

Hypothermie thérapeutique chez le patient en mort encéphalique et greffe rénale : de l'intérêt théorique au succès pratique

Therapeutic hypothermia in brain-dead patients and kidney-graft function: from theoretical knowledge to practical success

N. Brulé*, J. Reigner**

P
o
i
n
t
s
f
o
r
t
s

» Chaque année, seulement un tiers des patients inscrits sur la liste de transplantation rénale reçoivent une greffe. Différentes pistes sont ciblées afin d'essayer d'endiguer cette pénurie. La première est d'augmenter le nombre d'organes prélevés en développant les prélèvements à partir de donneurs en état de mort encéphalique (EME) dits "à critères élargis" ou à partir de donneurs décédés après arrêt circulatoire.

» Une autre piste fondamentale est de contribuer à la réussite de la transplantation en limitant la dysfonction du greffon, dont le principal marqueur est la reprise différée de la fonction du greffon (RDFG).

» L'utilisation de techniques de perfusion des organes prélevés, mais aussi l'optimisation de la réanimation des patients décédés en mort encéphalique constituent des facteurs importants de réduction de la RDFG. Dans la dernière situation, l'hypothermie modérée du donneur en EME pourrait être une thérapeutique séduisante.

Mots-clés : Donneurs d'organes à critères élargis – Reprise différée de la fonction du greffon (RDFG) – Hypothermie.

H
i
g
h
t
s

Each year, only one third of patients registered on the waiting list receive a kidney transplant. Numerous paths are being explored with the aim of reversing this shortage. The first is to increase the number of donor organs by developing harvesting from patients in a state of brain-death (BD) termed "expanded criteria donors" or from patients deceased from circulatory arrest.

Another fundamental factor is to insure the success of the transplant by limiting the dysfunction of donor kidneys, marked by a delayed graft function (DGF).

The development of techniques to insure correct perfusion of harvested organs, and the optimization of reanimation and intensive care of brain-dead patients constitute important factors in DGF reduction.

Therapeutic Hypothermia for BD patients could to be an attractive care strategy.

Keywords: Expanded criteria donors (ECD) – Delayed graft function (DGF) – Hypothermia.

En France, de 2005 à 2014, le nombre de greffes rénales a augmenté de 36%. Malgré cet accroissement, 20311 patients étaient encore en attente de greffe en 2014. Actuellement, le délai avant une transplantation rénale peut être de plusieurs mois, voire de plusieurs années (1).

Il reste encore beaucoup à faire pour optimiser les résultats à long terme de la transplantation rénale : en effet, en fonction des pays et des critères d'inclusion, la survie du greffon après une première greffe varie de 40 à 60%.

La RDGF : marqueur de la dysfonction du greffon rénal

La reprise différée de fonction du greffon (RDFG), définie comme la nécessité, chez le receveur, d'avoir recours à

la dialyse dans les 7 jours suivant la greffe, hors situation d'hyperkaliémie survenant dans les 24 premières heures, est le marqueur fondamental de dysfonction du greffon rénal (2). C'est l'un des principaux facteurs de risque de mauvais résultats de la transplantation rénale à long terme, de l'augmentation de la durée de séjour à l'hôpital et de rejet aigu du greffon (3).

Le RDFG est la principale manifestation clinique des lésions rénales secondaires aux phénomènes d'ischémie-reperfusion. Ces phénomènes, jusqu'à présent inévitables dans la transplantation rénale, font eux-mêmes suite aux variations des températures de conservation du greffon (3). Le taux de RDFG est accru chez les patients recevant des greffons provenant de donneurs dits "à critères élargis", définis par un âge de plus de 60 ans, ou compris entre 50 et 59 ans avec au moins 2 facteurs de risque : accident vasculaire cérébral

* Service de réanimation médicale polyvalente, CHU de Nantes.

** Université de Nantes, faculté de médecine.

à l'origine du décès, hypertension artérielle (HTA) ou créatininémie > 132 µmol/l (4).

