il s'agit d'une étude avant-après, avec un faible effectif de patient initialement.

De plus il existe de nombreuses données manquantes chez les receveurs, sur les 88 reins transplantés dans le groupe de 2015, on récolte les données de 52 reins à 1an, c'est-à-dire 59% des patients. Cela est encore plus marquant dans le deuxième groupe, ou seulement 43 reins ont été transplantés, avec 32,5% données disponibles à 1 an.

Les données manquantes étant majoritairement sur la deuxième période où nous souhaitons montrer un impact. Cela s'explique probablement par l'arrivée de la COVID 19, avec un grand nombre de données manquantes à partir de 2020, et également par le fait les données des patients greffées durant l'années 2020 ne sont pas encore disponibles pour des nombreux patients.

Cependant, il est retrouvé un délai médian de sortie des patients ayant reçu ces greffons significativement plus élevés chez les patients ayant reçu des greffons provenant du groupe 2015 par rapport à ceux ayant reçu des greffons provenant du groupe 2018-2020 ($p=0.025$), avec une diminution de 3 jours du délai d'hospitalisation.

La proportion de greffons fonctionnels (en fonction du dernier état connu du greffon), est significativement plus importante dans le groupe 2018 par rapport à ceux du groupe 2015 ($p=0.022$). Nous observons des patients qui ont récupéré plus rapidement, avec un potentiel action de la desmopressine. Effet de la meilleure gestion hémodynamique du donneur, moins

de congestion rénale car moins de remplissage par glucosé, effets vasodilatateurs de la desmopressine à plus fortes doses ?

Ces données sont établies sur un faible nombre de sujet, dans un seul centre et seraient à confirmer sur des plus grandes cohortes de patient avec un suivi à plus long terme afin de confirmer nos résultats. Les données concernant les bénéfices de la desmopressine sur les fonctions rénales étaient majoritairement sur le long terme. Nos résultats semblent cohérent avec les données externes, et mériteraient des données à plus long terme concernant les fonctions rénales des receveurs.

V. Conclusion

Il s'agit d'une étude avant-après, mono centrique avec de nombreux patients, 196 patients inclus au total, comparant 2 modalités d'administration de la desmopressine. Nous nous sommes intéressés de manière plus approfondie au profil hémodynamique des patients, aux données sur le remplissage vasculaire, l'hydratation, les fonctions rénales des donneurs et des receveurs.

Cette étude nous a permis de mettre en avant des points intéressants, dans la prise en charge de nos donneurs d'organes. Notamment nous avons pu constater une prise en charge plus précoce des diabètes insipide, avec également une augmentation des posologies de desmopressine de manière significative. Cela a un impact direct sur la diurèse des patients qui est nettement diminuées.

Concernant Les données sur l'hydratation des patients, elles sont concordantes avec un moindre besoin en apport de glucosé.

Cependant nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les fonctions rénales des donneurs, ni des receveurs. On peut cependant noter une tendance à un meilleure stabilité des patients non significative, ainsi que des valeurs de natrémies plus stable.

Un des points importants est de confirmer l'absence d'effets indésirable sur notre population de l'augmentation importante des posologies de desmopressine.

Cela permet également de penser que le degré de dysrégulation peut être interpréter comme un dérèglement hémodynamique, plutôt que comme un trouble électrolytique.

VI. Bibliographie

1. livret_aidebd.pdf . https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/livret_aidebd.pdf
2. Masson E. Hypertension intracrânienne. <https://www.emconsulte.com/article/2373/hypertension-intracranienne>
3. Organ donor management and organ outcome: a 6-year review from a Level I trauma center - PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2352301/>
4. Nijboer WN, Schuurs TA, van der Hoeven JAB, Fekken S, Wiersema-Buist J, Leuvenink HGD, et al. Effect of Brain Death on Gene Expression and Tissue Activation in Human Donor Kidneys. *Transplantation*. 15 oct 2004;78(7):978-86.
5. Van der Hoeven JAB, Ter Horst GJ, Molema G, de Vos P, Girbes ARJ, Postema F, et al. Effects of Brain Death and Hemodynamic Status on Function and Immunologic Activation of the Potential Donor Liver in the Rat: *Ann Surg*. déc 2000;232(6):804-13.
6. Meyfroidt G, Gunst J, Martin-Loeches I, Smith M, Robba C, Taccone FS, et al. Management of the brain-dead donor in the ICU: general and specific therapy to improve transplantable organ quality. *Intensive Care Med*. mars 2019;45(3):343-53.
7. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. janv 2019;90(1):23-30.
8. Mutig K, Saritas T, Uchida S, Kahl T, Borowski T, Paliege A, et al. Short-term stimulation of the thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter by vasopressin involves phosphorylation and membrane translocation. *Am J Physiol-Ren Physiol*. mars 2010;298(3):F502-9.
9. Knepper MA, Kwon T-H, Nielsen S. *Molecular Physiology of Water Balance*. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 2 avr 2015;372(14):1349-58.
10. Hui C, Radbel JM. Diabetes Insipidus. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470458/>
11. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, et al. The Deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation: A Multivariate Analysis1. *Transplantation*. févr 1996;61(3):410-3.
12. Hoefler D, Ruttman-Ulmer E, Smits JM, DeVries E, Antretter H, Laufer G. Donor hypo- and hypernatremia are predictors for increased 1-year mortality after cardiac transplantation: Donor sodium levels in cardiac transplantation. *Transpl Int*. 14 déc 2009;23(6):589-93.
13. González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. sept 1994;20(3):565-73.

14. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet*. nov 2004;364(9447):1814-27.
15. Kwiatkowska E, Bober J, Ciechanowski K, Kędzierska K, Gołmbiewska E. Increased Serum Sodium Values in Brain-dead Donor's Influences Its Long-term Kidney Function. *Transplant Proc*. janv 2013;45(1):51-6.
16. Influence of hypernatremia and polyuria of brain-dead donors before organ procurement on kidney allograft function - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18825624/>
17. Clinical and Biochemical Characteristics of Brain-Dead Donors as Predictors of Early- and Long-Term Renal Function After Transplant. *Exp Clin Transplant*. 15(4).
18. Kazemeyni SM, Esfahani F. Influence of Hypernatremia and Polyuria of Brain-Dead Donors Before Organ Procurement on Kidney Allograft Function. *Urol J*. 26 nov 2008;5(3):173-7.
19. Rangel et al. - 2010 - Delayed Kidney Allograft Function after Simultaneo.pdf.
20. Rangel ÉB, Melaragno CS, Gonzalez AM, Linhares MM, de Sá JR, Salzedas A, et al. Delayed Kidney Allograft Function after Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. nov 2010;42(9):3655-9.
21. Jung et al. - 2010 - The Risk Factors of Delayed Graft Function and Com.pdf.
22. Chang JW, Kim CS, Kim SB, Park SK, Park JS, Lee SK. C-Reactive Protein Induces NF- κ B Activation through Intracellular Calcium and ROS in Human Mesangial Cells. *Nephron Exp Nephrol*. 30 août 2005;101(4):e165-72.
23. Németh ZH, Deitch EA, Szabó C, Haskó G. Hyperosmotic Stress Induces Nuclear Factor- κ B Activation and Interleukin-8 Production in Human Intestinal Epithelial Cells. *Am J Pathol*. sept 2002;161(3):987-96.
24. Basmaji J, Hornby L, Rochweg B, Luke P, Ball IM. A Systematic Review of Donor Serum Sodium Level and Its Impact on Transplant Recipients. *Int J Organ Transplant Med*. 2020;11(2):43-54.
25. Blasco V, Leone M, Bouvenot J, Geissler A, Albanèse J, Martin C. Impact of intensive care on renal function before graft harvest: results of a monocentric study. *Crit Care*. 2007;11(5):R103.
26. Venkateswaran RV, Patchell VB, Wilson IC, Mascaro JG, Thompson RD, Quinn DW, et al. Early Donor Management Increases the Retrieval Rate of Lungs for Transplantation. *Ann Thorac Surg*. janv 2008;85(1):278-86.
27. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, et al. Importance of Venous Congestion for Worsening of Renal Function in Advanced Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. févr 2009;53(7):589-96.

28. Effect of desmopressin substitution during organ procurement on early renal allograft function - PubMed [Internet]. [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8649629/>
29. Guesde R, Barrou B, Leblanc I, Ourahma S, Goarin J-P, Coriat P, et al. Administration of desmopressin in brain-dead donors and renal function in kidney recipients. *The Lancet*. oct 1998;352(9135):1178-81.
30. Benck U, Gottmann U, Hoeger S, Lammert A, Rose D, Boesebeck D, et al. Donor Desmopressin Is Associated With Superior Graft Survival After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 15 déc 2011;92(11):1252-8.
31. Mundt HM, Höger S, Waldherr R, Schnuelle P, Krämer BK, Yard BA, et al. Donor Desmopressin Treatment Does Not Affect Transplant Outcome in the Fischer to Lewis Rat Renal Transplant Model. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. juin 2016;14(3):299-306.
32. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats - Kidney International [Internet]. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)52171-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)52171-6/fulltext)
33. Kaufmann JE, Iezzi M, Vischer UM. Desmopressin (DDAVP) induces NO production in human endothelial cells via V2 receptor- and cAMP-mediated signaling. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2003;1(4):821-8.
34. Maury PE. Procédure pour un patient en état de mort encéphalique. :30.
35. Blanot - 2013 - Gestion du donneur d'organes pédiatrique.pdf.
36. Schneider AG, Thorpe C, Dellbridge K, Matalanis G, Bellomo R. Electronic bed weighing vs daily fluid balance changes after cardiac surgery. *J Crit Care*. déc 2013;28(6):1113.e1-1113.e5.
37. Sakr Y, Vincent J-L, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High Tidal Volume and Positive Fluid Balance Are Associated With Worse Outcome in Acute Lung Injury. *Chest*. nov 2005;128(5):3098-108.
38. Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2006;12.
39. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*: *Crit Care Med*. févr 2006;34(2):344-53.
40. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. déc 2015;19(1):251.
41. Pinsard M, Kerforne T, Mimoz O. Conséquences de la mort encéphalique et réanimation du donneur d'organes. :14.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