Une stratégie particulièrement bénéfique pour prolonger la durée de fonctionnement du greffon et la survie des patients à long terme consisterait ainsi à prévenir la survenue de RDFG en se concentrant principalement sur la perfusion, les produits de préservation des organes et sur la gestion de la réanimation des patients donneurs d'organes décédés en état de mort encéphalique (EME) [5].

L'hypothermie thérapeutique

Généralités

L'hypothermie thérapeutique (HT), ou contrôle ciblé de la température ($\theta \leq 35^\circ\text{C}$) est une thérapeutique dont les effets neuroprotecteurs ont été observés dès le milieu du XX^e siècle. C'est la raison pour laquelle ce traitement est fréquemment appliqué dans la neuroprotection des patients ayant présenté une agression cérébrale.

Les résultats de nombreux travaux expérimentaux et cliniques ont permis d'en définir les mécanismes d'actions, effets indésirables et modalités d'application, mais aussi d'identifier de multiples champs d'application. Dans les situations de troubles neurologiques faisant suite à une méningite, à un accident vasculaire cérébral (AVC) ou dans les suites de traumatismes crâniens, les résultats de l'HT sont négatifs ou discordants (6). A contrario, dans les situations d'anoxie cérébrale à la suite d'un arrêt cardio-circulatoire (ACR) ou d'une encéphalopathie néonatale, cette thérapeutique a permis une franche amélioration du pronostic des patients : les recommandations internationales préconisent dorénavant d'y recourir systématiquement lors des 12 à 24 premières heures de prise en charge des patients comateux au décours d'un ACR extrahospitalier (7).

Mécanismes d'action

La revue de la littérature effectuée par l'équipe de K.H. Polderman résume les principaux mécanismes d'action de l'HT : il y est notamment mis en exergue le rôle majeur de la réduction du métabolisme basal et de la production de radicaux libres (8). Le contrôle ciblé de la température contribue à la prévention des lésions cérébrales d'hypoxémie-reperfusion par ces nombreux mécanismes (8). Outre le contexte de lésions intracérébrales, l'effet protecteur de l'HT vis-à-vis des lésions cardiaques, pulmonaires, hépatiques et rénales semble prometteur (9).

Effets de l'hypothermie thérapeutique sur la fonction rénale

Plusieurs études anciennes, réalisées chez des patients

ayant présenté un arrêt cardiaque ou traumatisés crâniens, mis dans des conditions d'hypothermie allant de 32,5 °C à 33 °C pendant 24 heures, décrivent une réduction du taux de filtration glomérulaire et du flux plasmatique rénal, ayant pour conséquence une diminution significative de la clairance de la créatinine dans ces conditions d'hypothermie (10). Toutefois, ces anomalies de fonction rénale sont complètement réversibles une fois la température corporelle restaurée. Un des mécanismes évoqué est que l'HT engendrerait une augmentation des résistances vasculaires rénales par vasoconstriction au niveau des artéoles afférentes rénales, à l'origine d'une réduction temporaire du flux sanguin rénal (11-12).

Plus récemment, P. Susantitaphong et al. ont répertorié les études comparant l'effet de 2 cibles thermiques, l'HT versus la normothermie, sur le développement éventuel d'un dysfonctionnement rénal : l'analyse de cette revue de la littérature ne permet pas de mettre en évidence, quel que soit le niveau de température, une diminution du taux de dialyse ou d'insuffisance rénale aiguë. En revanche, chez les malades hypothermes, il est retrouvé une diminution non significative du taux d'insuffisance rénale aiguë dans les sous-groupes des patients atteints d'insuffisance rénale chronique et lorsque la cible de l'HT est plus élevée (> 30 °C) [13]. Dans le contexte particulier de l'ischémie-reperfusion liée à l'arrêt cardiaque, le travail rétrospectif de S. Wolfrum et al. semble démontrer que l'hypothermie légère prévient les altérations de la fonction rénale, évaluées par le niveau de créatininémie (14).

L'hypothermie thérapeutique chez les donneurs d'organes

En ce qui concerne les patients de réanimation en mort encéphalique potentiellement donneurs d'organes, la pratique actuelle est de maintenir la température corporelle du patient entre 35,5 et 38 °C : pour cela, on doit souvent procéder à un réchauffement actif de l'organisme (1).

On dispose de très peu de données sur les conséquences du contrôle ciblé de la température sur la fonction rénale chez le patient donneur d'organes en EME, lors de la procédure de don. Cette voie semble toutefois très prometteuse. En effet, cette pratique, facile à mettre en place, réduit le métabolisme cellulaire et la production de radicaux libres d'oxygène facteurs de lésions d'ischémie-reperfusion. La mise en œuvre d'une HT modérée avant explantation des reins pourrait constituer ainsi un traitement de choix dans la prévention de la RDFG.

Très récemment, l'équipe américaine menée par C. Niemann a évalué, dans le cadre d'une étude prospective, randomisée et contrôlée, l'effet de la mise en place d'un protocole de régulation thermique chez le donneur d'organes en EME (15). L'hypothèse principale de cette étude est que l'induction d'une hypothermie chez le patient en EME permet de réduire de 30 % l'incidence de la RDFG chez le receveur. L'hypothèse secondaire est que cette hypothermie n'entraîne pas de réduction du nombre d'organes transplantés.

Afin de répondre aux différentes hypothèses, les auteurs ont mené chez des patients de réanimation en EME, une étude bicentrique, randomisée selon 2 objectifs de cible thermique : hypothermie légère, de 34 à 35 °C versus normothermie, de 36,5 à 37,5 °C. Considérant que cette étude n'exposait les receveurs de greffons qu'à des risques minimes, le comité d'éthique n'a pas jugé nécessaire l'obtention d'un consentement de leur part avant transplantation. Les critères d'inclusion concernaient les patients adultes en EME – confirmé selon la législation en vigueur. Étaient exclus les donneurs décédés après arrêt cardiaque, les donneurs présentant une instabilité hémodynamique importante, une coagulopathie ou/et une insuffisance rénale terminale lors de leur hospitalisation et les patients atteints d'une pathologie jugée comme réversible et excluant a priori tout don d'organe. L'objectif thermique devait être atteint dans les 4 heures et maintenu jusqu'au départ pour le bloc opératoire. La température cible était obtenue soit spontanément (simple surveillance), soit à l'aide de dispositifs usuellement utilisés dans chaque service de réanimation. Le critère de jugement principal était la RDFG, définie par la nécessité d'au moins une séance d'épuration extrarénale au cours de la première semaine suivant la transplantation. Les critères de jugement secondaires étaient le nombre d'organes transplantés par donneur et le taux de transplantation par groupe de traitement. Afin d'éviter le maximum de facteurs confondants, certaines variables – la créatininémie, l'agence responsable de la répartition des organes, l'âge et le type de donneurs ainsi que la durée d'ischémie froide – ont été intégrées dans le modèle de régression logistique. Les auteurs avaient prévu d'inclure 500 donneurs pour mettre en évidence une différence de 30 % d'incidence de RDFG entre les 2 groupes, avec un risque de première espèce de 5 % et une puissance de 90 %. Une analyse intermédiaire et une analyse de sous-groupes, distinguant les patients donneurs d'organes à critères élargis des autres patients donneurs d'organes étaient prévues. Au terme de l'inclusion de 370 patients en EME, dont 180 dans le groupe HT, les résultats de l'analyse intermédiaire ont conduit le comité de sécurité à interrompre

l'essai. Le résultat principal de ce travail est que l'induction d'une HT permet d'améliorer significativement la RDFG : 28,2 % dans le groupe HT versus 39,2 % dans le groupe contrôle ($p = 0,008$), et ce, en particulier, dans le sous-groupe des donneurs à critères élargis : 36 % dans le groupe HT versus 56,5 % dans le groupe contrôle ($p = 0,003$). L'analyse multivariée montre que l'hypothermie réduit l'incidence de la RDFG, avec $OR = 0,62$; $IC_{95} : 0,43-0,92$; $p = 0,02$ et que, dans le sous-groupe des patients à critères élargis, $OR = 0,31$; $IC_{95} : 0,15-0,68$; $p = 0,003$. Le mécanisme d'action principalement évoqué est que le contrôle thermique permet, via la diminution du stress oxydatif, de réduire les effets délétères d'ischémie-reperfusion, notamment chez les greffons les plus fragiles. Il convient par ailleurs de noter qu'il n'y a pas eu d'effet péjoratif de l'hypothermie, pas de diminution du nombre de greffons prélevés ni de problème démasqué sur le prélèvement des autres organes. Cependant, plusieurs critiques peuvent être faites : la population de patients donneurs d'organes en EME de cette étude bicentrique, bien que comparable dans les 2 groupes (63 % d'hommes, créatinine à $1,1 \pm 0,6$ mg/dl à l'inclusion), diffère de la population française cible, puisqu'elle regroupe essentiellement des sujets jeunes (45 ± 15 ans), parmi lesquels seuls 27 % des donneurs en EME étaient dits à critères élargis. Par ailleurs, les caractéristiques des patients receveurs étaient similaires dans les 2 groupes, hormis le temps d'ischémie froide, qui était significativement plus élevé dans le groupe normothermie que dans le groupe hypothermie : respectivement 16 ± 8 et 14 ± 7 heures ($p = 0,02$).

Conclusion

L'optimisation de la réanimation des patients décédés en EME potentiellement donneurs d'organes est primordiale afin de diminuer le taux de RDFG, principal marqueur de la dysfonction du greffon rénal. L'HT, en réduisant le métabolisme et la production de radicaux libres, apparaît une thérapeutique efficace. Les résultats de l'étude menée par C.s Niemann et al., très encourageants mais comportant certaines limites, doivent conduire à proposer l'évaluation de protocoles de régulation thermique sur des populations différentes. En particulier, la plus grande incidence de patients en EME donneurs à critères élargis en France laisse à penser que l'effet bénéfique de l'hypothermie pourrait être encore plus important chez nos patients que dans cette étude. ■

N. Brulé déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
T. Reignier n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. 2014. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/accueil.htm>
2. Mallon DH, Summers DM, Bradley JA, Pettigrew GJ. Defining delayed graft function after renal transplantation: simplest is best. *Transplantation* 2013;96(10):885-9.
3. Giral-Classe M, Hourmant M, Cantarovich D et al. Delayed graft function of more than six days strongly decreases long-term survival of transplanted kidneys. *Kidney Int* 1998;54(3):972-8.
4. Antoine C. Donneurs à critères élargis : jusqu'où ? *Réanimation* 2013;22:S488-S494.
5. Robert R, Guilhot J, Pinsard M et al. A pair analysis of the delayed graft function in kidney recipient: the critical role of the donor. *J Crit Care* 2010;25(4):582-90.
6. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(20):2174-83.
7. Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL et al.; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80.
8. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009;37(Suppl. 7):S186-S202.
9. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality-Part 2: Practical aspects and side effects. *Intensive Care Med* 2004;30(5):556-75.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite p. 169)

10. Metz C, Holzschuh M, Bein T et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *J Neurosurg* 1996;85(4):533-41.

11. Broman M, Källskog O. The effects of hypothermia on renal function and haemodynamics in the rat. *Acta Physiol Scand* 1995;153(2):179-84.

12. Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men. *Resuscitation* 2004;60(3):253-61.

13. Susantitaphong P, Alfayez M, Cohen-Bucay A, Balk E, Jaber B. Therapeutic hypothermia and prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Resuscitation* 2012;83(2):159-67.

14. Wolfrum S, Pierau C, Radke PW, Schunkert H, Kurowski V. Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of-hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med* 2008;36(6):1780-6.

15. Niemann C, Feiner J, Swain S et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. *N Engl J Med* 2015;373(5):405-14.